

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 11

Минск
2018

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.org.by/перечень). 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:

Вильчук К.У., канд. мед. наук, доцент (председатель),

Улезко Е.А., д-р мед. наук, доцент (заместитель председателя)

Редакционный совет:

Давыденко О.Е., д-р биол. наук, профессор,
член-корреспондент НАН Беларуси,

Девялтовская М.Г., д-р мед. наук,

Гнедько Т.В., канд. мед. наук, доцент,

Кужир Т.Д., д-р биол. наук,

Курлович И.В., канд. мед. наук,

Михалевич С.И., д-р мед. наук, профессор,

Наумчик И.В., канд. мед. наук,

Парамонова Н.С., д-р мед. наук, профессор,

Пересада О.А., д-р мед. наук, профессор,

Прибушения О.В., канд. мед. наук, доцент,

Шишко Г.А., д-р мед. наук, профессор

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	11
ПРОБЛЕМА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РЕПРОДУКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
Андреева Н.Л.	11
ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ	
Андреева Н.Л.	17
ОСОБЕННОСТИ ТИРОИДНОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	
Андреева Н.Л., Михалевич С.И.	24
ФАКТОРЫ, СОЧЕТАЮЩИЕСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА	
Ващилина Т.П., Курлович И.В., Семенчук В.Л.	29
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА	
Верес И.А., Пересада О.А., Грудницкая Е.Н., Иконостасова И.В., Гошкевич Е.А., Тимошенко Т.И.	32
СОДЕРЖАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПРОГЕСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ ЗАВЕРШЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ	
Воскресенский С.Л., Тришина В.Л., Небышинец Л.М.	41
ПРОФИЛАКТИКА ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	
Ганчар Е.П., Кажина М.В., Белуга В.Б., Страпко С.И., Сергей Е.А., Колесникова Т.А.	46
РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗ В ПОДГОТОВКЕ ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ	
Ещенко А.В., Сушкова О.С.	50
РИСК КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИНДУКЦИИ И ИНДУКЦИИ РОДОВ	
Ещенко А.В., Сушкова О.С.	55
ГЕПАТИТ С И БЕРЕМЕННОСТЬ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ	
Зновец Т.В., Барановская Е.И., Жаворонок С.В., Анисько Л.А.	60
ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У HCV-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН	
Зновец Т.В., Барановская Е.И., Жаворонок С.В., Клецкий С.К., Михневич Е.П.	63

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С МУЛЬТИФАКТОРНЫМИ ПРИЧИНАМИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ Курлович И.В., Белуга М.В., Демидова Р.Н., Матач Е.А., Юркевич Т.Ю., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В.	68
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ Курлович И.В., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Митрошенко И.В., Демидова Р.Н.	74
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ Курлович И.В., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Митрошенко И.В., Демидова Р.Н.	79
ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО МЕХАНИЗМА У ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ Курлович И.В., Вильчук К.У., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Митрошенко И.В., Демидова Р.Н.	84
БЕРЕМЕННОСТЬ И ТРОМБОФИЛИЯ: РИСКИ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ Курлович И.В., Дашкевич Э.В., Белуга М.В., Матач Е.А., Демидова Р.Н., Митрошенко И.В., Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Бухвальд Н.А.	89
ЗДОРОВЬЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Русина А.В., Колесникова Т.А.	94
ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА: ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА Милош Т. С., Гуляй И. Э.	98
РОЛЬ ВНУТРИСЕМЕЙНЫХ ОТНОШЕНИЙ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ БРАКОМ В ТЕЧЕНИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ Милош Т.С., Сайковская В.Э., Кузьмич И.И.	102
АНОМАЛИИ ИНВАЗИИ ПЛАЦЕНТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Нагибович С.Ю., Курлович И.В., Ещенко А.В., Сушкова О.С.	105
АНОМАЛИИ ИНВАЗИИ ПЛАЦЕНТЫ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ПО ДАННЫМ ГУ «РНПЦ «МАТЬ И ДИТЯ») Нагибович С.Ю., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Ещенко А.В., Сушкова О.С., Дорошевич В.В., Римашевский В.В.	110
БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В АНАМНЕЗЕ Савицкая В. М., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Петрова Е.В., Жукович А.С., Синькевич Ю. М.	116

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДВОЙНЕЙ Семенчук В.Л.	120
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ИНДИВИДУАЛЬНО-ХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ Сидоренко В.Н., Аринчина Н.Г.	124
ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ РЕЛАКСИНА, ИЛ-6, ИЛ-8 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Сушкова О.С.	128
ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ Ткаченко О.В., Вильчук К.У., Руммо О.О., Курлович И.В., Калачик О.В., Долголикова А.А.	132
ДИАГНОСТИКА, МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ Ткаченко О.В., Курлович И.В.	136
РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ, ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ Ткаченко О.В., Курлович И.В., Нагибович С.Ю., Римашевский В.В., Панкратова О.А., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В.	141
ВОПРОСЫ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ – ОСНОВА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО СОХРАНЕНИЮ И УКРЕПЛЕНИЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ Шилова С.Д.	145
АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ Шириналиев Н.М., Андреева Н.Л.	148
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Шириналиев Н.М., Андреева Н.Л.	153
ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РАК ШЕЙКИ МАТКИ Шириналиев Н.М., Андреева Н.Л.	160
НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ.....	167
ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГОВОГО КРОВотоКА У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ Александрович А.С.	167

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КИМ-1 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ СИНДРОМАМИ Белькевич А.Г., Козыро И.А., Мельникова И.А.	170
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП Г. МИНСКА И МИНСКОЙ ОБЛАСТИ Бовбель И.Э. Сукало А.В., Журавлева А. М., Нефагина Н.В.	174
ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОГО КИСЛОРОДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ Вильчук К.У., Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Елиневский Б.Л.	178
ОЦЕНКА ДОЛГОВРЕМЕННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ИСПОЛЪЗУЕМОГО ИНСУЛИНА, СПОСОБА ЕГО ВВЕДЕНИЯ И СРЕДСТВА КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Волкова Н.В., Солнцева А. В., Беляева Е.А.	185
ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДОФАМИНА КРОВИ НА ВОСПРИЯТИЕ ОБРАЗА СОБСТВЕННОГО ТЕЛА И РАЗВИТИЕ ДЕПРЕССИИ У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ Вязова Л.С., Солнцева А.В.	190
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО Гнедько Т.В., Белуга М.В., Ковшун Д.С., Берестень С.А.	195
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НЕОНАТАЛЬНЫМИ ЖЕЛТУХАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ Гнедько Т.В., Берестень С.А.	201
СТРУКТУРА МИКРОБИОТЫ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ Гнедько Т.В., Берестень С.А., Ковшун Д.С., Блыга З.В.	205
СОВРЕМЕННЫЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ Гнедько Т.В., Остроушко Д.В., Печкурова О.Н.	211
ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ Горбач Л.А.	216
РИСКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ Горбач Л.А.	221
ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ Горячко А.Н.	226

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ Горячко А.Н., Сукало А.В.	230
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ Горячко А.Н., Сукало А.В.	235
ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ГРОДНЕНСКОГО РЕГИОНА В СОВРЕМЕННЫЙ ПЕРИОД И ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ РЕФЕРЕНТНЫХ ВЕЛИЧИН ДЛЯ ЕГО ОЦЕНКИ Дагаева А.А., Ляликов С.А.	239
ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СОДЕРЖАНИЕМ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ Девялтовская М.Г.	244
ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ Девялтовская М.Г., Крамко Д.А., Симченко А.В.	246
КОМПЛЕКСНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К НАРУШЕНИЯМ РАЗВИТИЯ ЯЗЫКА И РЕЧИ Девялтовская М. Г., Симченко А. В.	251
СОСУДИСТЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ЛИКВОРОДИНАМИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА Девялтовская М.Г., Симченко А.В., Крамко Д.А.	254
НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПОСЛЕДСТВИЙ ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА Девялтовская М.Г., Крамко Д.А., Симченко А.В., Винокурова И.А., Шумская Н.В.	257
ОСОБЕННОСТИ ЛИКВОРОДИНАМИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Симченко А.В., Крамко Д.А., Бучель Ю.Ю., Шумская Н.В.	261
ЧАСТОТА ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ВЫХАЖИВАНИИ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Витушко А.Н.	266

РАНГОВАЯ СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И РАЗЛИЧНЫМИ НЕОНАТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Печкурова О.Н.	274
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОВМЕСТНОГО ПРЕБЫВАНИЯ МАТЕРИ С РЕБЕНКОМ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ВЫХАЖИВАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕДИАТРИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ДЛЯ ВЫХАЖИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ Ключинская Л.В., Гончарова Е.В., Савченко О.И., Карпова С.Э., Файкова А.И.	279
ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И ЛЮПУС НЕФРИТА У ДЕТЕЙ: ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ 30 СЛУЧАЕВ Козыро И.А., Сукало А.В.	284
СВЯЗЬ ВИТАМИНА Д И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ Михно А.Г., Солнцева А.В., Дашкевич Е.И.	288
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ПЛОДНОСТИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ Остроушко Д.В., Печкурова О.Н.	291
ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ Парамонова Н.С., Карчевский А.А., Островская О.Б., Горбачевский П.Р.	296
СОСТОЯНИЕ ПРО-/АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ Парамонова Н.С., Малолетникова И.М.	301
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДА АЗОТА, ДЕСКВАМАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ВНЕГОСПИТАЛЬНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ Парфёнова И.В., Максимович Н.А., Гуляй И.Э.	305
ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА Песковская Н.А., Солнцева А.В., Шлимакова Е.И.	309
ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА Пискун Т.А., Прилуцкая В.А., Хвесько М.И.	311
ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА Прилуцкая В.А., Пискун Т.А., Павловец М.В.	315

ОСОБЕННОСТИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТАЦИОННЫМ ХОЛЕСТАЗОМ Сергейчик Л.С.	320
ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ ГЕПАТИТ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ Сергиенко Е.Н., Романова О.Н., Артемчик Т.А., Ключарева А.А., Климович Н.В., Клецкий С.К., Сахаров И. В., Лисицкая Т.И., Кашкан А.М., Очеретний М.Д., Булдык Е.А., Грынчак В.П., Стрижак Ю.В.	323
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ Симаченко О.В., Девялтовская М.Г.	330
ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Елиневский Б.Л.	335
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕЗАДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Елиневский Б.Л., Крамко Д.А.	340
ВЛИЯНИЕ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА Сукало А.В., Прилуцкая В.А., Жидко Л.Б., Салих Е.П., Рамизовская А.А.	344
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ И ПОЛИМОРФИЗМ RS1130866 ГЕНА SFTRV У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ Сухарева А.П., Шишко Г.А., Михаленко Е.П., Малышева О.М., Артюшевская М.В., Аджиева В.Ф., Адасько В.И., Сержан Т.А. ² , Кильчевский А.В.	349
ВЕРОЯТНОСТЬ И РИСКИ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО СУДОРОЖНОГО ПРИСТУПА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В.	354
ОЦЕНКА ДАННЫХ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО НЕСПРОВОЦИРОВАННОГО ПРИСТУПА У ДЕТЕЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПСИИ Шалькевич Л.В., Жевнеронок И.В.	358
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА	363
ОПЫТ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ГРЫЖ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ Бортновская Н.П., Николаева Ю.З., Криволапов О.В.	363

АНАЛИЗ ВАРИАНТОВ СЕГРЕГАЦИИ ХРОМОСОМ В СПЕРМЕ У МУЖЧИН-НОСИТЕЛЕЙ РОБЕРТСОНОВСКОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ (13;14) Головатая Е.И., Громыко О.А.	366
РЕДКИЙ ТИП СЕГРЕГАЦИИ СОВМЕСТНАЯ-2 НА ПРИМЕРЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ Громыко О.А., Головатая Е.И.	371
ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ С ПРЕНАТАЛЬНО ВЫЯВЛЕННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ У ПЛОДА Ершова-Павлова А.А., Кульпанович А.И., Прибушения О.В., Наумчик И.В.	376
ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ С ПРЕНАТАЛЬНО УСТАНОВЛЕННОЙ АГЕНЕЗИЕЙ/ДИСГЕНЕЗИЕЙ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА У ПЛОДА Зобикова О.Л.	381
НЕОНАТАЛЬНО ЛЕТАЛЬНАЯ ГИПОФОСФАТАЗИЯ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ Лазаревич А.А.	386
НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ 2 ТИПА В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ Лазаревич А.А.	392
ФОРМИРОВАНИЕ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО МЕРТВОРЖДЕНИЮ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ Лемешевская Т.В.	398
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕВОСТОРОННЕЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ С ТОРАКАЛЬНОЙ ЭКТОПИЕЙ ПОЧКИ Мотюк И.Н., Главацкая Е.Н., Прибушения О.В., Зобикова О.Л.	401
МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И СОПУТСТВУЮЩИЕ АНОМАЛИИ У ПЛОДОВ II ТРИМЕСТРА: АНАЛИЗ 84 СЛУЧАЕВ Новикова И.В., Лазаревич А.А., Венчикова Н.А., Тарлецкая О.А., Соловьева И.В., Мараховская Э.И., Ковалев С.И.	406
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА 45,X/46,XPSUIDIC(Y) У ОДНОГО ПЛОДА ИЗ ДВОЙНИ Прибушения О.В., Требка Е.Г., Громыко О.А., Головатая Е.И., Бор্তновская Н.П., Колыбенко М.И., Фролова А.В.	410
РАЗНООБРАЗИЕ ФУНКЦИЙ БЕЛКОВ SMN Сокольник В.П.	416
ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ В СБОРНИК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ	421

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ПРОБЛЕМА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РЕПРОДУКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Андреева Н.Л.

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

Резюме. В статье освещены современные взгляды, опубликованные в литературе, на планирование, ведение беременности и родоразрешение пациенток при злокачественных заболеваниях, а также влияние злокачественных новообразований на течение беременности и состояние плода.

Ключевые слова: беременность, злокачественные новообразования, родоразрешение, осложнения беременности

Введение. Рак – это системное заболевание, признаком которого является образование аномальных клеток, которые прорастают за пределы своих обычных границ, способны проникать в близлежащие ткани и распространяться в другие органы.

Причина рака – повреждение цепочки ДНК, которая является программным обеспечением человеческого организма. В результате запускается процесс превращения нормальных клеток в раковые. Канцерогенные неблагоприятные условия действуют напрямую на соматические клетки тех органов и вызывают рак непосредственно у индивида, подвергающегося этому воздействию. А мутация генов половых клеток, передаваясь по наследству, определяет риск возникновения рака для последующих поколений.

За последние десять лет заболеваемость раком в Беларуси (на 100 тыс. населения) увеличилась на 34 %. Вместе с тем на протяжении многих лет в структуре всех причин смерти онкологическая патология занимает второе место после болезней системы кровообращения. В Беларуси наблюдается типичная для европейского континента ситуация, когда продолжительность жизни среди мужского населения больше всего сокращается вследствие смертности от злокачественных новообразований легких, желудка, у женского населения – из-за гинекологических опухолей и рака толстого кишечника.

Злокачественные новообразования в Республике Беларусь:

1. Злокачественные новообразования молочной железы: 1 случай на 1000 населения.
2. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов и лёгких: 1 случай на 2000 населения.
3. Злокачественные новообразования желудка и тела матки: 1 случай на 3000 населения.
4. Злокачественные новообразования толстой кишки: 1 случай на 4000 населения.
5. Злокачественные новообразования шейки матки и яичников и почки: 1 случай на 5000 женского населения.
6. Злокачественные новообразования щитовидной железы: 1 случай на 8000 населения.

Сочетание беременности и злокачественных новообразований различных локализаций встречается в 2 % случаев от всех родов в Республике Беларусь.

В год только в Республиканском центре РБ родоразрешается 150 беременных со злокачественными заболеваниями. Наибольшее число беременных пациенток имеют злокачественные опухоли щитовидной железы, на втором месте лимфомы и рак шейки матки, на третьем рак молочной железы в сочетании с беременностью.

На сегодняшний день с одной стороны имеет место неуклонный рост злокачественной заболеваемости, в среднем на 3 % в год, с другой стороны несомненный прогресс и успехи в диагностике и лечении рака. Отмечается переход злокачественных заболеваний из разряда смертельных в разряд хронических и тем самым желание пациентов с длительной ремиссии выполнить материнский инстинкт. А также тенденция к «омоложению» возникновения рака и увеличения возраста женщины приступить к планированию беременности и рождению ребенка. А увеличение возраста женщины на пять лет вдвое увеличивает ее шансы приобрести раковое заболевание. Все это явилось причиной увеличения числа беременных пациенток с анамнезом онкозаболевания.

Влияние злокачественных новообразований на течение беременности и состояние плода. Накопленные за многие годы знания физиологии беременности позволяют судить о том, что в течение всего гестационного периода организм женщины претерпевает радикальные изменения. Полностью перестраивается работа нервной, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной и мочевыделительной систем. В психическом статусе возникают своеобразные сдвиги, известные как доминанты беременности. Значительное влияние на органы и ткани беременной женщины оказывают плацентарная ткань и организм плода. В связи с чем акушеры рассматривают систему мать-плацента-плод как единое функциональное целое. Вследствие чего беременность оказывает существенное влияние на течение заболеваний различной природы и локализации, а, те в свою очередь, на течение и исходы периода гестации [1, 2, 3, 4, 5].

У беременных злокачественные и доброкачественные опухоли наблюдаются в 0,3 % от всех гестаций [6]. В свою очередь сочетание беременности и злокачественных новообразований различных локализаций диагностируется в 0,1 % случаев [7, 8]. По данным S. Triunfo и соавт. [9] частота злокачественных новообразований, диагностированных у беременных женщин в западных странах, составляет 1 на 1000 беременностей. В настоящий момент в мире наблюдается тревожная тенденция к росту числа случаев онкологических заболеваний на фоне беременности. По прогнозам, в ближайшее время в странах Евросоюза ежегодно ожидается 4000–5000 подобных случаев, а в США уже встречаются до 6000 новых случаев рака в гестационном периоде [10, 11, 12].

Немалую лепту в это вносит тот факт, что все чаще онкопатология диагностируется у лиц молодого возраста [13, 14]. Наблюдающаяся в настоящий момент современная тенденция к снижению возраста возникновения рака и увеличения возраста планирования беременности приводит к росту числа случаев сочетания онкологических заболеваний и беременности, что, возможно, связано с формированием семьи и планированием беременности в старшем возрасте, а также с ранней диагностикой онкологических заболеваний. Согласно литературным источникам, увеличение возраста женщины на пять лет вдвое увеличивает её шансы приобрести злокачественное заболевание во время беременности. С другой стороны, современные достижения в методах диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также переход злокачественных заболеваний из разряда смертельных в хронические, еще больше поспособствовало увеличению числа беременных пациенток, в анамнезе которых отмечаются случаи злокачественных заболеваний [15, 16]. При этом рекомендации врачей по прерыванию беременности на фоне онкологических заболеваний пациентками чаще всего не выполняются. В результате чего врачи акушеры-гинекологи вынуждены вести наблюдение за такими пациентками, давать рекомендации по ведению, срокам и методам родоразрешения. [17, 18]. По данным

исследования А. Maulard и соавт. [19] большинство сочетаний злокачественных опухолей с беременностью приходится на рак щитовидной железы, лимфомы, лейкозы, рак молочной железы, рак шейки матки, рак почки, рак желудка и колоректальный рак.

Теоретическая часть проблемы сочетания беременности со злокачественными неоплазиями впервые поднята Ю. Конгеймом в конце XIX века, который отметил сходство между эмбриональными и опухолевыми процессами и даже выдвинул гипотезу о том, что раковые клетки развиваются из оставшихся в тканях взрослого организма эмбриональных клеток. В дальнейшем данная гипотеза легла в основу целого ряда теорий онкогенеза, а сходство эмбриогенеза и канцерогенеза обозначилось ещё чётче. Так, общими чертами эмбриональных и атипичных клеток являются способность к инвазивному росту и ускоренному неоангиогенезу. За последние годы обнаружены толерантность иммунокомпетентных клеток к чужеродным антигенам эмбриона и новообразований, многие общие маркеры беременности и онкопатологий [20]. В настоящий момент практически все известные онкомаркёры удалось выделить из сыворотки крови беременных женщин в те или иные периоды эмбриогенеза [21, 22]. Более того, L. Li и соавт. [Ошибка! Источник ссылки не найден.] получили полноценный мышинный эмбрион в результате имплантации в яйцеклетку ядра медуллобластомы. Исследователи предполагают, что последующее совместное изучение эмбриогенеза и канцерогенеза могло бы расширить знания о каждом из данных процессов.

Данные о течении беременности и сохранении плода в клинической картине неоплазий противоречивы. Одни авторы считают факт наличия злокачественных заболеваний экстрагенитальной локализации фактором, не влияющим на протекание беременности, другие высказывают мнение о том, что рак в гестационный период сопровождается высокой частотой гипоксии плода, невынашиванием беременности, плацентарной недостаточностью, тромбозом плаценты [24, 25, 26, 27].

В первую очередь, подобный противоречивый характер клинических сведений объясняется недостаточным количеством наблюдений. В литературных работах, посвященных течению беременности на фоне онкопатологии, достоверно установлено увеличение частоты гибели плода в постимплантационном периоде, случаев нарушения развития фетоплацентарного комплекса: дистрофические изменения в плацентарной ткани, гипоксии и гипоплазии плода. Многие исследователи обращают внимание на уменьшение патогенного действия на эмбрион с увеличением срока гестации. Доказано, что основное токсическое воздействие рака приходится на I триместр гестации [28, 29, 30].

В свою очередь, по мнению некоторых авторов, сама беременность стимулирует злокачественные заболевания. В литературе известны клинические случаи развития спонтанного разрыва почки под влиянием беременности на фоне бессимптомной ангиомиолипомы. Другими исследователями описываются случаи стимуляции роста и метастазирования различных злокачественных заболеваний мочевыделительной системы во время беременности [31, 7].

Взаимовлияние беременности и канцерогенеза может проявляться и эктопически, как в случаях кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода на фоне портальной гипертензии в результате развития мукознойцистоаденомы поджелудочной железы, описанных в работах И.П. Парфёнова и соавт. [32, 33]. В исследовании Л.А. Пестряевой и соавт. [34] имеются сведения о повышенном риске тромбозомболических осложнений неоплазий в гестационном периоде.

В клинической практике есть сообщения об единичных случаях метастазирования злокачественных неоплазий в плаценту или ткани плода, так и развитие различных аномалий развития [35, 36]. Существуют данные о передаче опухолей различной природы от матери к плоду [37]. Однако относительно небольшое количество исследований не позволяет дать им оценку. С одной стороны, в литературе допускается

вероятность того, что злокачественные заболевания дают метастазы в ткани плода и плаценты или вызывают пороки развития. С другой стороны, единичные наблюдения, по мнению К. Miller и соавт. [38] не позволяют сделать определенный вывод, так как пороки развития плода с постоянной регулярностью встречаются и у неотягощенных по онкозаболеваниям матерей, и чаще всего являются следствием иных факторов.

Отдельную группу представляют собой экспериментальные исследования на животных. Экспериментальных работ, посвящённых данным вопросам немного, однако в них убедительно демонстрируется тератогенное действие на эмбрионы мышей многих новообразований, таких, например, как асцитная карцинома Эрлиха и карцинома лёгких Льюиса [39, 40]. Экспериментальное влияние роста опухоли на гестационный период можно оценить по различным признакам: сроки вынашивания, наличие гипоксии плода, общее количество плодов, количество жизнеспособных плодов, степень их развития, наличие аномалий развития и метастазов в плодных тканях. [24, 28]. Д.А. Боков и соавт. [41] в экспериментах на крысах продемонстрировали, что злокачественные заболевания способны метастазировать в ткани, защищенные гистогематическими барьерами, имея возможность давать метастазы в плаценту и ткани плода, однако дальнейшего развития злокачественных неоплазий у потомства не отмечалось.

В тоже время в ряде других экспериментальных работах продемонстрировано торможение развития некоторых других опухолей (карцинома Флекснера-Джобинга, саркома Йенсена, саркома Синельникова-Кричевского). Более того, удлинялся срок жизни у животных с уже развитой опухолью. Данный эффект больше был характерен при развитии карцином, нежели чем при развитии сарком. Важным открытием явилось то, что процесс канцерогенеза ускорялся в послеродовом периоде [24, 42].

На сегодняшний день наблюдается рост случаев злокачественных заболеваний на фоне беременности, что связано с общемировой тенденцией «омоложения» случаев рака и увеличения возраста планирования семьи среди женщин. В то же самое время современные достижения в методах диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также переход злокачественных заболеваний из разряда смертельных в хронические, еще больше поспособствовало к увеличению числа беременных пациенток, в анамнезе которых отмечаются случаи рака. Данные о взаимном влиянии гестации и опухолевого процесса противоречивы, что, в первую очередь, связано с недостаточным количеством в литературе клинических и экспериментальных наблюдений. Проанализировав литературные источники, мы пришли к выводу о том, что чаще всего во время беременности встречаются рак молочной железы, рак щитовидной железы и лимфомы.

Решение о возможности пролонгирования беременности у женщин, перенесших онкологическое заболевание или у пациенток, впервые выявленном во время беременности, должно приниматься коллегиально врачом-онкологом, врачом-акушером-гинекологом с учетом:

- 1) морфологического строения и стадии опухоли;
- 2) объема предстоящей или проведенной операции;
- 3) времени, прошедшего после лечения;
- 4) акушерского анамнеза и срока беременности к моменту выявления опухоли;
- 5) наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Прерывание беременности предлагается пациентке только при верифицированном злокачественном заболевании, при котором необходимо проведение химиотерапии в срочном порядке. Клинический опыт свидетельствует о нецелесообразности сохранения беременности раннего срока при сочетании со злокачественными опухолями, для лечения которых предполагается применить лучевую и (или) химиотерапию. Беременность не провоцирует развитие рака, другое дело, что она может провоцировать прогрессирование существующей опухоли. В клинической онкологии

отсутствуют доказательства повышения частоты злокачественных опухолей во время беременности. Сочетание рака и беременности можно объяснить простым совпадением. В клинике наиболее вероятны два варианта: отсутствие влияния беременности на опухоль либо ухудшение клинического течения заболевания. Прогноз для ребенка более благоприятен, если опухоль проявляется поздно – в III триместре. Если рак выявлен в III триместре, это свидетельствует о том, что растущая опухоль существенно не влияет на вынашивание беременности и рост плода. Несвоевременное начало химиотерапии увеличивает риск материнской смертности. Первый случай химиотерапии беременной был зафиксирован США еще в 1946 году. Женщина после этого выжила и родила нормального ребенка. Хирургическое лечение злокачественных заболеваний проводится, не прерывая беременности, однако целесообразнее его отсрочить и провести после родоразрешения, если возможно. Как правило, это применимо к высокодифференцированным опухолям с медленным ростом или при выявлении онкозаболевания в 3 триместре.

Для врача-акушера-гинеколога значимо понимать: раннее выявление опухолей при осмотрах, онкологическая настороженность при приеме пациентов, планирующих беременность, улучшит качество работы врача и сохранит здоровье пациентки. Большая часть онкозаболеваний, выявленных во время беременности, могла быть установлена на этапе планирования беременности при более тщательном сборе анамнеза, улучшенной диагностики, правильном скрининге [43].

При осмотре пациенток, планирующих беременность необходимо предложить им пройти прегравидарную подготовку.

Прегравидарная подготовка:

1. Общие клинические обследования.
2. Тщательный сбор анамнеза.
3. Осмотр шейки матки в зеркалах, цитологическое исследование шейки матки, кольпоскопия, исследование на инфекции, передающиеся половым путем, пальпация молочных желез и лимфатических узлов на врачебных осмотрах.
4. Ультразвуковое обследование щитовидной железы, молочной железы, органов брюшной полости и малого таза.
5. Исследование гормонов щитовидной железы, ионизированного кальция.
6. Консультация врача-эндокринолога, врача-терапевта, врача-онколога и других смежных специалистов по показаниям.
7. Биопсия очаговых образований.
8. Флюорография.
9. Обследование желудочно-кишечного тракта (кал на скрытую кровь, колоноскопия, ФГДС (по показаниям)).
10. Исследование онкомаркеров (по показаниям).

Литература

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой. – 2 е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 1088 с.
2. Лядвин А.Ю. Сравнительный анализ физиологической беременности и беременности, осложненной хроническим пиелонефритом / А.Ю. Лядвин // В сборнике: инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 50-летию медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва». – 2017. – С. 130–133.
3. Момот А.П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза / А.П. Момот // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 2. – С. 44–52.
4. Никогосян Л.Р. Медицинские и физиологические аспекты патологической беременности / Л.Р. Никогосян, К.В. Аймедов, Л.П. Лебига // Архивариус. – 2016. – № 2. – С. 133–136.
5. Ульянич А.Л. Прогностические факторы нарушения физиологического течения беременности у женщин в период первого, второго и третьего триместров беременности / А.Л. Ульянич [и др.] // Научные исследования и разработки молодых ученых. – 2016.
6. Каспарова А.Э. Лейомиома забрюшинного пространства и беременность (клиническое наблюдение) / А.Э. Каспарова, К.К. Якубова // Вестник СурГУ. Медицина. – 2016. – № 3. – С. 26–28.

7. Рак мочевого пузыря в период беременности / М.П. Нанкова [и др.] // Наука через призму времени. – 2017. – № 8. – С. 127–130.
8. Small cell bronchial carcinoma and pregnancy: about a case with review of the literature / F. Safini [et al.] // Pan Afr Med J. – 2016. – Vol. 23. – P. 130.
9. Triunfo S. Cancer in pregnancy: diagnosis, treatment and neonatal outcome / S. Triunfo, G. Scambia // Minerva Ginecol. – 2014. – Vol. 66. – P. 325–334.
10. Паукер В. Онкологические заболевания и беременность / В. Паукер // Онкогинекология. – 2014. – № 4. – С. 59–67.
11. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975–2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity / C. Ehemann [et al.] // Cancer. – 2012. – Vol. 118. – P. 2338–2366.
12. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development / K. Van Calsteren, F. Amant // Verh K AcadGeneesk Belg. – 2010. Vol. 2. – P. 278–286.
13. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 250 с.
14. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000–2008 / E. Desandes [et al.] // Pediatr Hematol Oncol. – 2013. – Vol. 30(4):291–306.
15. Антипова Ю.Е. Тератома и беременность: случай из практики / Ю.Е. Антипова // В сборнике: Инновационные технологии в образовании и науке Сборник материалов II Международной научно-практической конференции. – 2017. – С. 101–102.
16. Пароконная А.А. Молодой возраст: рак, беременность, фертильность / А.А. Пароконная // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 2. – С. 206–211.
17. Мисюкевич Н.Д. Особенности протекания рака шейки матки на фоне беременности. клиническое наблюдение / Н.Д. Мисюкевич // В сборнике: Материалы 70-й межвузовской (V Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции Южно-Уральского государственного медицинского университета. – 2016. – С. 141–142.
18. Новикова О.В. Рак эндометрия на фоне беременности / О.В. Новикова [и др.] // В книге: онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению тезисы I Национального конгресса. – 2016. – С. 115.
19. Cancer and pregnancy / A. Maulard [et al.] // Rev Prat. – 2012. – Vol. 62. – P. 954–959.
20. Чехун В.Ф. Злокачественные опухоли и беременность / В.Ф. Чехун // Здоровье Украины. – 2003. – № 73. – С. 45–60.
21. Взаимосвязи специфических иммунных реакций на химические канцерогены и стероидные гормоны у беременных женщин / А.Н. Глушков [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 63–70.
22. Экспрессия маркеров ангиогенеза и окислительного стресса в плаценте при беременности на фоне рака молочной железы / М.В. Волочаева [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 13.
23. Mouse embryos cloned from brain tumors / L. Li [et al.] // Cancer Research. – 2003. – № 63 – P. 2733.
24. Беременность и опухолевый рост: взаимосвязи в клинической и экспериментальной медицине / М. А. Реутин [и др.] // Педиатр. – 2012. – № 2 – С. 57–64.
25. Лактионов К.П. Рак молочной железы и репродуктивная функция женщины (обзор литературы) / К. П. Лактионов, Л.О. Николаенко, А.И. Беришвили // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – № 1. – С. 8–11.
26. Breast cancer and pregnancy: overview of international bibliography / K. Kalogerakos [et al.] // J BUON. – 2013. – Vol. 18. – P. 308–313.
27. Pregnancy in patients with cancer / Kosinski P. [et al.] // Ginekol Pol. – 2011. – Vol. 82. – P. 546–549.
28. Дадак К. Рак и беременность / К. Дадак, Х. Кёльбл // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 48–50.
29. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность / А.А. Пароконная // Злокачественные опухоли. – 2012. – № 1. – С. 7–14.
30. Рак и беременность / В.Н. Серов [и др.] // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 20. – С. 1195–1197.
31. Никулина Л.Р. Notabene! Беременность и рак / Никулина Л.Р. // В сборнике: Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – 2015. – С. 48–56.
32. Парфёнов И.П. Цистаденома поджелудочной железы, как причина селективной портальной гипертензии / И.П. Парфёнов, А.А. Карпачев // Актуальные проблемы хирургической гепатологии. Междунар. конгр. хирургов-гепатологов России и стран СНГ, 17-я. Материалы. – Уфа, 2010. – С. 193.
33. Цистаденома поджелудочной железы как причина кровотечения из варикозно-расширенных вен желудка у беременной / И.П. Парфёнов [и др.] // Хирург. – 2011. – № 1. – С. 68–69.
34. Показатели гемостаза у беременных с некрозом миомы матки / Л.А. Пестряева [и др.] // Урал.мед. жур. – 2010. – № 5. – С. 166–168.

35. Maternal gastric carcinoma with metastasis to the placenta: A case report / Y. Chen [et al.] // *OncolLett.* – 2014. – Vol. 8. – P. 2509–2510.
36. Massive perivillous fibrin deposition in the placenta and uterine metastasis of gastric adenocarcinoma during pregnancy / B. Jeong [et al.] // *J ObstetGynaecol Res.* – 2014. – Vol. 40. – P. 1150–1153.
37. Pavlidis N.A. Coexistence of pregnancy and malignancy / N.A. Pavlidis // *Oncologist.* – 2002. – Vol. 7. – P. 279–287.
38. Maternal gastric adenocarcinoma with placental metastases: what is the fetal risk? / K. Miller [et al.] // *Pediatr Dev Pathol.* – 2012. – Vol. 15. – P. 237–239.
39. Лакиза О.В. Влияние карциномы Льюис на плоды мышей при сингенной и аллогенной беременности / О.В. Лакиза, О. Пясковская // *Цитолог. и генет.* – 1998. – Т. 32, № 1. – С. 120–126.
40. Effects of Ehrlich ascites carcinoma cells on the responses of non-pregnant and pregnant uterine smooth muscles of mice to oxytocin and acetylcholine / H.A. El-Kashef [et al.] // *J ExpClin Cancer Res.* – 1998. – Vol. 17. – P. 259–262.
41. Экспериментальная модель рака желудка как фактор эмбриотипии в фетальный период развития крысы / Д.А. Боков [и др.] // *Медицинский журнал Западного Казахстана.* – 2016. – № 3. – С. 119–123.
42. Ivanov S. Pregnancy and oncological diseases / S. Ivanov // *AkushGinekol (Sofia).* – 2011. – Vol. 50. – P. 30–36.
43. 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.

THE PROBLEM OF MALIGNANT DISEASES AND REPRODUCTION (LITERATURE REVIEW)

Andreeva N.L.

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

Summary. The article describes the current views published in the literature on the planning, management of pregnancy and delivery of patients with malignant diseases. As well as the effect of malignant tumors on the course of pregnancy and the fetus.

Key words: pregnancy, malignant neoplasms, delivery, pregnancy complications.

Поступила 24.07.2018

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Андреева Н.Л.

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

Резюме. В статье освещены современные взгляды на планирование, ведение беременности и родоразрешение пациенток при раке щитовидной железы.

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

Введение. На протяжении последних лет в нашей стране стандартизованный показатель онкологической заболеваемости щитовидной железы составляет 12–13 случаев на 100000 населения, а смертность имеет тенденцию к снижению и не превышает 0,4–0,6 на 100000 населения. Таким образом, в большинстве случаев рак щитовидной железы (РЖЩ) представляет собой излечимое онкологическое заболевание с высокой выживаемостью пациентов. Это обусловлено успехами ранней диагностики заболевания, преобладанием в структуре морфологических вариантов высокодифференцированных форм рака с характерным для них медленным клини-

ческим течением, применением оптимальных вариантов хирургического лечения и радиойодтерапии.

Проблема РЩЖ приобретает особый интерес в акушерстве, так как дифференцированным РЩЖ болеют в основном женщины детородного возраста и, естественно, вероятность беременности при нем выше, чем при опухолях, которые возникают у женщин старшей возрастной группы. Около 10 % случаев РЩЖ приходится на репродуктивный возраст: диагностируется незадолго до беременности, во время нее или в начале послеродового периода [1, 2]. Большинство сочетаний злокачественных опухолей с беременностью в Республике Беларусь приходится на РЩЖ.

РЩЖ наиболее распространенное эндокринное злокачественное новообразование, часто обнаруживается у молодых пациенток. Наиболее часто встречается папиллярная аденокарцинома щитовидной железы, возникающая из А- или В-клеток. Частота высокодифференцированных аденокарцином (фолликулярная, папиллярная) составляет 80 %. Медуллярный рак щитовидной железы развивается из С-клеток. Недифференцированный рак щитовидной железы (из А- или В-клеток) характеризуется бурным развитием первичной опухоли и распространенным метастазированием. Встречается преимущественно в пожилом возрасте. Низкодифференцированный рак щитовидной железы (медуллярный и недифференцированный) наблюдается в 20 % случаев [3, 4, 6, 9]. Частота регионарного метастазирования РЩЖ составляет 65–70 %, а отдаленного – 5–10 %. Излюбленной локализацией отдаленных метастазов являются легкие и кости [3, 7, 10, 11].

Цель работы: оценить родоразрешение беременных пациенток с РЩЖ, а также ведение беременности, родов и послеродового периода у женщин, перенесших ранее рак щитовидной железы.

Задачи исследования:

– провести ретроспективный анализ историй родов пациентов при РЩЖ во время беременности. Оценить эффективность методов первичной и уточняющей диагностики, а также стандартных методов лечения РЩЖ. Определить группы риска прогрессирования РЩЖ во время беременности;

– определить наличие тромбоэмболических и других осложнений у беременных при РЩЖ и разработать способы их профилактики в разные сроки беременности и при родоразрешении. Решение вопроса возможности лактации у родильниц, которые оперированы по поводу РЩЖ во время беременности или вскоре после родов, а также имели РЩЖ в анамнезе. Оценить здоровье новорожденных от матерей с РЩЖ.

Материалы и методы исследования. Был проведен ретроспективный анализ историй родов пациентов с РЩЖ 147 пациенток. В проспективную основную группу были включены 85 беременных пациенток: беременные с раком щитовидной железы – 34 пациентки; беременные с раком щитовидной железы в анамнезе – 51 пациентка; дети от матерей с раком щитовидной железы – 85 новорожденных. Контрольная группа – 31 женщина с физиологически протекающей беременностью, без анамnestических и клинических данных о заболеваниях щитовидной железы.

Методы исследования: ретроспективный анализ историй болезни; общие клинические исследования в проспективном анализе: анамнез, клинические исследования у беременных с раком щитовидной железы и новорожденных от матерей с РЩЖ.

Результаты исследования и обсуждение. Ретроспективный анализ. В РНПЦ «Мать и дитя» за 2011–2014 годы родоразрешены 351 пациентка, у которых выявлены злокачественные заболевания во время текущей беременности в разные триместры или онкозаболевания имели место в анамнезе.

Распределение пациентов по нозологическим формам: рак щитовидной железы 41,9 % (147 пациенток); лимфомы 12,8 % (45 пациенток); рак шейки матки 10,5 % (37 пациенток); др. локализации – 34,7 % (122 пациентки).

Большинство сочетаний злокачественных опухолей с беременностью в Республике Беларусь приходится на рак щитовидной железы.

У 147 пациенток имел место РЩЖ во время текущей беременности или в анамнезе. У 99 % женщин выявилась высоко дифференцированная папиллярная карцинома щитовидной железы. 1 % выявился медуллярный рак. Возраст пациенток составил $29,5 \pm 5,5$ лет. Срок беременности при родоразрешении $34 \pm 1,9$ недели. 88,9 % пациенток родоразрешены путем операции кесарево сечение. Масса новорожденных составила $2360,8 \pm 212,5$ г. Лактацию сохраняли 37 % пациенток (25,2 %). Трехлетняя выживаемость составила 100 %.

Пациенты наблюдались по поводу папиллярной аденокарциномы ЩЖ 1–2 ст., во время беременности выявлялись опухоли 1–2 ст. с единичными регионарными метастазами, без отдаленных метастазов. Пациентки родоразreshались в сроках жизнеспособного плода, не имели значительного роста опухоли (не более 1 см), существенных осложнений течения беременности. Наблюдались у врача-онколога, врача-акушера-гинеколога, врача-эндокринолога.

Таким образом, клинический опыт начального этапа исследования свидетельствует об относительно благоприятном течении рака щитовидной железы (папиллярная форма), вообще, и при беременности в частности, даже при наличии регионарных метастазов. Дифференцированные карциномы щитовидной железы росли медленно и в клинических проявлениях длительное время не отличались от узлового нетоксического зоба или аденомы. Дифференцированный РЩЖ не приводил к выраженным нарушениям функции ЩЖ. Оперативное родоразрешение и досрочное родоразрешение было аргументировано (Приказ МЗ РБ № 15 от 07.02.2007): при диагностике онкозаболевания во время беременности или наличие злокачественного заболевания в анамнезе было показано прерывание беременности или досрочное родоразрешение оперативным путем. Многочисленные клинические наблюдения позволили утверждать, что беременность не оказывала существенного влияния на течение дифференцированного РЩЖ. В свою очередь, дифференцированный РЩЖ не оказывал отрицательного влияния на течение беременности и развитие плода. Не наблюдалось случаев метастатического поражения плаценты или каких-либо пороков развития плода у женщин, страдавших РЩЖ во время беременности. При медуллярном плоскоклеточном раке прогноз крайне неблагоприятный по данным многочисленных авторов [1, 4, 6, 7, 8, 12, 13].

По данным собственного наблюдения на основании полученных результатов дифференцированный РЩЖ не являлся препятствием для наступления беременности и ее нормального развития.

Беременность не способствовала прогрессированию дифференцированного РЩЖ и не ухудшала прогноз. Отмечено, что повторные беременности также не приводили к ускорению роста дифференцированного РЩЖ [7].

На основании собственных проведенных исследований можно утверждать, что при наличии любого онкологического заболевания, необходимость прерывания беременности зависит от стадии и срока беременности. Основанием для подобного утверждения послужили проведенные простективные наблюдения.

В РНПЦ «Мать и дитя» за 2015–2016 годы родоразрешены 245 пациентов, у которых выявлены различные злокачественные заболевания во время текущей беременности в разные триместры беременности или онкозаболевания были в анамнезе. Самую многочисленную группу составили беременные пациенты с РЩЖ – 34,7 % (85 пациенток);

У 99 % женщин выявилась высоко дифференцированная папиллярная карцинома щитовидной железы. У 1 % выявился медуллярный рак.

Характеристика основной группы.

Пациенты наблюдались по поводу папиллярной аденокарциномы ЩЖ 1–4 ст., во время беременности выявлялись опухоли 1–4 ст. с регионарными метастазами,

без отдаленных метастазов. Пациенты родоразрешались в сроках зрелого плода, не имели значительного роста опухоли (не более 1 см), существенных осложнений течения беременности. Наблюдались у врача-онколога, врача-акушера-гинеколога, врача-эндокринолога.

Возраст пациенток: Ме (25–75 %) – 29 (23–32) лет. Срок беременности при родоразрешении – 39 недель (Ме (25–75 %) – 39 (38–39) недель), из них 55,3 % пациенток родоразрешены путем операции кесарево сечение. Срок выявления РЦЖ во время беременности – 22 недели (Ме (25–75 %) – 22,0 (18,0–25,0) недели).

Безрецидивная выживаемость от момента заболевания до беременности 6 лет (Ме (25–75 %) – 6,0 (3,5–10,0) лет).

Лактацию до 1 года сохраняли все пациенты, которые имели РЦЖ в анамнезе – 51 пациентка (100 %).

Лактация была противопоказана пациентам с РЦЖ во время текущей беременности, так как планировалось оперативное лечение опухоли и проведение радиодиагностики в течение месяца после родоразрешения.

Характеристика контрольной группы.

Возраст пациентов: Ме (25–75 %) – 28 (25–31) лет, $p>0,05$.

Срок беременности при родоразрешении – 39 недель (Ме (25–75 %) – 39 (38–39) недель, $p>0,05$). Группы сопоставимы по возрасту.

Характеристика осложнений беременности и родов.

Основные акушерские осложнения в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Осложнения гестационного периода у беременных основной группы (А) и группы контроля (В), % (абс.)

Гестационные осложнения	Основная группа (А), n=85	Контроль (В), n=31	Достоверность различий
Угроза прерывания	17,6 (15)	12,9 (4)	$F_{A-B}=0,05$ $p=0,6$
Маловодие	10,6 (9)	6,5 (2)	$F_{A-B}=0,1$ $p=0,5$
Преэклампсия средней тяжести	4,7 (4)	3,3 (1)	$F_{A-B}=0,03$ $p=0,7$
Анемия	32,9 (28)	51,6 (16)	$F_{A-B}=0,2$ $p=0,07$
Ранний токсикоз	15,3 (13)	22,6 (7)	$F_{A-B}=0,1$ $p=0,4$
Хроническая гипоксия плода	12,9 (11)	9,7 (3)	$F_{A-B}=0,04$ $p=0,6$
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	32,9 (28)	51,6 (16)	$F_{A-B}=0,2$ $p=0,07$
Холестатический гепатоз	4,7 (4)	3,3 (1)	$F_{A-B}=0,03$ $p=0,7$
Многоводие	15,3 (13)	22,6 (7)	$F_{A-B}=0,1$ $p=0,4$

По результатам анализа течения гестационного периода у женщин основной группы исследования не было выявлено достоверных отличий с группой контроля. По результатам клинической оценки таблиц сопряженности установлено: течение беременности у женщин при РЦЖ не сопровождается достоверными различиями с группой контроля по осложнениям беременности.

Однако при проспективном анализе установлено, что только у 5 из 85 (5,6 %) беременных с РЦЖ не было осложнений беременности, у остальных 80 (94,4 %) имело место сочетание различных акушерских осложнений: анемия – у 28 (32,6 %), угроза прерывания – у 15 (17,6 %), ранний токсикоз – у 13 (15,3 %), преэклампсия средней тяжести – у 4 (4,7 %) беременных, частота которых не была достоверно выше, чем в контрольной группе ($p>0,05$). Это можно объяснить доскональным обследованием

беременных и выявлением незначимых осложнений в течение беременности, которые не повлияли на исход беременности и родов.

При определении тромбоэмболических осложнений у беременных с РЦЖ не было выявлено достоверных различий по сравнению с группой контроля. Тромбоэмболические осложнения у беременных с РЦЖ не выявлены, как и в группе контроля в проспективном исследовании. Показатели коагулограммы приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели коагулограммы у беременных с РЦЖ и группой контроля

Показатели коагулограммы	Пациентки		
	Беременные с РЦЖ в анамнезе (n= 51)	Беременные с РЦЖ (n= 34)	Контроль (В) (n= 31)
Д-димер, мкг/мл	1,48±0,09	1,40±0,11	1,61±0,12
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	27,28±2,15	27,70±2,22	28,10±2,3
Фибриноген, г/л	5,58±1,05	6,10±1,12	5,80±1,27
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,00±0,06	1,00±0,12	0,95±0,11
Протромбиновое время (ПВ), с	14,48±0,33	14,00±0,31	13,25±0,29
Активность протромбинового комплекса (ПРК), %	100,28±4,41	106,4±4,44	116,16±5,96

У 2 (2,4 %) беременных основной группы исследования роды были преждевременными. Преждевременные роды зарегистрированы у 1 (3,2 %) женщины в группе контроля в сроке гестации 35 недель. Не было получено статистически значимых отличий по частоте преждевременных родов в основной и контрольной группах ($p>0,05$).

Общие принципы диагностики во время беременности: ультразвуковые методы, исследование гормонов ЩЖ, эндоскопические, пункционные методики, магниторезонансная томография, рентгенографическое исследование (доза менее 10 рад безопасна для плода).

Лечение рака щитовидной железы осуществляется хирургическим, лучевым, лекарственными методами. Применяют различные виды хирургического лечения ЩЖ: от удаления половины до полного удаления ЩЖ. При лечении регионарных метастазов выполняют иссечение шейной клетчатки. Лучевое лечение РЦЖ применяют в комбинации с оперативным лечением как до, так и после операции. Комбинированная терапия показана при медулярном и недифференцированном РЦЖ, распространенном первичном или рецидивном РЦЖ. При операбельном первичном очаге и наличии отдаленных метастазов дифференцированных форм РЦЖ показано лечение радиоактивным йодом, что является противопоказанием во время беременности. Химиотерапия наиболее эффективна при низкодифференцированном раке. Гормональное лечение (тиреоидином, тироксином, тиреоксом) применяют после радикальных операций как заместительное. Также гормонотерапия применима в лечении распространенного дифференцированного рака, не подлежащего другим видам терапии [2, 14, 15].

Характеристика новорожденных (85 детей от матерей с раком ЩЖ во время беременности и в анамнезе).

Один ребенок был рожден в 29 недели гестации, один – в 35 недель. 83 младенца родились от срочных родов. Все дети родились с оценкой по шкале Апгар 8/8 и 8/9 баллов. Масса тела при рождении составила (без учета ребенка 29 недель гестации) 3344±323 г, рост 52,2±1,65 см. 38 новорожденных имели мужской пол, 47 – женский.

47 детей родились путем операции кесарева сечения, 38 – через естественные родовые пути. Показаниями к оперативному родоразрешению в 13 случаях являлся рак ЩЖ, в сочетании с акушерскими показаниями в виде неготовности родовых путей, гестоза и др. Высокий процент оперативного родоразрешения объясняется наличием различных акушерских осложнений, главным образом рубцом на матке. Двое детей были рождены преждевременно оперативным путем в сроках 29 и 35 недель соответственно, остальные – доношенными.

Таким образом, выводы наших исследований могут быть использованы при планировании беременности пациентами после лечения РЖЩ, также разработана тактика ведения и лечения беременных пациенток с дифференцированными верифицированными опухолями щитовидной железы.

Беременность возможна при доказанной стойкой ремиссии сроком не менее года после окончания лечения РЩЖ и при условии, что пациентка находится в состоянии эутиреоза.

Прегравидажная подготовка:

1. Общие клинические обследования.
2. Тщательный сбор анамнеза.
3. Ультразвуковое обследование ЩЖ, молочной железы, органов брюшной полости и малого таза.
4. Исследование гормонов ЩЖ, ионизированного кальция.
5. Консультация врача-эндокринолога, врача-терапевта, врача-онколога.
6. Биопсия очаговых образований.
7. Обследование желудочно-кишечного тракта (по показаниям).
8. Исследование онкомаркеров (по показаниям).

Тактика ведения и лечения беременных пациенток с дифференцированными верифицированными опухолями щитовидной железы.

При решении вопроса о возможности сохранения беременности и определении последовательности лечебных мероприятий необходимо учитывать следующие обстоятельства:

1. Морфологический вариант и стадию опухоли щитовидной железы.
2. План предстоящих лечебных мероприятий по поводу РЩЖ.
3. Акушерский анамнез и срок беременности к моменту выявления опухоли ЩЖ.
4. РЩЖ, выявленный во время беременности, не является показанием для ее прерывания и досрочного родоразрешения.
5. Выбор метода лечения у беременных определяется индивидуально, с учетом данных о распространенности опухоли и срока беременности и предпочтительно консилиумом онколога и акушера.
6. Оперативное лечение РЩЖ следует провести после родоразрешения в сроки доношенного плода (при отсутствии роста опухоли).
7. При прогрессировании РЩЖ возможно оперативное лечение РЩЖ во время беременности и пролонгирование беременности.
8. Срок и метод родоразрешения определяют врач акушер-гинеколог и врач онколог. Предпочтение отдается родоразрешению через естественные родовые пути при спонтанной родовой деятельности (без индукции), при отсутствии других акушерских осложнений, особенно, если пациентке планируется провести оперативное лечение РЩЖ после родов.
9. Лактация противопоказана.
10. Пациентка наблюдается совместно онкологом и акушером-гинекологом. Ежемесячно показано проведение УЗИ ЩЖ и региональных лимфатических узлов.
11. Клинический опыт свидетельствует о нецелесообразности сохранения беременности раннего срока при сочетании со злокачественными опухолями, для лечения которых предполагается применить лучевую и (или) химиотерапию.

Тактика ведения и лечения беременных пациенток с раком щитовидной железы в анамнезе:

1. Беременность не противопоказана.
2. Срок и метод родоразрешения определяют врач-акушер-гинеколог совместно с врачом-онкологом. Предпочтение отдается родоразрешению с началом спонтанной родовой деятельности через естественные родовые пути, при отсутствии других акушерских осложнений.
3. Лактация не противопоказана.

Выводы.

1. Полученные данные на основании проведенных клинических исследований свидетельствовали об относительно благоприятном течении рака щитовидной железы (папиллярная форма), вообще, и при беременности в частности, даже при наличии регионарных метастазов. Дифференцированные карциномы щитовидной железы росли медленно и в клинических проявлениях длительное время не отличались от узлового нетоксического зоба или аденомы. Дифференцированный РЩЖ не приводил к выраженным нарушениям функции щитовидной железы.

2. Все дети женщин с РЩЖ родились без асфиксии, с оценкой по шкале Апгар 8/8 и 8/9 баллов. Масса тела при рождении составила (без учета ребенка 29 недель гестации) 3344 ± 323 г, рост $52,2 \pm 1,65$ см.

3. Беременность не способствовала прогрессированию дифференцированного РЩЖ и не ухудшала прогноз онкозаболевания.

4. Повторные беременности также не приводили к ускорению роста дифференцированного РЩЖ.

5. Современные методы лечения дифференцированного РЩЖ показали хорошие отдаленные результаты. Установлено, что при дифференцированном РЩЖ 3-летняя выживаемость отмечалась в 100 % случаев. Безрецидивная выживаемость от момента заболевания до беременности составляет 6 лет (Me (25 %–75 %) – 6,0 (3,5–10,0)).

6. Лактацию до 1 года можно сохранять во всех случаях у пациентов, которые имели РЩЖ в анамнезе – 65 пациенток (100 %). Лактация была противопоказана пациенткам при РЩЖ во время текущей беременности, так как планировалось оперативное лечение опухоли и проведение радиойоддиагностики в течение месяца после родоразрешения.

7. Осложнения беременности у пациентов при РЩЖ не были достоверно выше, чем в контрольной группе, $p > 0,05$.

8. При определении тромбоэмболических осложнений у беременных с РЩЖ не было выявлено достоверных различий по сравнению с группой контроля, $p > 0,05$.

Литература

1. www.medmoon.ru/beremennost/akuherstvo378.html
2. mood.by/context/80/Glava37.pdf.
3. Демидчик Ю.Е. Опухоли щитовидной железы: учеб.-метод. Пособие / Ю.Е. Демидчик, С.Е. Шелкович – Минск. : БелМАПО, 2016. – 23 с.
4. Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель – М.: МИА, 2004 – С. 105.
5. Maruna P. Gynecological aspects of thyroid disorders. A review // Ceska Gynecol. – 2006. – Vol. 71 (4). – P. 332–338.
6. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С., Ланшаков К.В. Прогноз при хирургическом лечении дифференцированного рака щитовидной железы // Пробл.эндокринолог. – 2007. – Т. 53 (6) – С. 19–23.
7. Демидчик Ю.Е., Фридман М.В., Колобухов А.Э., Гуминский А.М., Барьяш В.В. Медуллярная микрокарцинома щитовидной железы: клинические проявления, диагностика и результаты лечения. // Онкологический журнал. – 2011. – Том 4 (16); Том 5 (17), № (1). – С. 9–17.
8. Йоддефицитные состояния <http://knowledge.allbest.ru/medicine/d-2c0b65625b3bd78b5c53a89521306d26.html>
9. Валдина Е.А., Цырлина Е.В. Практическая онкология Т. 10, № 4 – 2009 – С.198–208.
10. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology // Endocr. Rev. – 1997; 18: 404–433.

11. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы // СПб. – Питер. – 2006. – 386 с.
12. Management and follow-up thyroid cancer in pregnant woman [Electronic resource] / Gibelli B [et al.] // Acta. Otorhinolaryngol Ital. – 2011. – № 31(6). – P. 358–365.
13. <http://meduniver.com/Medical/Physiology/2047.html> MedUniver
14. Wawschinek O, Eber O, Petek P, Wakonig P and Guraker A, 1985: Bestimmung der HarnjodausscheidungsmittelseinermodifiziertenCer-Arsenitmethode. BerichtederOGKC 8: 13–15
15. Пароконная А.А. Молодой возраст: рак, беременность, фертильность / А.А. Пароконная // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18, № 2. – С. 206–211.
16. www.netoncology.ru/press/articles/561/583.
17. Потин В.В., Логинов А.В., Крихели И.О. и др. под ред. Э.К. Айламазяна. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины. – СПб: Изд-во Н.Л. – 2008. – 46 с.
18. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы // СПб. – Питер. – 2006. – 386 с.

PREGNANCY WITH CANCER OF THE THYROID GLAND

Andreeva N.L.

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

Summary. The article describes modern views on planning, management of pregnancy and delivery in patients on the background of thyroid cancer.

Key words: pregnancy, thyroid cancer, complications of pregnancy, pregnancy care.

Поступила 24.07.2018

ОСОБЕННОСТИ ТИРОИДНОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Андреева Н.Л., Михалевич С.И.

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

Резюме. В статье приведены данные тиреоидного статуса беременных при раке щитовидной железы.

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

Введение. Проблема рака щитовидной железы (РЩЖ) приобретает особый интерес в акушерстве, так как дифференцированным РЩЖ болеют в основном женщины детородного возраста и, естественно, вероятность беременности при нем выше, чем при опухолях, которые возникают у женщин старшей возрастной группы. Около 10 % случаев РЩЖ приходится на репродуктивный возраст: диагностируется незадолго до беременности, во время нее или в начале послеродового периода [1]. Большинство сочетаний злокачественных опухолей с беременностью в Республике Беларусь приходится на РЩЖ. По данным собственного наблюдения на основании полученных результатов дифференцированный РЩЖ не являлся препятствием для наступления беременности и ее нормального развития.

Беременность не способствовала прогрессированию дифференцированного РЩЖ и не ухудшала прогноз. Отмечено, что повторные беременности также не приводили к ускорению роста дифференцированного РЩЖ [2].

На основании собственных проведенных исследований можно утверждать, что при наличии любого онкологического заболевания, необходимость прерывания

беременности зависит от стадии, морфологии опухоли и срока беременности. Основанием для подобного утверждения послужили проведенные проспективные наблюдения.

Цель работы: установить особенности тиреоидного статуса у беременных пациенток с РЩЖ.

Задача исследования: оценить гормональный статус беременных с РЩЖ по триместрам у данных пациентов и их новорожденных.

Материалы и методы исследования:

- ретроспективный анализ историй родов 147 пациентов с РЩЖ;
- беременные с раком щитовидной железы – 34 пациентки;
- беременные с раком щитовидной железы в анамнезе – 51 пациентка;
- дети от матерей с раком щитовидной железы – 85 новорожденных.

В проспективную основную группу были включены 85 беременных с РЩЖ. Контрольную группу составили 31 беременная с физиологически протекающей беременностью, не имевших анамнестических и клинических данных о заболеваниях щитовидной железы.

Исследование концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного T_4 (св. T_4) у беременных при раке щитовидной железы и у новорожденных от матерей с РЩЖ проводилось методом радиоиммунного анализа (уровень ТТГ в норме 0,25–4,0 мМЕ/л, св. T_4 – 7,0–18,0 нг/мл).

Результаты исследования и обсуждение. Характеристика основной группы. Пациенты наблюдались по поводу папиллярной аденокарциномы ЩЖ 1–4 ст., во время беременности выявлялись опухоли 1–4 ст. с регионарными метастазами, без отдаленных метастазов. Пациенты родоразрешались в сроках зрелого плода, не имели значительного роста опухоли (не более 1 см), существенных осложнений течения беременности. Наблюдались у врача-онколога, врача-акушера-гинеколога, врача-эндокринолога.

В РНПЦ «Мать и дитя» за 2015–2016 годы родоразрешены 245 пациенток, у которых выявлены различные злокачественные заболевания во время текущей беременности в разные триместры или онкозаболевания имели место в анамнезе. Самую многочисленную группу составили беременные пациентки с РЩЖ – 34,7 % (85 пациенток). У 99 % женщин выявилась высоко дифференцированная папиллярная карцинома щитовидной железы, у 1 % выявился медуллярный рак.

Выработка гормонов щитовидной железы происходит не прямым путем, а через образование промежуточного вещества – тиреоглобулина. Тиреоглобулин синтезируется только в клетках щитовидной железы. Для построения тиреоглобулина аминокислоты и йод забираются клетками железы из сосудов, лежащих рядом с фолликулом, а сам тиреоглобулин выделяется внутрь фолликула, в его просвет. Фактически, тиреоглобулин является «запасом» йода и гормонов щитовидной железы (свободного тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3)) на 1–2 месяца. В организме тироксин оказывает немного эффектов – он малоактивен. Тироксин тоже является гормоном-предшественником. Для того, чтобы он полностью активировался, от него «отрывается» один атом йода с образованием гормона T_3 или трийодтиронина. T_3 содержит в себе три атома йода. Процесс синтеза T_3 очень похож на процесс вырывания чеки из гранаты («оторвали» атом йода – гормон стал активен), и проходит он не в щитовидной железе, а во всех тканях организма.

Клетки наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей щитовидной железы – папиллярного и фолликулярного рака щитовидной железы – происходят из нормальных клеток фолликулов. Их образование является следствием мутации, обычно возникающей всего в одной клетке. После того, как мутировавшая клетка приобрела способность размножаться, происходит увеличение числа клеток с образованием клинически значимой опухоли. Клетки фолликулярного и папиллярного рака

щитовидной железы тоже сохраняют способность вырабатывать тиреоглобулин. Конечно, они делают это почти в 100 раз слабее, чем нормальные клетки щитовидной железы, но выработка тиреоглобулина в этих клетках все-таки происходит. Таким образом, в организме пациента с фолликулярной или папиллярной карциномой щитовидной железы тиреоглобулин вырабатывается в двух местах: в нормальных клетках щитовидной железы и в клетках папиллярной или фолликулярной карциномы [1, 3]. В настоящее время доказано, что помимо формирования зоба, дефицит йода оказывает и другие неблагоприятные воздействия на здоровье человека, а именно: умственные нарушения (снижение памяти и интеллекта), бесплодие (как у женщин, так и у мужчин), ранний климакс (как у женщин, так и у мужчин), риск рождения ребенка с эндемическим кретинизмом, узловой/многоузловой токсический зоб (автономной повышению функции щитовидной железы при многолетнем существовании зоба), повышение риска развития рака щитовидной железы при наличии узлового/многоузлового зоба. Недостаток йода нарушает нормальную работу организма и его систем, для обмена веществ, поэтому состояния, возникающие в результате дефицита йода, были названы экспертами ВОЗ болезнями йодного дефицита или йоддефицитными заболеваниями.

Таблица 1 – Потребность в йоде в микрограммах в сутки (мкг/сутки)

Возрастные периоды	Потребность в йоде, мкг/сутки
Для молодых людей (старше 12 лет) и взрослые	150
Для беременных и кормящих женщин	200

Папиллярный рак является наиболее частой встречающейся злокачественной опухолью щитовидной железы, имеющей одновременно самый благоприятный прогноз (при грамотном лечении, конечно). Данная опухоль обычно выявляется у пациентов после проведения тонкоигольной биопсии узлов щитовидной железы, причем точность установления диагноза папиллярного рака щитовидной железы является очень высокой, поскольку клетки папиллярного рака имеют ряд отличительных, специфичных только для них, особенностей.

Папиллярный рак отличается очень медленным ростом и в большинстве случаев не приводит к появлению отдаленных метастазов – очагов опухоли, расположенных вне зоны ее первичного появления (в легких, печени, костях). В то же время папиллярный рак щитовидной железы характеризуется частым поражением лимфатических узлов шеи – как расположенных рядом с щитовидной железой лимфоузлов центральной клетчатки шеи, так и лимфоузлов, расположенных в боковой области шеи, вдоль сосудисто-нервных пучков [2, 4].

Особенности тироидного статуса при беременности (у матери и плода).

Внутриутробное развитие и становление функции гипоталамо-гипофизарно-тироидной системы плода зависит от особенностей эндокринного статуса матери, который формируется во время беременности.

Зачаток щитовидной железы плода возникает на 3–4-й неделе беременности как выпячивание вентральной стенки глотки между I и II парами жаберных карманов у основания языка. Щитовидная железа начинает функционировать на 8-й неделе беременности, об этом свидетельствует появление тиреоглобулина в сыворотке плода. На 10-й неделе щитовидная железа приобретает способность захватывать йод. К 12-й неделе начинается секреция тироидных гормонов и запасание коллоида в фолликулах. Начиная с 12-й недели концентрации ТТГ, тироксинсвязывающего глобулина, общего и свободного Т₄, общего и свободного Т₃ в сыворотке плода постепенно увеличиваются и к 36-й неделе достигают уровней, характерных для взрослых.

Таким образом, наибольшее значение имеет тироидный статус беременной в сроке до 12 недель гестации, то есть до начала функционирования щитовидной железы плода. С момента формирования плаценты плод в основном снабжается собственным тироксином из-за относительной непроницаемости фетоплацентарного барьера для тироидных гормонов.

Нормальный уровень ТТГ во время нормально протекающей беременности, у женщины, потребляющей достаточное количество йода, не имеющей антител гормонов щитовидной железы в крови, (мМЕ/л):

I триместр: 0,24–2,99;

II триместр: 0,46–2,95;

III триместр: 0,43–2,78.

Функциональная активность гипоталамуса и гипофиза плода имеет волнообразный характер в антенатальном периоде. Периоды повышенной функциональной активности (20–25, 32–34, 38–40 недель для гипоталамуса; 9–12, 26–30 недель для гипофиза), когда происходит усиление секретообразования и активное поступление вещества в кровь, сменяются периодами торможения секреции (26–31, 35–37 недель для гипоталамуса; 36–37, 39–40 недель для гипофиза), когда отмечается торможение секреции во всех отделах гипоталамо-гипофизарной системы. Таким же волнообразным характером отличается функциональная активность ЩЖ. В 18–24 недели гестации она снижена, в 24–26 недель – повышена, в 15–17 и в 27–32 недели наблюдается максимальное напряжение железы и в 33–35 недель ЩЖ остается активной, но менее чем в 27–32 недели, а в 36–40 недель отмечаются признаки гипофункции железы.

Основным гормоном, синтезируемым на ранних стадиях развития плода, является Т₄. Его количество увеличивается по мере созревания плода, особенно с 20-й недели внутриутробного развития, и достигает максимума к моменту рождения ребенка.

Тиреотропин начинает синтезироваться с 12 недели гестации, но до 20 недель его содержание остается на низком уровне, далее его секреция прогрессивно увеличивается и достигает максимума к моменту родов. С середины гестации увеличивается чувствительность ЩЖ к ТТГ. Созревание биохимических механизмов гормонов в ЩЖ происходит на 30–40-й неделях гестации. К 32 недели формируется взаимосвязь ЩЖ с передней долей гипофиза, когда формируются гипоталамические ядра. Специфическая рецепция в системе гипоталамус-гипофиз-ЩЖ формируется не ранее 28–29-й недели внутриутробного развития, следовательно, это система начинает функционировать в III триместре беременности.

Изменение функционирования ЩЖ у женщины происходит уже с первых недель беременности под воздействием разных факторов, большинство из которых прямо или косвенно стимулируют ЩЖ женщины. Преимущественно это происходит в 1-й половине беременности, т.е. в период, когда у плода еще не функционирует своя ЩЖ, а весь эмбриогенез обеспечивается тиреоидными гормонами матери. В целом продукция тиреоидных гормонов во время беременности в норме увеличивается на 30–50 %. Многочисленные клинические наблюдения позволили утверждать, что беременность не оказывает существенного влияния на течение дифференцированного РЩЖ. В свою очередь, дифференцированный РЩЖ не оказывает отрицательного влияния на течение беременности и развитие плода [1, 5].

Наши исследования доказали, что оптимальными значениями при беременности являются: уровень ТТГ от 0,25–4,0 мМЕ/л и уровень св. Т₄ от 7,0 до 23 пмоль/л. При изучении гормональной функции тиреоидной системы у 85 беременных с РЩЖ в анамнезе по триместрам беременности уровень св. Т₄ не был ниже нормы ни у одной из пациенток. Средний уровень св. Т₄ у беременных был 15,43±0,302 нг/мл. Беременные находились на заместительной терапии эутироксом в дозах от 100 до 200 мкг.

У 34 пациентов с РЩЖ, выявленном во время текущей беременности, средние уровни ТТГ в сыворотке крови по триместрам беременности были в норме и не

требовали коррекции. Уровень св. T_4 в первом триместре беременности был в пределах нормы у всех пациентов – $15,46 \pm 1,20$, во втором триместре – $18,79 \pm 0,49$ нг/мл, в третьем – $14,38 \pm 0,33$ нг/мл (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели свободного T_4 и ТТГ в I, II и III триместрах у беременных с РЩЖ

Пациентки	Уровень свободного T_4 , нг/мл			Уровень ТТГ, мМЕ/л		
	1 триместр	2 триместр	3 триместр	1 триместр	2 триместр	3 триместр
Беременные с РЩЖ в анамнезе (n= 51)	$14,9 \pm 3,15$	$13,6 \pm 0,39$	$15,4 \pm 0,45$	$0,96 \pm 0,14$	$1,23 \pm 0,06$	$1,89 \pm 0,08$
Беременные с РЩЖ (n= 34)	$15,6 \pm 1,50$	$18,8 \pm 0,49$	$14,4 \pm 1,31$	$2,4 \pm 0,5$	$0,45 \pm 0,05$	$1,16 \pm 0,05$

Тиреоидный статус новорожденных детей. В раннем неонатальном периоде происходят значительные динамические изменения концентраций гормонов гипоталамо-гипофизарной системы. В течение первых двух суток жизни уровень T_4 умеренно повышается, достигая максимума к третьим суткам, а затем постепенно снижается в течение двух-трех недель (таблица 3). Уровень T_3 быстро повышается в течение первых суток до максимума, затем снижается к третьим суткам жизни, после чего происходит вторичное постепенное повышение концентрации гормона в течение первых четырех недель. Содержание ТТГ в крови резко возрастает через 30 мин после рождения, затем к концу первых суток падает до исходного уровня и в последующие 3–6 суток жизни происходит постепенное снижение концентрации ТТГ в крови, и тенденция к стабилизации секреции этого гормона. Окончательное соотношение между гормонами ЩЖ устанавливается к 1–1,5 мес. жизни. У недоношенных детей в течение первых 45–60 дней жизни наблюдаются более низкие концентрации T_3 и T_4 , чем у доношенных [2, 4].

Таблица 3 – Средние уровни гормонов щитовидной железы в крови у новорожденных детей разного срока гестации в пуповинной крови

Время исследования	Гестационный возраст	T_4 , нмоль/л	ТТГ, мМЕ/л
При рождении (n=85)	37–40 недель	$191,1 \pm 9,40$	$2,83 \pm 0,220$

Заключение. На основании полученных нами данных уровни свободного T_4 и ТТГ у беременных пациентов при РЩЖ и их новорожденных был в пределах нормы, а именно при изучении гормональной функции тиреоидной системы у 85 беременных с РЩЖ в анамнезе по триместрам беременности уровень св. T_4 не был ниже нормы ни у одной из пациенток. Средний уровень св. T_4 у беременных был $15,43 \pm 0,302$ нг/мл. Беременные находились на заместительной терапии эутироксом в дозах от 100 до 200 мкг.

Литература

1. mood.by.context/80/Glava37.pdf.
2. <http://knowledge.allbest.ru/medicine/d-2c0b65625b3bd78b5c53a89521306d26.html>
3. www.netoncology.ru/press/articles/561/583.
4. Потин В.В., Логинов А.В., Крихели И.О. и др. под ред. Э.К. Айламазяна. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины. – СПб: Изд-во Н.Л. – 2008. – 46 с.
5. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы // СПб. – Питер. – 2006. – 386 с.

HORMONAL STATUS IN PREGNANT WOMEN WITH HYROID CANCER

Andreeva N.L., Michalevich S.I.

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

Summary. The article describes data on thyroid status pregnant women with thyroid cancer.

Key words: pregnancy, thyroid cancer, complications of pregnancy, pregnancy care.

Поступила 24.07.2018

ФАКТОРЫ, СОЧЕТАЮЩИЕСЯ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Ващилина Т.П., Курлович И.В., Семенчук В.Л.

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

Резюме. Обследовано 60 беременных женщин с задержкой роста плода (ЗРП) и нарушением фетоплацентарного кровотока различной степени тяжести. Выявлено: низкий уровень тромбоцитов в периферической крови на фоне нарушения фетоплацентарного кровотока различной степени у женщин с ЗРП. ЗРП больше подвержены плоды женского пола. Для плодов мужского пола больше характерна асимметричная форма задержки роста.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития плода, тромбоциты, беременность.

Введение. Недостаточный рост плода, требующий предоставления помощи матери (задержка роста плода (ЗРП) О36.5) имеет большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости, а последствия данной патологии имеют влияние на всю последующую жизнь. Перинатальная смертность среди доношенных детей с ЗРП выше, чем у детей с нормотрофией; перинатальная заболеваемость составляет 47 – 50 %, перинатальные потери 65 – 70 % [1].

По данным ВОЗ, число детей с ЗРП колеблется от 31,3 % в Центральной Азии до 6,5 % в странах Европы. В США ЗВУР плода встречается в 10 – 15 % родов. Частота ЗРП при доношенной беременности составляет от 3 до 20 % и от 18 до 24 % при недоношенной. [2].

В Республике Беларусь число случаев рождения детей с замедлением роста и недостаточностью питания в среднем составляет 34 случая в год на 1000 родов.

Факторами риска, существенно повышающими вероятность рождения маловесного ребенка, являются: низкий социально-экономический статус, недостаточное медицинское наблюдение в перинатальном периоде, курение, употребление алкоголя и наркотиков, наличие выкидышей и преждевременных родов в анамнезе, рождение в прошлом детей с низкой массой тела. К наиболее значимым факторам риска со стороны матери, которые могут привести к ЗРП, относятся преэклампсия, многоплодная беременность, артериальная гипертензия, системные заболевания соединительной ткани, заболевания почек, врожденные пороки сердца, недостаточность кровообращения, анемия беременных, острые инфекционные заболевания. К наиболее значимым факторам риска со стороны плода, которые могут привести к ЗРП, относятся плодовые факторы: генетические аномалии составляют 5–20 % случаев ЗРП, хромосомные аномалии (трисомия по 21, 18, 13, 16-й хромосомам, ассоциированы с развитием ЗРП) [3].

Плацентарная недостаточность является причиной ЗРП в 80–90 % случаев. При этом степень тяжести ЗРП коррелирует со степенью тяжести плацентарной недостаточности. В основе плацентарной недостаточности лежат первичные нарушения имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта, отслойка хориона и плаценты, снижение перфузионного давления, изменение реологических свойств крови.

При этом у 40 % беременных выявить причину ЗРП не удастся (идиопатическая ЗРП), из них у трети в родословной, чаще по линии матери, имеются и другие члены семьи с низкой массой при рождении. У 10 % детей с задержкой роста выявляют врожденные пороки развития или более пяти стигм дисэмбриогенеза [4].

Цель работы: выявить факторы, сочетающиеся с задержкой роста плода.

Материалы и методы исследования. В соответствии с целью исследования проведен анализ исходов беременности и родов 60 женщин с задержкой роста плода (основная группа) и 40 женщин без задержки роста плода (группа сравнения).

В зависимости от степени нарушения фетоплацентарного кровотока (ФПК), все пациентки с задержкой развития плода были разделены на три группы: группа 1 – пациентки с нарушениями ФПК легкой степени, группа 2 – пациентки с нарушениями ФПК средней степени, группа 3 – беременные, с нарушением ФПК тяжелой степени. В группу с нарушениями легкой степени были включены 30 (50 %) женщин с 1А стадией – циркуляторных нарушений (компенсированная форма) и 1Б стадией – предцентрализации: нарушения кровотока в артерии пуповины (АП) и срединной мозговой артерии (СМА) плода (повышение ИР в АП выше 95% и снижение ИР в СМА ниже 5%); цереброумбиликальный индекс (ИР в СМА/ИР в АП) больше 1,1. В группу с нарушениями средней степени ФПК вошли 19 (31,7 %) беременных с нарушениями кровотока в грудной аорте (увеличение индексов периферического сопротивления выше 25%, цереброумбиликальный индекс – 1,1 и менее). В группу с нарушениями ФПК тяжелой степени вошли 11 (18,3 %) женщин с нулевым диастолическим кровотоком в АП, в грудной аорте, нарушениями кровотока в венозном протоке (увеличение индексов периферического сопротивления выше 25 %) плода; цереброумбиликальный индекс – менее 1,1, нулевым диастолическим кровотоком в венозном протоке.

Методы исследования: инструментальные (УЗИ плода с фетометрией и доплерометрией маточно-плодово-плацентарного кровотока), лабораторные (определение ОАК), статистические: с использованием статистических программ Microsoft Excel, BIOSTAT [Primer of Biostatistics, S.A.Glantz].

Средний возраст беременных основной группы составил $28 \pm 0,7$ лет, группы сравнения – $27 \pm 0,5$. Первородящими в основной подгруппе были 44 (73,0 %) женщины, в группе сравнения – 23 (58,0 %) женщины. Повторнородящими в основной группе были 16 (27,0 %) женщин, в группе сравнения – 17 (27,0 %) женщин. Значительных различий по удельному весу первобеременных и повторнобеременных в основной и контрольной группах не выявлено ($\chi^2_{(\text{основная группа, группа сравнения})} = 2,70$, $p > 0,05$). Отягощенный акушерский анамнез в основной подгруппе имели 16 (27,0 %) женщин, в группе сравнения – 14 (35,0 %) женщин. Беременность была запланированной у всех женщин.

Среди гинекологических заболеваний в основной группе первое место занимали инфекции, передаваемые половым путем – 13 (21,7 %) женщин.

Наиболее часто встречаемой сопутствующей экстрагенитальной патологией у беременных с ЗРП были заболевания сердечно-сосудистой системы и заболевания щитовидной железы по 9 (15,0 %) случаев.

Течение беременности у женщин с ЗРП в основной группе осложнилось угрозой прерывания беременности – у 20 (30,0 %) женщин, хронической фето-плацентарной недостаточностью – 47 (78,0 %), острыми респираторными заболеваниями во время беременности – у 12 (20,0 %) женщин, обострением хронических инфекций

ЛОР-органов – у 6 (10,0 %) женщин; артериальной гипертензией беременных с отеками и протеинурией – у 11 (18,3 %) женщин.

Результаты исследования и обсуждение. В ходе исследования изучен удельный вес плодов мужского и женского пола, а также проведена количественная оценка содержания тромбоцитов в периферической крови у беременных в исследуемых группах.

В группе сравнения наблюдалось 18 (45 %) плодов мужского и 22 (55 %) плода женского пола. В основной группе наблюдалось 42 (70 %) плода женского пола, что в 2 раза больше, чем плодов мужского пола – 18 (30 %). При этом у плодов мужского пола в 3,5 раза чаще наблюдалась асимметричная форма ЗРП (4 (22,2 %) с симметричной формой ЗРП и 14 (77,8 %) плодов мужского пола с асимметричной формой ЗРП). При анализе полового состава плодов в зависимости от степени тяжести ЗРП было обнаружено следующее. Половой состав плодов с ЗРП I – II степени, а также с наличием ФПН легкой и средней степени практически не отличался от такового у всей исследуемой группы. Однако ЗРП III степени и нарушения ФПК тяжелой степени встречались с одинаковой частотой у обоих полов (ЗРП III степени наблюдался у 50 % новорожденных мужского и женского пола). Резюмируя вышеуказанное, можно сделать вывод, что ЗРП больше подвержены плоды женского пола. Для новорожденных детей мужского пола больше характерна асимметричная форма ЗРП. Однако, несмотря на то, что у плодов мужского пола меньше вероятность развития ЗРП у них чаще встречается ЗРП тяжелой степени.

При изучении показателей общего анализа крови у пациенток с ЗРП и группы сравнения выявлены значимые различия уровня тромбоцитов между группами. В таблице 1 представлен уровень тромбоцитов у беременных с ЗРП.

Таблица 1 – Концентрация тромбоцитов у пациенток группы сравнения, а также у пациенток с ЗРП в зависимости от степени нарушений в ФПК, формы и степени тяжести исследуемой патологии

Группы	Концентрация тромбоцитов в периферической крови у беременных, $\cdot 10^9/\text{л}$, $M \pm m$
Группа сравнения, (n=40)	272 $\pm$ 7,8
Основная группа (все пациентки со ЗРП), (n=60)	242 $\pm$ 9,6*
Группа пациенток с ЗРП с нарушением ФПК легкой и средней степени (n=39)	254 $\pm$ 18,1
Группа пациенток с ЗРП с нарушением ФПК тяжелой степени (n=11)	191 $\pm$ 28,1*
Группа пациенток с симметричной формой ЗРП	259 $\pm$ 14,8
Группа пациенток с асимметричной формой ЗРП	232 $\pm$ 12,7*

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем (U-test), $p < 0,05$.

При данном исследовании выявлено, что концентрация тромбоцитов у пациенток с ЗРП была достоверно меньшей, чем у пациенток из группы сравнения.

Закключение.

1. К факторам, сочетающимся с задержкой роста плода, можно отнести низкий уровень тромбоцитов в периферической крови матери на фоне нарушения фетоплацентарного кровотока различной степени.

2. Задержка роста у плодов женского пола встречается в 2 раза чаще, чем у плодов мужского пола. При задержке роста у плодов мужского пола в 3,5 раза чаще встречается асимметричная форма.

Литература

1. Baschat A.A., Fetal growth restriction due placental disease / A.A. Baschat, K. Hecher // Semin. Perinatol. – 2004. № 28(1). – P. 67–80.
2. Militello M., Obstetric management of IUGR / M. Militello, E.M. Pappalardo, S. Carrara // J. Prenatal. Med. – 2009. № 3(1). P. 6–9.
3. Suhag A., Intrauterine Growth Restriction (IUGR): Etiology and diagnosis / A.Suhag, V.Berghella // Curr. Obstetr. Gynecol. Rep. – 2013. № 2. – P. 102–111.
4. Илькевич Н.Г., Задержка внутриутробного развития плода как проблема перинатологии / Н.Г. Илькевич, Е.М. Марочкина, О.Г. Дражина // ARS Medica. – 2010. № 3. – С. 39–46.

FACTOR ASSOCIATED FOR INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION OF THE FETUS

Vashchylna T.P., Kurlovich I.V., Semenchuk V.L.

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

Summary. 60 women with intrauterine growth retardation of the fetus and violation of the fetoplacental blood flow were examined. It was found out: in women with intrauterine growth retardation of the fetus a low level of platelets in the blood. Intrauterine growth retardation of the fetus is more prone of female fetuses. For male fetuses, the asymmetric form of growth retardation is more typical.

Key words: intrauterine growth retardation of the fetus, platelets, and pregnancy.

Поступила 06.08.2018

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАРИАНТОВ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

Верес И.А., Пересада О.А., Грудницкая Е.Н., Иконостасова И.В.,
Гошкевич Е.А., Тимошенко Т.И.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
г. Минск, Республика Беларусь
Комитет по здравоохранению Мингорисполкома
УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведено комплексное клинико-морфологическое исследование 97 пациенток с диагнозом послеродовый эндометрит. Основную группу (n=34; средний возраст 25,2±4,4 лет) составили родильницы, у которых послеродовый эндометрит развился вследствие гипотонии матки в родах и послеродовом периоде. В группу сравнения (n=33; средний возраст 22,5±5,3 года) включены женщины с инфекционным вариантом послеродового эндометрита, возникшим на фоне инфекционно-воспалительных факторов. В этой группе исключили пациенток с наличием гипотонии матки в родах и послеродовом периоде. Контрольную группу составили родильницы с физиологическим течением послеродового периода. Впервые изучены процессы апоптоза при послеродовом эндометрите и определены морфометрические критерии инфекционного и гипотонического послеродового эндометрита. Осуществлена оценка локального воспаления в сопоставлении с клиническими признаками заболевания, на основании которых определен механизм формирования гипотонического и инфекционного эндометрита.

Ключевые слова: апоптоз, послеродовый эндометрит, апоптотический индекс.

Введение. В настоящее время структура воспалительных осложнений в послеродовом периоде характеризуется преобладанием послеродового эндометрита (ПЭ), на долю которого приходится более 40 % случаев [1, 2]. Послеродовые осложнения являются важной медико-социальной проблемой и одной из причин в структуре материнской заболеваемости. Эндометрит встречается в 3–8 % случаев после самопроизвольных родов и в 15–25 % после проведения экстренного кесарева сечения.

Проведенные нами исследования выявили неоднородность клинических паттернов послеродового эндометрита, что позволило выделить два варианта клинического течения заболевания – инфекционный послеродовый эндометрит (ИПЭ) с преобладанием общей воспалительной симптоматики и местных инфекционно-воспалительных изменений матки вследствие сопутствующих или перенесенных воспалительных заболеваний, преимущественно, органов малого таза; гипотонический послеродовый эндометрит (ГПЭ), обусловленный гипотонией матки в родах, послеродовом периоде, ее субинволюцией и другими факторами риска, ослабляющими сократительную функцию матки [3]. Согласно полученным исследованиям частота сопутствующих инфекционно-воспалительных урогенитальных заболеваний при ГПЭ составляет лишь 22,0–38,4 %, в то время как при инфекционном патогенетическом варианте она возрастает до 88,4 %.

Из анализа факторов риска для ГПЭ патогномичными явились: половой инфантилизм; роды после вспомогательных репродуктивных технологий; субинволюция матки в предыдущих родах; анемия и/или гестоз тяжелой степени; затяжные роды; слабость родовой деятельности, не корригируемая медикаментозной стимуляцией; аномалии родовой деятельности; нарушение отделения последа, гипотония матки в послеродовом периоде, гипотонические кровотечения.

Предикторами для ИПЭ явились: хронические или перенесенные воспалительные урогенитальные заболевания, клиника хориоамнионита, рост патогенной флоры более 1×10^4 КОЕ/мл (посев из цервикального канала во время беременности), экстренное кесарево сечение, длительный безводный промежуток времени, ручное выделение последа в сочетании с гнойным кольпитом.

Перечисленные факторы риска заболевания являются причиной развития гипоксического состояния эндо- и миометрия с нарушением в них энергетических и метаболических процессов. Ряд авторов описывают усиление апоптоза в ответ на ишемические повреждения тканей, однако роль апоптотических механизмов в формировании различных клинических вариантов послеродового эндометрита не изучена. Очевидно, что гистологическое исследование соскобов эндомиометрия с использованием современных морфологических методов, позволяющих оценить интенсивность процессов воспаления и апоптоза клеток, в сопоставлении с клиническими данными позволит изучить роль процессов апоптоза при различных клинических вариантах послеродового эндометрита.

Цель работы: исследование процессов апоптоза при гипотоническом и инфекционном послеродовом эндометрите.

Материалы и методы исследования. На базе послеродового отделения УЗ «3 ГКБ» г. Минска и патоморфологического отдела НИЛ БелМАПО проведено комплексное клинко-морфологическое обследование 67 пациенток с диагнозом послеродовый эндометрит, который морфологически верифицирован при проведении выскабливания полости матки. В процессе исследования на основании результатов клинического, лабораторного и ультразвукового исследований (УЗИ) все пациентки были разделены на две группы в соответствии с клиническими особенностями развития послеродового эндометрита. Основную группу ($n=34$; средний возраст $25,2 \pm 4,4$ лет) составили пациентки с ГПЭ. В группу сравнения ($n=33$; средний возраст $26,5 \pm 5,3$ лет) включены родильницы с ИПЭ. В этой группе критерием исключения явилась

гипотония матки в родах и послеродовом периоде. Контрольную группу составили родильницы с физиологическим течением послеродового периода ($n=30$; средний возраст $27,7 \pm 3,8$ лет). Материалом исследования в контрольной группе явились образцы гистологии, взятой во время кесарева сечения. Показанием для оперативного родоразрешения в этой группе было тазовое предлежание плода, клинический узкий таз, предлежание плаценты, дисфункция лонного сочленения, состояние после склеропластики, лазерной коагуляции сетчатки глаза.

Материал для морфометрического исследования в основной группе и группе сравнения забирали из полости матки при лечебном кюретаже. Фрагменты эндометрия с подлежащими тканями подвергали стандартной гистохимической обработке и заливали в парафин [4]. Из парафиновых блоков изготавливали серии срезов, которые окрашивали раствором гематоксилин-эозином и по методу TUNEL (Transferase Mediated dUTP Nick End Labeling). Для получения случайной выборки срезов из парафиновых блоков изготавливали серии срезов (по 30 срезов в серии). Критерием включения срезов эндометрия матки в исследование было наличие в микропрепаратах не менее 50 % наиболее характерных для каждой из изучаемых форм морфологических проявлений. Оценку выраженности процессов воспаления при ГПЭ и ИПЭ выполняли путем микроскопического исследования морфологии клеточных структур на микропрепаратах, окрашенных гематоксилин-эозином.

Для выявления апоптоза методом TUNEL использовали тест-набор «TACS DAB In Situ Apoptosis Detection Kit» («TREVIGEN», США), разработанный для выявления апоптотической гибели клеток в тех случаях, когда в тканях имеется небольшое число гибнущих клеток [5]. Принцип метода основан на мечении концевых отделов апоптозоспецифичных олигонуклеосомных фрагментов ядерной ДНК, формирующихся в участках её разрывов, ферментом Terminal deoxynucleotidyl-Transferase (TdT) с последующей их визуализацией путем присоединения вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, и образования иммунокомплексов с субстратом (диаминобензидин) [6]. Специальный реагент TACS Blue Label позволяет идентифицировать апоптотические клетки и дифференцировать их от других клеток. Парафиновые срезы фиксировали на предметных стеклах, покрытых полилизинном (Sigma), затем депарафинировали в растворе ксилола и обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70 %, 95 % и 100 %). После этого срезы инкубировали с ферментом Proteinase K в течение 30 минут, затем с раствором Quenching solution в течение 5 минут и буфером TdT-labeling buffer в течение 5 минут. После этого покрывали реагентом rTdT и помещали при 37°C на 60 минут во влажную камеру, чтобы произошла реакция концевого мечения. Эндогенную пероксидазу блокировали, погружая слайды в буфер в течение 5 минут, для фонового окрашивания применяли гистологический краситель Nuclear Fast Red в течение 30 секунд, дегидратировали, после чего заключали в канадский бальзам и проводили исследование клеточных элементов в микропрепаратах.

Определение апоптотического индекса в процентах (АИ, %), предложенный Т.Э. Владимирской, выполнялось при увеличении 400 путем подсчета числа TUNEL-позитивных клеток в поле зрения, деленных на общее количество клеток в том же поле зрения, умноженный на 100 [7]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ «STATISTICA 10.0» (Version 10-Index, StatSoft Inc., США). Для проверки типа распределения данных использовались метод Колмогорова-Смирнова, и, так как распределение в сравниваемых выборках отличалось от нормального, были использованы непараметрический метод статистического анализа. Различия между выборками оценивали с помощью теста Краскела – Уоллиса. Данные представлены в виде медианы и интервального размаха – Ме [25–75]. 95 % ДИ. Достоверным считалось различие при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В результате сравнительного анализа частотного распределения клинических паттернов заболевания выявлено, что на начальной стадии ГПЭ преобладали признаки гипотонии матки: у всех рожениц основной группы отмечались кровянистые выделения, увеличение размеров матки и ее полости, длительное раскрытие шейки матки; значительно выраженное и умеренно выраженное снижение тонуса матки (97,6 %). Общими признаками вначале заболевания в сравниваемых группах явились боли внизу живота, повышение температуры тела, воспалительные изменения со стороны крови. При гипотоническом варианте заболевания на второй гипотонически-воспалительной стадии более выражены нарушения параметров лейкоцитарного и эритроцитарного ростка крови с формированием не только затяжного воспалительного у 40 % рожениц, но и анемического синдрома у 39,0 % рожениц, что было обусловлено перенесенными маточными кровотечениями в послеродовом периоде и значительно выраженным воспалительным процессом в эндометрии.

При ИПЭ на начальной стадии воспалительные показатели были более выражены: характерно острое начало, высокая температура тела, лейкоцитоз крови выше 10×10^9 /л, повышенное содержание палочкоядерных нейтрофилов крови выше 6 %. У рожениц с ИПЭ зачастую отмечались гнойные лохии и рост патогенной микрофлоры выше 10^6 колониеобразующих единиц (КОЕ) при посеве из цервикального канала. При этом варианте наиболее часто диагностировались незначительное увеличение объема матки и некоторая гипотония ее стенок.

Проведенное гистологическое исследование микропрепаратов эндометрия у пациенток с различными вариантами послеродового эндометрита продемонстрировало наличие различной морфологической картины. Так, при ГПЭ в строме, базальных отделах эндометрия и вокруг спиральных артерий миометрия выявлялись изменения с преобладанием фиброзного компонента (рис. 1). Известно, что усиление биосинтеза компонентов соединительной ткани с последующим фиброзированием ишемизированной зоны является морфологическим признаком вследствие гипоксии тканей [8].

На рисунке 1 представлен ГПЭ. В поле зрения на фоне большого количества децидуальных клеток обнаружены морфологические признаки фиброза стромы эндометрия, в просветах сосудов сгустки крови (окраска гематоксилин-эозином $\times 100$).

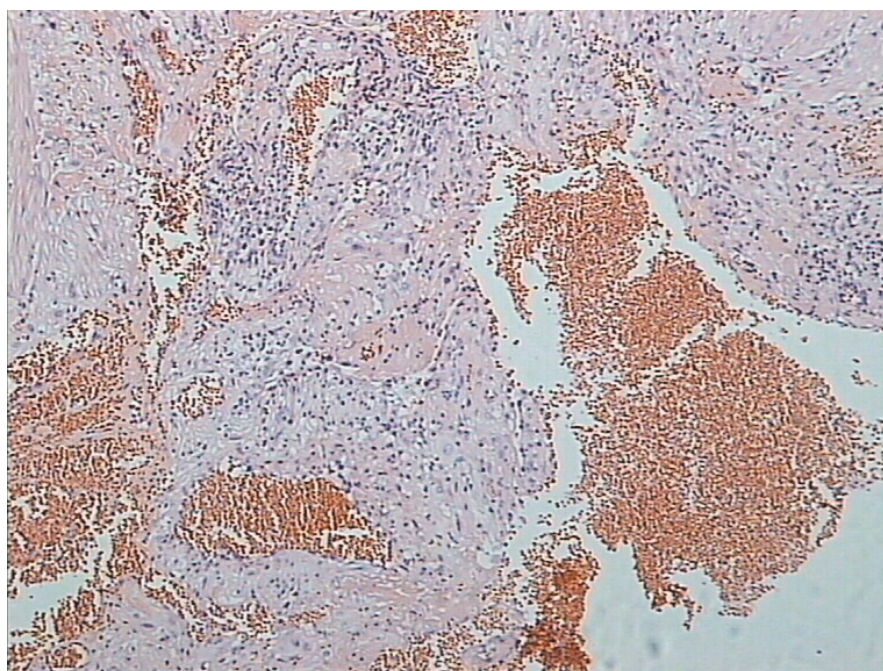


Рисунок 1 – Гипотонический послеродовой эндометрит

Наличие клинических проявлений ГПЭ сопряжено с дистрофическими изменениями клеточных структур на фоне значительной активации свободно-радикальных реакций и снижения уровня антиоксидантной защиты [9]. При гипоксии бесконтрольное образование активных форм кислорода (АФК) оказывает повреждающее действие на клеточные мембраны с образованием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), что усиливает деградацию мембран клеток путем активации фосфолипазного гидролиза фосфолипидов с участием фосфолипазы A_2 , увеличивает высвобождение биологически активных веществ, в том числе серотонина и катехоламинов, а также ферментов (киназ, липаз, эндонуклеаз), приводящих к гибели поврежденных клеток (апоптозу) [10, 11].

При микроскопии клетки железистого эпителия имели признаки воспалительной дегенерации (многоядерные клетки, неравномерное распределение хроматина в ядре, вакуолизация и включения в цитоплазме).

На рисунке 2 представлен ГПЭ. В поле зрения на фоне воспалительной инфильтрации морфологические признаки фиброза и дистрофических изменений стромы эндометрия (окраска гематоксилин-эозином×400).

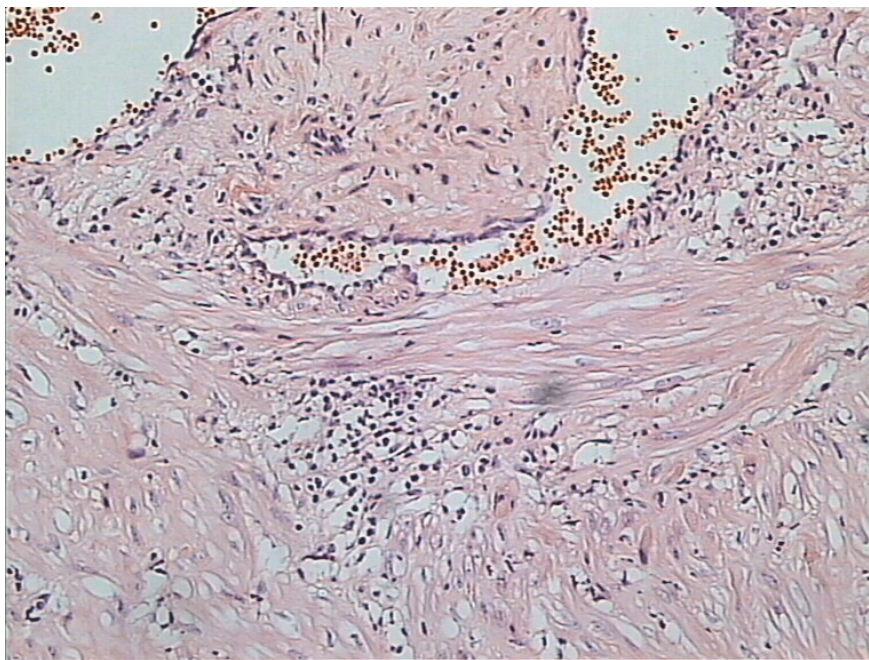


Рисунок 2 – Гипотонический вариант послеродового эндометрита

На рисунке 3 также представлен гипотонический вариант ПЭ. В поле зрения в просвете маточных желез (крипт) большое количество гранулоцитов и эритроцитов, эпителиальные клетки с признаками воспалительной дегенерации (окраска гематоксилин-эозином×400).

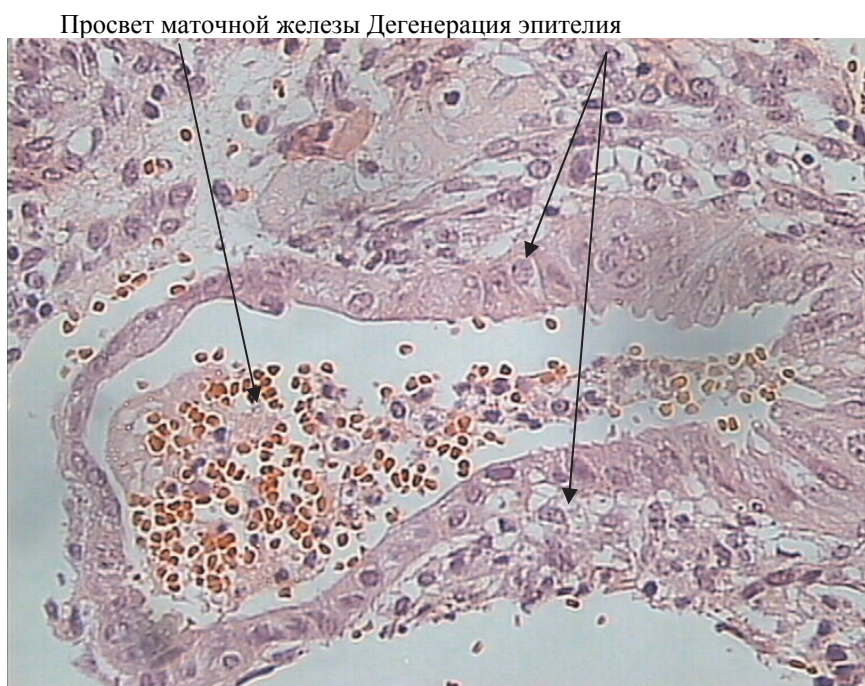


Рисунок 3 – Гипотонический вариант послеродового эндометрита

Таким образом, формирование ГПЭ происходит на фоне фиброзных изменений стромы в результате гипоксии тканей эндо- и миометрия, с признаками локальной воспалительной реакции.

Напротив, у пациенток с ИПЭ заболевания доминировала лейкоцитарная инфильтрация стромы на фоне признаков воспалительной дегенерации клеток, являющихся морфологическим субстратом некробиоза.

На рисунке 4 представлен ИПЭ. На фоне интенсивной инфильтрации стромы сегментоядерными нейтрофилами морфологические признаки воспалительной дегенерации клеток эндометрия (окраска гематоксилин-эозином×400).

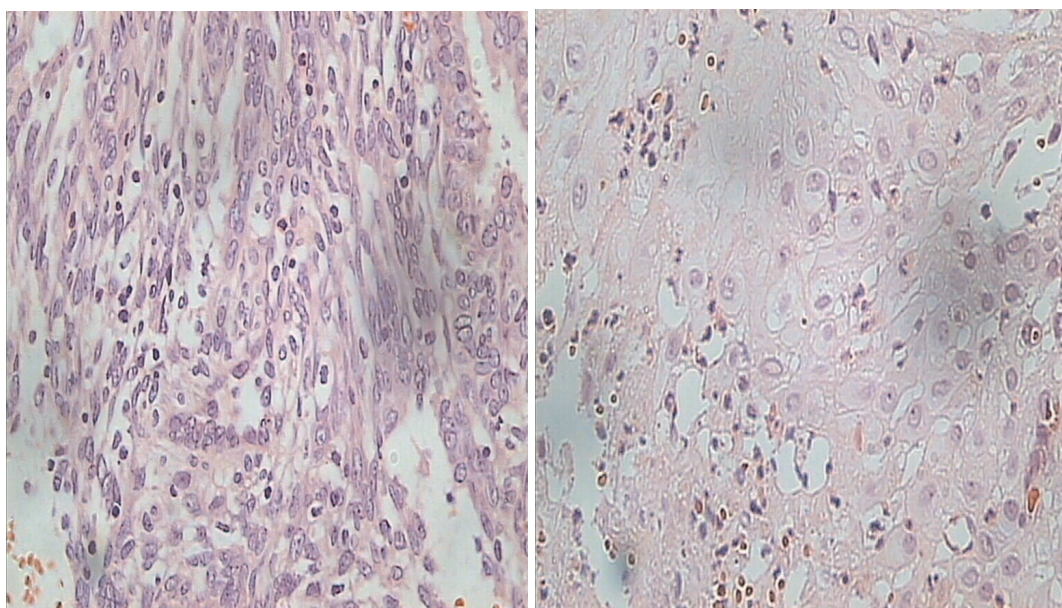


Рисунок 4 – Инфекционный вариант послеродового эндометрита

Для оценки интенсивности апоптотических процессов в тканях проводили подсчет и оценку АИ в сравниваемых группах, результаты чего представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Интенсивность апоптотический гибели клеток эндометрия при различных вариантах послеродового эндометрита

Вариант послеродового эндометрита	n	АИ, % Me (Q25; Q75)	95 % ДИ	p
Гипотонический вариант послеродового эндометрита (1)	30	3,45 (0,20; 1,40)	2,64–6,38	p ₁₋₃ = 0,028 p ₂₋₃ = 0,041 p ₁₋₂ > 0,05
Инфекционный вариант послеродового эндометрита (2)	30	2,63 (0,10; 0,70)	1,61–3,68	
Контроль (3)	30	1,51 (0,10; 0,33)	0,95–2,38	

При ГПЭ отмечалось выраженное превышение нормального уровня АИ в 2,28 раза ($p=0,028$), также отмечена статистически значимая разница между значениями АИ в группах с ГПЭ и ИПЭ – соответственно 3,45 (0,20; 1,40) и 2,63 (0,10; 0,70) % ($p=0,041$). При ИПЭ некротическое повреждение тканей сопровождалось умеренной интенсивностью апоптотической гибели клеток, что носило характер тенденции и значимо не отличалось от данных контрольной группы ($p>0,05$).

Таким образом, при двух клинических вариантах послеродового эндометрита наблюдалась апоптотическая гибель клеток эндометрия, однако при ГПЭ интенсивность апоптоза превышала таковую в группе ИПЭ в 1,31 раза ($p=0,041$).

В гистологических микропрепаратах эндометрия родильниц контрольной группы не отмечались положительно окрашенные методом TUNEL ядра и цитоплазматических структур клеток эндо- и миометрия. Ядра на контрольных препаратах окрашивались в красно-коричневый цвет, цитоплазма имела равномерно розовую окраску, препарат представлен на рисунке 5. В поле зрения клетки эндометрия без признаков апоптоза (окраска TUNEL методом $\times 1000$).

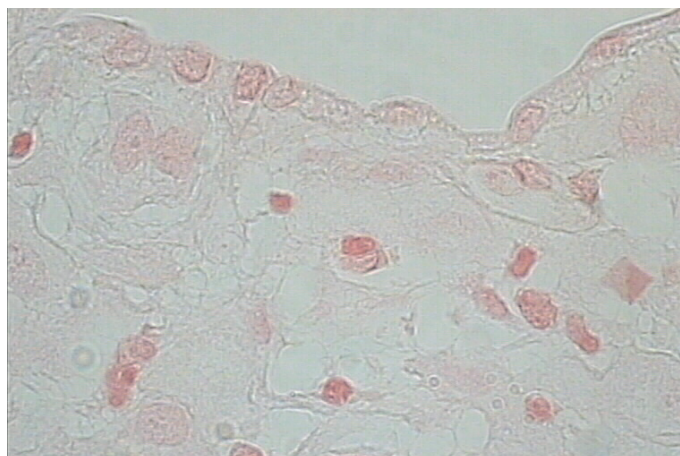


Рисунок 5 – Контрольная группа без клинических признаков послеродового эндометрита

Морфометрическое выявление апоптоза в эндотелиальных клетках и миоцитах в двух группах выявила наличие TUNEL-позитивных клеток при гипотоническом и инфекционном варианте заболевания. При ГПЭ на фоне застойных явлений полости матки и длительного раскрытия шейки матки активируется условно-патогенная флора половых путей, развиваются инфекционно-воспалительные явления в полости матки, которые в последствие запускают процессы апоптоза. На микропрепаратах в этой группе исследования зафиксированы множественные апоптоз-зависимые морфологические изменения в клетках (апоптотические тельца), которые окрашивались в синеголубой цвет, представлены на рисунке 6.

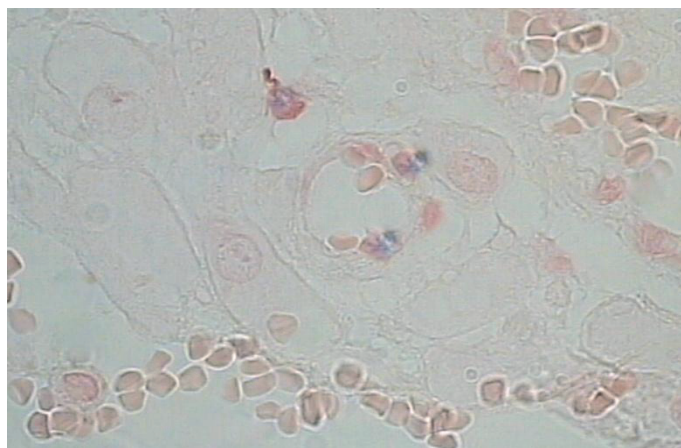


Рисунок 6 – Гипотонический вариант послеродового эндометрита

Однако при ИПЭ наряду с единичными очагами апоптоза преобладали морфологические признаки некроза – патологической формы клеточной гибели, вследствие воспаления эндометрия и подлежащих тканей матки инфекционного генеза, представлены на рисунке 7.

Апоптотические тельца

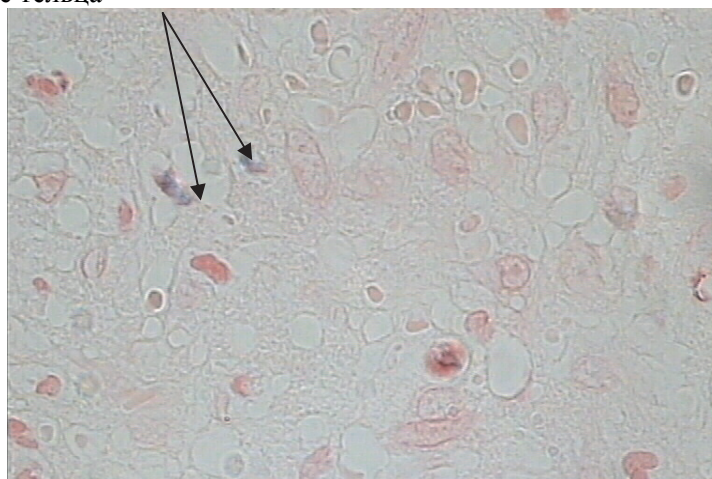


Рисунок 7 – Инфекционный вариант послеродового эндометрита

Заключение. На начальной стадии гипотонического варианта послеродового эндометрита преобладают признаки гипотонии матки – замедленные процессы формирования шейки и выраженное снижение тонуса матки, значительное увеличение полости и/или размеров матки по данным УЗИ; в стадию развернутых клинических проявлений формируется застойно-воспалительный синдром с затяжным течением.

Морфологическая картина ГПЭ характеризуется развитием фиброзных и дистрофических изменений тканей эндо- и миометрия под влиянием воспаления и гипоксии.

При ГПЭ отмечается выраженная апоптотическая гибель клеток эндометрия – апоптотический индекс 3,45 (0,20; 1,40) %, что значительно превышает нормальный уровень и данные группы сравнения ($p=0,041$ и $p=0,028$ соответственно).

При инфекционном варианте послеродового эндометрита в начале заболевания преобладают значительные воспалительные изменения в периферической крови, болевой синдром, гнойные лохии; в стадии разгара сохраняются выраженные воспалительные изменения крови.

Морфологическая картина ИПЭ характеризуется лейкоцитарной инфильтрацией стромы эндометрия на фоне признаков воспалительной дегенерации клеток с последующим некрозом поврежденных тканей.

Для ИПЭ характерна умеренная апоптотическая гибель клеток эндометрия с индексом апоптоза 2,63 {0,10; 0,70} % ($p>0,05$).

Литература

1. Горин В.С. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита / В.С. Горин, В.Н. Серов, Л.А. Бирюкова, В.В. Степанов // Рос. вестник акушеров-гинекологов. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 21–29.
2. French L. Prevention and treatment of postpartum endometritis // Curr. Womens. Health Rep. – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 274–279.
3. Верес И.А. Гипотонический послеродовой эндометрит: обоснование, диагностика / И.А. Верес // Медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 60–63.
4. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М., 1990.
5. Скибо Ю.В., Абрамова З.И. Методы исследования программируемой клеточной гибели: Учебно-методическое пособие / Ю.В. Скибо, З.И. Абрамова. – Казань: ФГАОУ ВПО КФУ, 2011. – 61 с.
6. Кудрявцев И.В. Современные методы и подходы к изучению апоптоза в экспериментальной биологии / И.В. Кудрявцев и др. // Мед. иммунология. – 2012. – Т. 14. – № 6. – С. 461–482.
7. Владимирская Т. Э. Роль апоптоза кардиомиоцитов в ремоделировании миокарда при ишемической болезни сердца / Т.Э. Владимирская, И.А. Швед // Здоровоохранение. – 2015. – № 10. – С. 32–35.
8. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров, В.И. Арчаков // Соровский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – № 12. – С. 13–19.
9. Верес И.А. Эффективность лечения затяжных форм послеродового эндометрита с применением диавитола / И.А. Верес, О.А. Пересада и др. // «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа» – 2018. – С. 310–320.
10. Верес И.А. Роль перекисного окисления липидов, фосфолипазы A_2 и апоптоза в механизмах воспалительного повреждения тканей при раневой инфекции в акушерстве / И.А. Верес, П.С. Русакевич и др. // Военная медицина. – 2017. – № 3. – С. 108–114.
11. Костюк С.А. Окислительный стресс при урогенитальных инфекциях: активация перекисного окисления липидов и истощение системы антиоксидантной защиты / С.А. Костюк, Н.Д. Коломиец // Медицинские новости. – 2008. – № 16. – С. 75–79.

CLINICAL-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OPTIONS OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS

Veres I., Peresada O., Grudnickaya E., Ikonostasova I., Goshkevich E., Timoshenko T.

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education
Minsk, Republic of Belarus
Health Committee of the Minsk City Executive Committee
Minsk, Republic of Belarus
The 3rd Klumov clinical hospital
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. A complex clinical and morphological study of 97 patients with the diagnosis of postpartum endometritis was performed. The main group ($n = 34$, mean age 25.2 ± 4.4 years) was the parturient mother, in whom PE developed due to uterine hypotension in childbirth and the postpartum period. In the comparison group ($n = 33$, mean age 22.5 ± 5.3 years) included women with an inflammatory variant of PE that appeared against the background of infectious and inflammatory factors. In this group excluded patients with the presence of uterine hypotension in childbirth and the postpartum period. The control group consisted of puerperas with a physiological course of the postpartum period. For the first time, apoptosis processes in postpartum endometritis have been studied and morphometric criteria for inflammatory and hypotonic endometritis have been determined. The evaluation of local inflammation in comparison with clinical signs of the disease, based on which the mechanism of formation of hypotonic and inflammatory endometritis was determined.

Key words: postpartum endometritis, index of apoptos.

Поступила 03.08.2018

СОДЕРЖАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ПРОГЕСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ ЗАВЕРШЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Воскресенский С.Л., Тришина В.Л., Небышинец Л.М.

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

Резюме. В статье установлена роль предшественника половых гормонов холестерина на течение беременности в I и II триместрах гестации для последующей разработки направления лечения угрозы невынашивания беременности, связанного с коррекцией его уровня. Концентрации исследованных соединений при физиологической беременности на протяжении I триместра существенно не менялись. Гибель эмбриона и удаление остатков плодного яйца из матки также не влияли на содержание в крови исследованных показателей. Ко второму триместру беременности их уровни были достоверно выше, чем в первом. Но прерывание беременности приводило к статистически значимому снижению содержания только холестерина и ЛПНП в сыворотке крови.

Ключевые слова: физиологическая и патологическая беременность, триглицериды, холестерин, ЛПНП, ЛПВП.

Введение. Согласно существующим взглядам, прогестерон является «защитником» беременности. Он образуется из холестерина, а из последнего, в свою очередь, образуются андрогены, эстрогены, кортикостероиды [1]. Все эти соединения являются крайне важными для поддержания гестации.

Вероятно, что недостаток холестерина может приводить к дисбалансу во многих звеньях сложной гормональной системы, поддерживающей беременность. При этом нельзя исключить и то, что дефицит прогестерона у беременной женщины, как гормона «защитника» беременности может вызываться не только нарушением функции гормонопродуцирующих клеток, но и недостатком его главного предшественника – холестерина, а также сателлитов его преобразования (триглицериды, ЛПНП и ЛПВП).

В доступной литературе мы нашли достаточно противоречивые данные по исследованию уровней холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП при различных вариантах течения беременности [2].

Нам представляется важным определение роли предшественника основных половых гормонов (прогестерона, эстрогенов, андрогенов) в особенностях течения гестации. Возможно, что при лечении угрозы невынашивания беременности окажется целесообразной коррекция основного источника половых гормонов – холестерина и его основных сателлитов преобразования в половые гормоны.

Цель работы: установить роль предшественника половых гормонов холестерина на течение беременности в I и II триместрах гестации для последующей разработки направления лечения угрозы невынашивания беременности, связанного с коррекцией его уровня.

Материалы и методы исследования. Основную группу составили 31 человек с самопроизвольным, искусственным прерыванием беременности в I и во II триместрах. Данная группа разделена на 2 подгруппы. В I₁ подгруппу включено 18 пациенток с замершей беременностью и 7 беременных с самопроизвольным абортом, случившимся в стационаре в I триместре. В I₂ подгруппу вошло 6 женщин в сроке гестации 20–21 неделя с пороками развития плода, которые поступили в стационар для аборта в позднем сроке беременности по медицинским показаниям. У этих женщин угрозы выкидыша не было. Формально беременность протекала нормально, за исключением особенностей развития плода.

В контрольную группу (II) включено 34 беременных женщины с физиологически протекающей беременностью.

У каждой пациентки, госпитализированной в стационар, и у женщин с физиологическим течением беременности выполнялось биохимическое исследование сыворотки крови, включавшее определение содержания холестерина (Х), – триглицеридов (ТрГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Холестерин определялся колориметрическим, энзиматическим методом с использованием эстеразы и оксидазы холестерина [5], триглицериды – с использованием глицерофосфорной оксидазы [5], ЛПНП, ЛПВП – с использованием холестеролэстеразы, холестеролоксидазы и далее каталазы на [5]. Все указанные исследования выполнены на аппарате HITACHI-912, производства Япония.

Биохимические исследования у пациенток контрольной группы выполняли при постановке на учет и при очередной явке в женскую консультацию до 14 недель гестации. В тех группах, в которых произошел самопроизвольный выкидыш или было искусственное прерывание беременности, второе исследование выполняли на следующие сутки после опорожнения полости матки.

Анализ количественных признаков в группах начинали с определения нормальности распределения вариантов в выборках с использованием критерия Шапиро–Уилка [3]. Описание количественных признаков в выборках с распределением, отличным от нормального, представлялось в виде медианы (Me) и границ интерквартильного отрезка с применением процентилей (перцентилей) (Q25 %, Q75 %). Описание качественных номинальных признаков давалось в виде абсолютных и относительных частот в процентах [4]. Для проверки гипотезы о различиях количественных признаков в независимых группах, в случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением, применялись методы непараметрической статистики с использованием критерия Манна–Уитни (U). Сравнение двух зависимых групп по количественным признакам проводилось с использованием критерия Вилкоксона для парных сравнений [4].

Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень значимости при проверке нулевых гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Данные о содержании холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности при физиологически протекающей беременности представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация липидов в сыворотке крови у пациенток с физиологическим течением беременности, Me [Q25; Q75]

Срок гестации, недели	n	Холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)
5–6	8	4,5 [3,91;4,73]	0,9 [0,92;1,05]	2,2 [1,52;2,60]	1,7 [1,29;2,34]
7–8	19	4,7 [4,11;5,32]	0,8 [0,78;1,30]	2,6 [1,70;2,95]	1,6 [1,40;1,98]
9–10	20	4,8 [4,22;5,23]	1,0 [0,81;1,18]	2,3 [1,77;2,92]	2,0 [1,36;2,58]
11–12	13	5,2 [4,48;5,63]	1,0 [0,73;1,21]	2,3 [1,94;2,97]	2,4 [1,77;2,68]
13–14	13	4,9 [4,72;5,31]	1,1 [0,89;1,21]	2,1 [1,94;2,78]	2,3 [1,89;2,74]

Согласно полученным данным концентрация исследованных соединений при физиологической беременности в I триместре существенно не изменялись с увеличением срока гестации (p>0,05).

Уровни холестерина, триглицеридов ЛПНП, ЛПВП в группах пациентов с неразвивающейся беременностью, самопроизвольным выкидышем в I триместре

беременности, и при прерывании во II триместре беременности в связи с пороками развития плода приведены в таблицах 2–5.

Согласно полученным результатам гибель эмбриона и удаление остатков плодного яйца из матки не влияли на концентрацию холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП ($p>0,05$). При этом содержание исследованных соединений оставалась таким же, как и в контрольной группе ($p>0,05$).

Таблица 2 – Концентрация холестерина (ммоль/л) в сыворотке крови у пациенток I₁ группы до внутриматочного вмешательства и после выскабливания стенок полости матки, Me [Q25; Q75]

Срок гестации	n	До лечения	Срок гестации	n	После лечения	p
5–6	11	4,4 [4,32; 5,23]	5–6	11	4,2 [4,12; 5,43]	$>0,05$
7–8	8	4,9 [4,41; 5,32]	7–8	8	4,4 [4,12; 4,91]	$>0,05$
9–10	6	5,3 [5,01; 5,34]	9–10	6	4,9 [4,84; 5,23]	$>0,05$

Таблица 3 – Концентрация триглицеридов (ммоль/л) в сыворотке крови у пациенток I₁ группы до внутриматочного вмешательства и после выскабливания стенок полости матки, Me [Q25; Q75]

Срок гестации	n	До лечения	Срок гестации	n	После лечения	p
5–6	11	0,8 [0,72; 1,33]	5–6	11	0,6 [0,43; 1,22]	$>0,05$
7–8	8	0,9 [0,61; 1,22]	7–8	8	0,7 [0,51; 1,01]	$>0,05$
9–10	6	0,9 [0,83; 1,11]	9–10	6	0,8 [0,73; 0,82]	$>0,05$

Таблица 4 – Концентрация ЛПНП (ммоль/л) в сыворотке крови у пациенток I₁ группы до внутриматочного вмешательства и после выскабливания стенок полости матки, Me [Q25; Q75]

Срок гестации	n	До лечения	Срок гестации	n	После лечения	p
5–6	11	2,4 [2,21; 3,12]	5–6	11	2,1 [1,31; 2,34]	$p>0,05$
7–8	8	2,2 [1,63; 3,22]	7–8	10	2,1 [1,52; 3,04]	$p>0,05$
9–10	6	2,5 [2,03; 2,82]	9–10	6	2,8 [1,82; 3,01]	$p>0,05$

Таблица 5 – Концентрация ЛПВП (ммоль/л) в сыворотке крови у пациенток I₁ группы до внутриматочного вмешательства и после выскабливания стенок полости матки, Me [Q25; Q75]

Срок гестации	n	До лечения	Срок гестации	n	После лечения	p
5–6	11	1,3 [1,23; 1,52]	5–6	11	1,2 [0,93; 1,81]	$p>0,05$
7–8	8	1,4 [1,21; 1,54]	7–8	8	1,2 [1,14; 1,43]	$p>0,05$
9–10	6	1,5 [1,42; 1,81]	9–10	6	1,4 [1,32; 1,41]	$p>0,05$

Исследование значимости концентрации предшественников прогестерона (холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПВП) для поддержания беременности проверили на группе пациенток во II триместре, которым беременность была прервана путем операции малое кесарево сечение в связи с выявленными пороками развития плода.

Исследование метаболитов в сыворотке крови женщин (группа I₂) проводилось при госпитализации в стационар и после операции искусственного прерывания беременности. У беременных во II триместре после прерывания беременности путем

операции малое кесарево сечение отмечалось статистически значимое уменьшение концентрации холестерина и ЛПНП в сравнении с уровнями липидов до операции ($p=0,003$). Изменения концентраций триглицеридов и ЛПВП в динамике наблюдения были статистически не значимые ($p>0,05$).

Полученные результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Концентрация холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП (ммоль/л) в сыворотке крови у пациенток во II триместре беременности до после прерывания гестации, Ме [Q25; Q75]

Соединение	n	При поступлении	После операции	p
Холестерин	6	6,1 [5,34; 6,63]	5,4 [4,59; 6,07]	0,003
Триглицериды	6	1,4 [1,36; 1,54]	1,4 [1,12; 2,53]	$p>0,05$
ЛПНП	6	3,3 [2,69; 4,02]	2,9 [2,33; 3,92]	0,003
ЛПВП	6	1,7 [1,57; 1,96]	1,6 [1,39; 1,75]	$p>0,05$

При сопоставлении значений исходных уровней исследованных соединений в I и II триместрах установлено, что с увеличением срока гестации достоверно увеличивался уровень холестерина, триглицеридов, ЛПНП и снижалась концентрация ЛПВП (таблица 7). Различия между показателями в соответствующих колонках достоверны $p<0,05$.

Таблица 7 – Концентрация холестерина, триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП (ммоль /л) в сыворотке крови у пациенток в I и II триместрах беременности. Ме [Q25; Q75]

Триместр	n	Холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	ЛПНП (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)
I	73	4,9 [4,28; 5,20]	1,0 [0,82; 1,19]	2,3 [1,78; 2,84]	1,9 [1,54; 2,46]
II	6	6,1 [5,34; 6,63]	1,5 [1,36; 1,54]	3,3 [2,69; 4,02]	1,7 [1,57; 1,96]

При физиологическом течении гестации, при замершей беременности и при самопроизвольном выкидыше значения исследованных показателей, хотя и колебались, но статистически между собой не различались. Согласно полученным данным в первом триместре беременности предшественник половых гормонов (холестерин) и сателлиты его преобразования (триглицериды, ЛПНП и ЛПВП) не связаны прямо с клиническим течением беременности. Это может означать два варианта объяснения.

Первый. Имеющееся на начало беременности депо предшественников половых гормонов настолько велико, что флуктуации их уровня, возникавшие при прекращении развития беременности, существенно не влияли на величину показателей. То есть, все проблемы развития беременности нивелировались избытком предшественника гормонов. Это означает, что дополнительное назначение гормональных препаратов (прогестерона, эстрогенов и пр.) во время беременности для ее поддержания без доказанного нарушения гормонального баланса нуждается в дополнительном обосновании.

Второй вариант. Существующие схемы образования прогестерона и других половых гормонов [8] недостаточно точно отражают существо процесса метаболизма самих гормонов. Вероятно, есть альтернативные пути превращения холестерина или другой субстанции в половые гормоны, поддерживающие сохранение беременности. В этом случае также недостаточно обосновано назначение в I триместре гормональной поддержки для сохранения беременности без доказанной ее необходимости.

Во втором триместре беременности все исследованные показатели существенно возросли по отношению к I триместру. Это указывает на их роль в развитии гестации.

Прерывание во II триместре беременности, связанное с патологией плода, но не с течением гестации, сопровождалось изменением уровней холестерина и ЛПНП. Это означает, что обмен холестерина имеет большое значение для сохранения беременности, а также то, что его резерв ко II триместру, в отличие от I уже недостаточен для нивелирования сбоев в гормональной регуляции при прекращении развития беременности.

Результаты нашей работы не установили прямой связи между нарушением развития беременности в I триместре и исследованными показателями. Тем не менее, можно утверждать, что особенности обмена холестерина имеют большое значение для вынашивания беременности, поскольку ко второму триместру их концентрация существенно повышается, а искусственное прерывание гестации в этом сроке значительно отражается на содержании холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. Это может свидетельствовать о целесообразности коррекции обмена холестерина во II триместре гестации при угрозе невынашивания беременности, а также о потенциальной возможности диагностики угрозы невынашивания беременности во II триместре путем определения уровней холестерина и ЛПНП.

Выводы.

1. Назначение гормональных препаратов в I триместре беременности (прогестерона и пр.) для ее поддержания нуждается в дополнительном обосновании.
2. При лечении угрозы невынашивания беременности во II триместре гестации оправдана коррекция обмена холестерина.

Литература

1. Титов, В.Н. Функциональная роль холестерина: различие пулов холестерина в клетке и отдельных классах липопротеинов крови (обзор литературы) // Клин. лаб. диагн. 2000. № 3. С. 3–10.
2. Тютюнник, В.Л., Бурлев В.А., Зайдиева З.С. Морфофункциональное состояние системы мать-плацента-плод при плацентарной недостаточности и инфекции // Акуш. и гин. 2003. № 6. С. 11–16.
3. Социально-экономическая статистика / Под ред. М.Р. Ефимовой. – М.: Юрайт, 2014. – 592 с.
4. Балдин, К.В. Общая теория статистики: Учебное пособие / К.В. Балдин, А.В. Рукоусев. – М.: ИТК Дашков и К, 2015. – 312 с.
5. Payne A.H., Hales D.B. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25, № 6. P. 947–970.
6. Piech P., Adamowicz R. The lipid profile of women in prolonged pregnancy // International J. Gynecol. Obstet. 2011. Vol.70, suppl.4. P.122–123.
7. Lipid profile changes in second trimester of pregnancy / Husain F. [et al.] // Mymensingh Med. J. 2008. Vol.17, № 1. P.17–21.
8. Cholesterol synthesis by term human fetal amnion and chorion: a comparative study using the reverse-isotope dilution technique evidence for de novo / Loganath A. [et al.] // Hormone Research. 2008. Vol.53, № 3. P.125–128.

THE CONTENT OF PRECURSORS OF PROGESTERONE IN THE SERUM OF PREGNANT WOMEN IN THE FIRST TRIMESTER OF GESTATION

S. L. Voskresensky, V. L. Trishina

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

Summary. The aim of the study was to establish the role of the precursor of sex hormones of cholesterol during pregnancy in the I and II trimesters of gestation for the subsequent development of the treatment of the threat of miscarriage associated with the correction of its level.

Materials and methods. 31 patients with spontaneous and induced termination of pregnancy in I and II trimesters and 34 pregnant women with physiological pregnancy were

examined. Triglycerides, LDL, HDL were determined by enzymatic method Cholesterol was determined by colorimetric, enzymatic method.

Results. the Concentrations of the studied compounds did not change significantly during the first trimester of physiological pregnancy. The death of the embryo and the removal of egg residues from the uterus also did not affect the blood content of the studied parameters. By the second trimester of pregnancy their levels were significantly higher than in the first. But the termination of pregnancy led to a statistically significant decrease in the content of cholesterol and LDL only in the blood serum.

Conclusion. In the first trimester of pregnancy, its maintenance by prescribing hormonal drugs needs additional justification. In the second trimester, if it is threatened with interruption, it is advisable to correct cholesterol metabolism.

Key words: Physiological and pathological pregnancy, triglycerides, cholesterol, LDL, HDL.

Поступила 27.07.2018

ПРОФИЛАКТИКА ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Ганчар Е.П.¹, Кажина М.В.^{1,2}, Белуга В.Б.¹, Страпко С.И.³, Сергей Е.А.⁴,
Колесникова Т.А.⁴**

¹*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

г. Гродно, Республика Беларусь

²*ООО «Клиника женского здоровья»*

г. Гродно, Республика Беларусь

³*ГУЗ «Женская консультация № 5»*

г. Гродно, Республика Беларусь

⁴*ГУЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»*

г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены результаты превентивного назначения микро-низированного прогестерона пациентам из группы риска функциональной истмико-цервикальной недостаточности (при укорочении шейки матки 35–25 мм в сроке беременности 16–18 недель). Доказано, что назначение 400 мг натурального микро-низированного прогестерона женщинам из группы риска приводит к достоверному снижению частоты преждевременных родов, плацентарных нарушений.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, прогестерон.

Введение. Невынашивание беременности остается важной проблемой современного акушерства и перинатологии. Частота невынашивания беременности составляет 10–25 % всех беременностей [2]. Недоношенность служит основной причиной смертности среди новорожденных. На долю недоношенных детей приходится свыше 50 % мертворождений, перинатальная заболеваемость и смертность достигает 75–80 % [2]. Среди множества факторов, приводящих к досрочному прерыванию беременности, важное место занимает истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН).

Частота ИЦН составляет 1–9 % в популяции и 15,5–42,7 % у пациентов с невынашиванием беременности [2]. Известно, что риск преждевременных родов при развитии ИЦН увеличивается в 16 раз, так как ИЦН является одной из основных причин прерывания беременности в сроке гестации 22–27 недель при массе плода 500–1000 г, а исход беременности для ребенка в этом сроке крайне неблагоприятен по причине глубокой недоношенности. В этой ситуации крайне важным является решение вопросов, связанных с рациональной тактикой ведения при ИЦН во время беременности [1, 3, 4].

Впервые ИЦН как осложнение беременности, приводящее к спонтанному аборту, описал Сгеат в 1865 г. В настоящее время достаточно хорошо изучены причины и условия возникновения данной патологии, среди которых выделяют анатомические (посттравматические, органические) и функциональные дефекты шейки матки.

Механизм прерывания беременности при ИЦН состоит в том, что в связи с несостоятельностью шейки матки по мере прогрессирования беременности, происходит укорочение, размягчение шейки матки с расширением цервикального канала и зиянием внутреннего зева, плодное яйцо, не имея физиологической опоры в нижнем сегменте матки, а также с учетом увеличения внутриматочного давления и сократительной активности матки, вклинивается в расширенный цервикальный канал, плодные оболочки пролабируют во влагалище, инфицируются и вскрываются, происходит быстрое и малоболезненное изгнание плода из полости матки.

С 1980-х годов идут активные исследования эффективности препаратов прогестерона в профилактике и лечении преждевременных родов, поскольку основная их роль в патогенезе функциональной ИЦН принадлежит критическому снижению уровня именно этого гормона. Прогестерон – стероидный гормон плацентарного происхождения, который начинает синтезироваться хорионом в 5–6 недель беременности, к 7–8-й неделе его концентрация возрастает вдвое и продолжает постепенно повышаться до 37–38 недель, а затем отмечается снижение его уровня.

Физиологическая роль прогестерона заключается в расслаблении миометрия и сужении внутреннего зева. В патогенезе развития функциональной ИЦН лежит снижение уровня прогестерона [4, 5]. В этом аспекте заслуживает внимания предлагаемая коррекция ИЦН с использованием препаратов прогестерона вплоть до 36 недель беременности. Этому вопросу посвящены исследования R. Romero и соавторов (2012 г.), с представлением мета-анализа результатов использования микронизированного прогестерона у беременных с ИЦН. По результатам исследований R. Romero, интравагинальное применение микронизированного прогестерона у 775 пациенток, при бессимптомном укорочении шейки матки (менее 2,5 см) во II триместре беременности, снижает риск преждевременных родов: до 32 недель – на 50 %, до 33 недель – на 45 %, до 35 недель – на 38 % [4].

В настоящее время в литературе много работ подтверждающих эффективность коррекции функциональной ИЦН препаратами прогестерона. Однако известно, что в группе пациентов с ИЦН остается высокий процент преждевременных родов. Таким образом, актуальным остаются вопросы: предикция ИЦН, своевременная терапия препаратами прогестерона в группе риска по ИЦН.

Основным скрининговым методом диагностики ИЦН как на этапе формирования ИЦН, так при наличии раскрытия шейки матки, является ультразвуковой (УЗИ). При этом известно, что одним из наиболее критичных периодов для формирования ИЦН является срок беременности между 12 и 16 неделями, когда в случае плацентарного дефицита синтеза прогестерона и развивается ИЦН. Учитывая, что ни определение уровня прогестерона, ни цервикометрия не являются доказательными, а следовательно, облигатными методами диагностики, то вопрос ранней диагностики и возможности назначения превентивной терапии ИЦН остается одной из наиболее актуальных проблем.

Цель работы: Оценить эффективность превентивного назначения натурального микронизированного прогестерона в группе риска функциональной ИЦН (укорочении шейки матки 35–25 мм в сроке беременности 16–18 недель).

Материалы и методы исследования. С целью оценки эффективности превентивного назначения натурального микронизированного прогестерона в группе риска функциональной ИЦН было выделено 2 группы пациентов. Основную группу составили 106 женщин, получивших превентивную терапию в группе риска функциональной ИЦН. В группу сравнения вошли 102 беременные, которые не получали превентивного

лечения. Критериями отбора беременных для исследования были: срок беременности 16–18 нед., одноплодная беременность, отсутствие беременностей в анамнезе, нормальный уровень 17-оксипрогестерона, дегидроэпиандростерона, группа риска по ИЦН (укорочение шейки матки 35–25 мм в сроке беременности 16–18 нед.). Был проведен детальный анализ амбулаторных карт и историй родов.

Ультразвуковые исследования проводились на аппарате Aloka Alpha 5 с использованием вагинального многочастотного датчика 4,5–7,5 МГц. В начале, при трансабдоминальной эхографии оценивались фетометрические показатели, отсутствие врожденных пороков развития и маркеров хромосомных аномалий, отсутствие предлежания плаценты, признаков отслойки плаценты и пролабирования плодного пузыря. Затем проводилось измерение длины шейки матки трансвагинальным датчиком по следующей методике:

- женщина опорожняет мочевой пузырь и укладывается на спину, при этом ноги должны быть согнуты в коленях;
- ультразвуковой датчик вводится во влагалище и располагается в переднем своде. Нужно стараться избегать чрезмерного давления на шейку матки, которое может приводить к искусственному увеличению её длины;
- на экране должно отображаться сагиттальное сечение шейки матки, и эхогенная слизистая эндоцервикса используется как ориентир настоящего месторасположения внутреннего зева, таким образом, удаётся избежать ошибочного измерения нижнего маточного сегмента;
- калиперы используются для измерения линейного расстояния между треугольной областью повышенной эхогенности наружного зева и V-образной выемкой в области внутреннего зева;
- каждое измерение должно проводиться с перерывом в 2–3 минуты. В 1 % случаев длина шейки матки может меняться из-за маточных сокращений, и в этих случаях документируется наименьшее значение длины цервикального канала.

Измерение длины шейки матки трансвагинальным методом обладает высокой воспроизводимостью, и в 95 % случаев разница между двумя измерениями, выполненными одним и тем же специалистом или двумя разными, составляет 4 мм и менее.

Терапию натуральным микронизированным прогестероном начинали с момента диагностики укорочения шейки матки 35–25 мм в сроке беременности 16–18 нед. и продолжали до 36 нед. гестации. Режим дозирования – ежедневное применение 400 мг натурального микронизированного прогестерона, вагинально.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы значения с указанием границ интерквартильного размаха (Ме, 25 %, 75 %). При оценке долей доверительный интервал (ДИ) принят 95 %.

Результаты исследования и обсуждение. Сравнимые группы достоверно не различались по возрасту. Возраст женщин колебался от 21 до 38 лет, составляя в среднем $29 \pm 3,2$ года ($p > 0,05$).

Не выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости экстрагенитальной патологии ($p > 0,05$). Экстрагенитальная патология у обследованных пациентов была выявлена в 66 % (ДИ₉₅ 56,6–74,4) случаев в основной группе и в 67,6 % (ДИ₉₅ 58,1–75,9) случаях в контрольной ($p > 0,05$). Не выявлено достоверных различий и в частоте встречаемости отдельных нозологий ($p > 0,05$): заболевания сердечно-сосудистой системы (33 % и 26,4 %); хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (17 % и 18,6 %); заболевания эндокринной системы (11,3 % и 8,8 %); заболевания почек (11,3 % и 6,9 %); хронические заболевания органов дыхания (7,5 % и 5,9 %).

По данным анамнеза, средний возраст наступления менархе у пациентов основной группы составил $14 \pm 1,5$ года, контрольной – $14 \pm 1,2$ года ($p > 0,05$).

Длительность менструального цикла в основной группе – $35 \pm 1,5$ дня, в контрольной – $33 \pm 1,5$ ($p > 0,05$). У 18,9 % исследуемых основной группы и у 17,6 % контрольной группы имелось нарушение менструального цикла по типу олигоменореи ($p > 0,05$).

Не выявлены достоверные различия в структуре гинекологических заболеваний в основной и контрольной группе ($p > 0,05$). Среди гинекологических заболеваний преобладали: патология шейки матки (16,9 % и 9,8 %), неспецифические и специфические воспалительные заболевания (26,4 % и 14,7 %), кисты яичников (5,7 % и 4,9 %), миома матки (3,8 % и 2,9 %).

Среди осложнений настоящей беременности в основной и контрольной группе выявлены статистически значимые различия по частоте угрозы прерывания, плацентарных нарушений ($p < 0,05$). Частота клинически выраженной угрозы прерывания беременности в основной группе составила – 34 % (ДИ₉₅ 25,7–43,4), в контрольной – 63,7 % (ДИ₉₅ 54,1–72,4) ($p < 0,05$). Частота госпитализаций по поводу угрозы прерывания беременности в сравниваемых группах была также различной. В основной группе она потребовалась для 28 из 106 беременных (26,4 % (ДИ₉₅ 19–35,5)), в контрольной группе частота госпитализаций была достоверно выше 65 из 102 беременных – 63,7 % (ДИ₉₅ 54,1–72,4) ($p < 0,05$). У женщин контрольной группы достоверно чаще беременность осложнялась плацентарными нарушениями – 41,5 % (ДИ₉₅ 32,1–50,1) и 10,4 % (ДИ₉₅ 5,6–17,6), соответственно, ($p < 0,05$).

Выявлены достоверные различия в сроках родоразрешения в сравниваемых группах ($p < 0,05$). Частота встречаемости преждевременных родов в основной группе составила – 5,7 % (ДИ₉₅ 2,6–11,8), в контрольной – 18,6 % (ДИ₉₅ 12,3–27,3) ($p < 0,05$). Все преждевременные роды в основной группе произошли в интервале 34–37 недель гестации, тогда как в контрольной группе – 9 из 19 случаев преждевременных родов произошли до 34 недель.

Достоверных различий в способах родоразрешения женщин в сравниваемых группах выявлено не было ($p > 0,05$). Женщины из основной группы родоразрешены в 22,6 % (ДИ₉₅ 15,7–31,5) случаев путем операции кесарева сечения, через естественные родовые пути в 77,4 % (ДИ₉₅ 68,5–84,2), в контрольной группе 34,3 % (ДИ₉₅ 25,8–43,9) и 65,7 % (ДИ₉₅ 56,1–74,1), соответственно.

Достоверных различий в течение послеродового периода в сравниваемых группах не было ($p > 0,05$).

Средний вес плодов у женщин основной группы и у пациентов из контрольной группы достоверно различим и составил 3300 ± 150 г и 2800 ± 150 г, соответственно ($p < 0,05$). Частота маловесных детей в основной группе составила – 4,7 % (ДИ₉₅ 2–10,6), в контрольной группе – 11,8 % (ДИ₉₅ 6,9–19,4) ($p > 0,05$).

Выводы.

1. Проведение планового ультразвукового исследования в сроке 16–18 недель необходимо с целью формирования группы риска по ИЦН.

2. Превентивное назначение натурального микронизированного прогестерона при укорочении шейки матки 35–25 мм в сроке 16–18 недель приводит к достоверному снижению частоты преждевременных родов, плацентарных нарушений.

Литература

1. Воскресенский, С.Л. // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1993. – № 3 – С.118–119.
2. Угрожающие преждевременные роды: спорные вопросы диагностики и токолитической терапии (обзор литературы) / А.С. Галкина, А.В. Ван, К.Р. Некрасова и др. // Проблемы репродукции. – 2014. – № 1 (20). – С.77–81.
3. Липман, А.Д. Ультразвуковые критерии истмико-цервикальной недостаточности / А.Д. Липман // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 4. – С. 5–7.
4. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient

data / Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A., Tabor A., O'Brien J.M., Cetingoz E., Da Fonseca E., Creasy, G., Klein, K., Rode, L., Soma-Pillay, P., Fusey, S., Cam, C., Alfirevic, Z., Hassan, S.S. // Am. J Obstet. Gynecol. – 2012. – 206(2). 124. – P. 1–19.

5. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix / Alfirevic Z., Owen J., E. Carreras Moratona, Sharp A.N., Szychowski J.M., Goya M. // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – № 41. – P. 146–151.

PREVENTION OF ISTHICO-CERVICAL INSUFFICIENCY: A VIEW ON THE PROBLEM

Ganchar E.P.¹, Kazhina M.V.^{1,2}, Beluga V.B.¹, Strapko S.I.³, Sergey E.A.⁴,
Kolesnikova T.A.⁴

¹Grodno State Medical University
Grodno, Republic of Belarus

²Women's Health Clinic
Grodno, Republic of Belarus

³Women's consultation number 5
Grodno, Republic of Belarus

⁴Grodno regional clinical perinatal center
Grodno, Republic of Belarus

Summary. The article presents the results of the preventive use of micronized progesterone in patients at risk of functional isthmic-cervical insufficiency (with a shortening of the cervix 35–25 mm in gestation 16–18 weeks). It is proved that the appointment of 400 mg of natural micronized progesterone to women at risk leads to a significant reduction in the frequency of preterm birth, placental disorders.

Key words: cervical insufficiency, progressive.

Поступила 06.08.2018

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗ В ПОДГОТОВКЕ ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ

Ещенко А.В., Сушкова О.С.

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

Резюме. Поиск метаболических маркеров преждевременных родов и предикторов срочных родов – актуальная проблема современного акушерства.

Проведенные исследования связи уровня матриксных металлопротеаз с наступлением преждевременных и срочных родов идут с конца XX века, однако не дают однозначных ответов и содержат довольно противоречивые данные, что определяет необходимость дальнейшего научного и клинического поиска.

Ключевые слова: матриксная металлопротеаза, преждевременные роды, срочные роды.

Введение. Срочные и преждевременные роды имеют общий патомеханизм изменения шейки матки, активации миометрия и разрыва плодных оболочек, что в итоге приводит к родовому акту.

Цервикальная слизь богата белками и другими метаболитами, которые можно рассматривать как биомаркеры, связанные с осложнениями беременности и гинекологическими заболеваниями. Родовому процессу свойственны ремоделирование шейки матки, активация миометрия и разрыв плодных оболочек. Учитывая тот факт, что

цервикальная слизь – это продукт, связанный с гестационными изменениями, она отражает динамические процессы, которые имеют отличительные особенности на каждом этапе гестационного периода. Поэтому целью многих исследований была оценка общности изменений, происходящих в цервикальной слизи, являющейся продуктом гестационных органов и тканей [1, 2].

Первоначально были определены белки в цервикальной слизи, связанные со скорым наступлением родов: фетальный фибронектин fFN (Lockwood et al., 1991), инсулиноподобный фактор роста – 1 (Kekki et al., 2001), лактоферрин (Goldenberg et al., 2001), сиалидаза (Andrews et al., 1999; Goldenberg et al., 2001), гранулоцитарная эластаза (Nakai et al., 2005), человеческий хорионический гонадотропин (Sanchez-Ramos et al., 2003; Garshasbi et al., 2004), интерлейкин (IL) – 1 β (Tanaka et al., 1998), IL-6 (Rizzo et al., 1996; Coleman et al., 2001; Grenache et al., 2004; Holst et al., 2005; Woodworth et al., 2007), IL-8 (Rizzo et al., 1998; Tanaka et al., 1998; Holst et al., 2005), IL-18 (Jacobsson et al., 2003), антагонист рецептора IL-1 (IL-1 RN) (Rizzo et al., 1996) и фактор некроза опухолей (Rizzo et al., 1996; Grenache et al., 2004). Связанные с началом родового акта, они, в свою очередь, инициируют воспалительную реакцию, выработку IL-1A и IL-1B, оксидативный стресс и ремоделирование межклеточного матрикса (матриксные металлопротеазы 1, 2, 3, 7, 8, и 9 (MMP1, MMP2, MMP3, MMP7, MMP8, MMP9)), тканевые ингибиторы металлопротеаз 1 и 2 (TIMP1, TIMP2), цистеиновые протеазы (катепсины B, H, и L) [3–10].

В совместном исследовании, проведенном с учеными Гарвардского и Мельбурнского университетов, были установлены наиболее значимые биохимические маркеры, связанные с наступлением срочных и преждевременных родов (Yujing J. Heng et al., 2015). Установлено значимое увеличение уровня ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , уровня металлопротеазы-7 и их ингибиторов –TIMP1 TIMP2, протеина GC при срочных родах. Показано статистически значимое уменьшение уровня антагониста рецептора ИЛ-1, супероксиддисмутазы-1, тиредоксина-1 цистатина A, а также общей антиоксидантной защиты накануне родов. Однако выделенные биомаркеры, которые демонстрируют значительную связь с родами, вряд ли возможно широко использовать в клинической практике.

Непосредственное участие ММП-9 в родовом акте было доказано в исследовании медицинского университета в Пенсильвании еще в 1995 г. (Felipe Vadillo-Ortega et al.). Чтобы определить, действительно ли специфические желатиназы экспрессируются в мембранах человека в родах, была исследована активность желатиназы в экстрактах амниохориона. Было установлено, что ММП-9 практически не обнаруживалась до наступления родов, и наоборот обнаруживалась в больших количествах в оболочках непосредственно после родов в эпителии амниохориона после срочных родов, вырабатывается она амнионным эпителием, макрофагами и трофобластом и децидуальными клетками. Увеличение активности ММП-9 может привести к деградации внеклеточной матрицы плодных оболочек и способствовать их разрыву как при физиологическом, так и в патологическом случаях [11–13].

Подтверждают эти результаты и исследование 2013 г. (Mahalia Chai et al.): установлено, что компоненты апоптотических сигнальных путей и ММП-9 могут играть роль в разрыве оболочек и наступлении родов. До родов оболочки дистальнее места разрыва демонстрируют измененную морфологию и измененные апоптозные биохимические характеристики при подготовке к родам, в то время как оболочки в месте разрыва содержат уникальные характеристики ММП [14].

В другом исследовании (Terrence K Allen et al., 2015) определяли влияние прогестина на базальную и TNF- α -индуцированную активность матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9) и экспрессию гена в первичных клетках амниона и хориона человека *in vitro*. Системное или местное воспаление от локализованных или системных инфекций, стимулирует высвобождение воспалительных цитокинов, таких

как фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин-1 β (IL-1 β), которые, в свою очередь, стимулируют локализованный воспалительный ответ в фетальных мембранах. Воспалительные цитокины стимулируют высвобождение матриксных металлопротеиназ из амниона и хориона. Матричные металлопротеиназы, в частности матриксная металлопротеиназа-9, деградируют белки внеклеточного матрикса, такие как типы I, III и коллаген IV, фибронектин и ламинин. Эти матричные белки обеспечивают прочность для эмбриональных мембран, особенно в амнионе. Они также образуют нишу в мембранах для клеточной адгезии. Увеличение экспрессии и активности MMP-9 приводит к деградации белка, отщеплению клеток от базальной мембраны, апоптозу и гибели клеток, что влечет снижение прочности и растяжению ткани. Фактор некроза опухоли α (TNF- α) усиливает экспрессию и активность гена матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9) в эмбриональных мембранах, что способствует ослаблению и разрыву мембраны. Ранее было доказано, что прогестины ослабляют активность MMP-9, индуцированную TNF в клетках цитотрофобласта. Однако неизвестно, обладают ли они аналогичным эффектом в первичных клетках амниона и хориона, что стало предметом этого научного исследования. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что последовательность событий, которые приводят к разрыву плодной оболочки, включает в себя растяжение плодной мембраны, отделение *amnion* и *choriodecidua*, *choriodecidua* разрыв, дальнейшее неупругое растяжение амниона в конечном счете которое приводит к разрыву оболочки.

Работа продемонстрировала наличие нового рецептора прогестерона – прогестерон мембранный компонент 1 (PGRMC1), который может играть роль в опосредовании влияния прогестинов на плодные мембраны. Этот рецептор, прогестерон мембранный компонент 1 (PGRMC1), экспрессируется во всех слоях фетальных мембран и в клеточной линии цитотрофобласта, было открыто, что он опосредует ингибирующее действие прогестинов на TNF-индуцированную активность MMP-9. В этом авторы видят возможные пути превентивного действия прогестинов на растяжение и отслаивание плодных оболочек, что в итоге приводит к их преждевременному разрыву [15].

В исследовании (Inge Tency et al., 2012) изучали уровень и соотношение между матриксными металлопротеиназами (MMP) и их тканевыми ингибиторами (ТИМП) в материнской сыворотке во время преждевременных родов и срочных родов. Была определена концентрация MMP-3 и MMP-9 в сыворотке крови и всех четырех ТИМП, а также соотношение MMP:ТИМП во время срочных и преждевременных родов. Концентрации MMP-9 и ТИМП-4 были выше у женщин с преждевременными родами до 34 недель и у женщин, в аналогичном гестационном возрасте, но не родивших (соответственно $p=0,01$ и $p<0,001$). Увеличение показателей MMP-9:ТИМП-1 и MMP-9:ТИМП-2 наблюдалось у женщин с по сравнению с сопоставленными аналогичным гестационным периодом (соответственно $p=0,02$ и $p<0,001$), а также по сравнению с женщинами с срочными родами ($p=0,006$ и $p<0,001$). Результаты множественной регрессии показали, что значительно более высокие концентрации MMP-9, выше соотношение MMP-9:ТИМП-1 и MMP-9:ТИМП-2 и более низкие концентрации ТИМП-1 и ТИМП-2 характерны для преждевременных родов. В родах характерно высокие концентрации MMP-9 и ТИМП-4 и соотношения MMP-9:ТИМП-2. По результатам исследования установлено: сывороточное соотношение MMP-9:ТИМП-1 и MMP-9:ТИМП-2 смещено в пользу желатинолиза и характерно для преждевременных родов. Концентрации ТИМП-1 и -2 были ниже в сроке беременности до 37 недель, независимо от факта наличия или отсутствия родов, тогда как концентрация ТИМП-4 увеличена в срочных родах. Эти наблюдения показывают, что сывороточная экспрессия MMP:ТИМП и активность ТИМП отражают ход беременности и родового процесса, обеспечивая гораздо менее инвазивный метод определения ферментов, необходимых для ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса во время беременности и родов.

При оценке инфекционного статуса и его влияния на преждевременный разрыв плодных оболочек значительные достижения описаны в исследовании влияния секреции и активности *in vitro* матрицы металлопротеиназы, MMP-9 и MMP-2, у человека после воздействия на оболочки *Escherichia coli* при доношенной беременности (Veronica Zaga-Clavellina et al., 2016). Установлено, что преждевременный разрыв плодных оболочек, осложненный внутриутробной инфекцией, связан с изменением гомеостаза внеклеточного матрикса. Целью этой работы было оценить интегральный функциональный ответ амниона и хориодецидуальной оболочки на синтез, секрецию и активность MMP-2 и MMP-9 и их ингибиторов TIMP-1, TIMP-2 и TIMP-4 после стимуляции *Escherichia coli* (1×10^6 КОЕ/мл). Полученные результаты показали, что уровни MMP-9 в амнионе и хорионе увеличились в 4 и 8 раз, соответственно, после симультантной инфекции. Выявлено значительное уменьшение содержания коллагена (в 4 раза) в инфицированных мембранах, что ведет к потере ими структурной непрерывности [16].

Инфекция хориоамниотических мембран, связанная с *E.coli*, вызывает увеличение секреции неактивных форм и связь с экстрацеллюлярным матриксом активных форм MMP-2 и MMP-9 без изменений в TIMP-1, TIMP-2 и TIMP-4. Эти изменения могут объяснить значительное снижение содержания коллагена и потерю структурной непрерывности [17].

По результатам исследования (Yoram Sorokin et al., 2010) опубликованного Национальным институтом здоровья США, установлена взаимосвязь между повышенными концентрациями интерлейкина-6 (IL-6), С-реактивного белка (СРБ) и матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) с повышенным риском преждевременных родов (24–32 недели беременности) и неонатальной заболеваемостью (респираторный дистресс-синдром (РДС), хроническая болезнь легких (ХБЛ), внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК), некротизирующий энтероколит (НЭК) и любым сепсисом). В результате крупного исследования было установлено, что сывороточная концентрация в материнской крови IL-6 и СРБ, но не MMP-9, была связана с преждевременными родами (до 32 недель), не было существенной связи между РДС и НЭК и концентрацией в материнской сыворотке IL-6, СРБ или MMP-9. Регрессионный анализ показал, что высокие концентрации в сыворотке сыворотки крови IL-6 и СРБ, но не MMP-9, были связаны с повышенным риском внутрижелудочковых кровоизлияний (О.Р. 4,60, 95 % С.И. 1,86–10,68; или 4,07, 95 %. 1,63–9,50) в родах [17, 18].

Заключение. В заключении хочется отметить, что результаты проведенных исследований на тему степени участия и влияния матриксной металлопротеазы в преждевременном разрыве плодных оболочек и спонтанном начале родовой деятельности до конца не изучены, перспективным направлением считается определение степени влияния на готовность родовых путей при доношенной беременности [19].

Литература

1. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R. et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates. Costs and effectiveness outcomes of seven diagnostic strategies for threatened preterm labor according to the gestational age in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379: 2162–72.
2. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371: 75–84.
3. Sanchez-Ramos L., Delke I., Zamora J., Kaunitz A.M. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114: 631–40.
4. De Franco E.A., Lewis D.F., Odibo A.O. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *Am. J Obstet. Gynecol.* 2013; 208 (233): 231–6.
5. Boots A.B., Sanchez-Ramos L., Bowers D.M., Kaunitz A.M., Zamora J., Schlattmann P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Am. J Obstet. Gynecol.* 2014; 210:54. P. 1–10.

6. Sentilhes L., Senat M.V., Ancel P.Y., Azria E., Benoist G., Blanc J., et al. Prevention of spontaneous preterm birth (excluding preterm premature rupture of membranes): guidelines for clinical practice – text of the guidelines. *J Gynecol. Obstet. Biol Reprod. (Paris)*. 2016; 45: 1446–56.
7. Tsiartas P., Holst R.M., Wennerholm U.B., Hagberg H., Hougaard D.M., Skogstrand K., et al. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with threatened preterm labour: a prospective cohort study of multiple proteins in maternal serum. *BJOG*. 2012; 119: 866–73.
8. Conde-Agudelo, A. T. Papageorghiou, S. H. Kennedy, and J. Villar. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and metaanalysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 118, no. 9, pp. 1042–1054, 2011.
9. Sabour S. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with threatened preterm labour: a prospective cohort study of multiple proteins in maternal serum. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, vol. 119, no. 12, p. 1544, 2012.
10. Laudanski P., Lemancewicz A., Kuc P. et al., «Chemokines profiling of patients with preterm birth,» *Mediators of Inflammation*, vol. 2014, Article ID 185758, 7 pages, 2014.
11. Kuć P., Laudański P., Kowalczyk O., Chyczewski L., Laudański T. Expression of selected genes in preterm premature rupture of fetal membranes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 91, no. 8, pp. 936–943, 2012.
12. Kmiecik G., Niklińska W., Kuć P. et al. Fetal membranes as a source of stem cells. *Advances in Medical Sciences*, vol. 58, no. 2, pp. 185–195, 2013.
13. Graça G., Goodfellow B. J., Barros A. S. et al. UPLC-MS metabolic profiling of second trimester amniotic fluid and maternal urine and comparison with NMR spectral profiling for the identification of pregnancy disorder biomarkers. *Molecular BioSystems*, vol. 8, no. 4, pp. 1243–1254, 2012.
14. Heazell E., Bernatavicius G., Warrander L., Brown M. C., Dunn W. B. A metabolomic approach identifies differences in maternal serum in third trimester pregnancies that end in poor perinatal outcome. *Reproductive Sciences*, vol. 19, no. 8, pp. 863–875, 2012.
15. Byrns M. C. Regulation of progesterone signaling during pregnancy: implications for the use of progestins for the prevention of preterm birth. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 139, pp. 173–181, 2014.
16. Buhimschi, I. A., Christner, R., and Buhimschi, C. S. (2005). Proteomic biomarker analysis of amniotic fluid for identification of intra-amniotic inflammation. *BJOG* 112, 173–181. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00340.
17. Bhat G., Williams S. M., Saade, G. R., Menon, R. (2013). Biomarker interactions are better predictors of spontaneous preterm birth. *Reprod. Sci.* 21, 340–350. doi: 10.1177/1933719113497285
18. Chai, M., Barker, G., Menon, R., and Lappas, M. (2012). Increased oxidative stress in human fetal membranes overlying the cervix from term non-labouring and post labour deliveries. *Placenta* 33, 604–610. doi: 10.1016/j.placenta.2012.04.014
19. Ancel P.Y., Gofnet F., Group E.W., Kuhn P., Langer B., Matis J., et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015;169:230–8.

THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE DEVELOPMENT OF LABOR ACTIVITY

Yeshenka A.V., Sushkova O.S.

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

Summary. The search for metabolic markers of preterm labor and predictors of term labor is an actual problem of modern obstetrics. Studies of the association of matrix metalloproteinases with the onset of premature and term labor have been conducted since the end of the 20th century, but they do not give unambiguous answers and contain rather contradictory data, which determines further scientific and clinical search.

Key words: matrix metalloproteinase, premature birth, term birth.

Поступила 27.07.2018

РИСК КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПРЕИНДУКЦИИ И ИНДУКЦИИ РОДОВ

Ешенко А.В., Сушкова О.С.

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

Резюме. Частота кесарева сечения продолжает расти во всем мире, составляя в восточной Европе 24,5 %, в Северной Америке – 32 % и 41 % в Южной Америке [1, 2, 3]. Проведенные исследования, связи методов и сроков проведения преиндукции и индукции родов, с частотой абдоминального родоразрешения не дают однозначных ответов и содержат довольно противоречивые данные, что определяет дальнейший научный и клинический поиск ответов на ряд вопросов, связанных с профилактикой осложнений преиндукции и индукции родов.

Ключевые слова: кесарево сечение, преиндукция, индукция родов.

Введение. В последние годы в акушерстве наблюдается увеличение частоты индукции родов (родовозбуждения) и в развитых странах частота индуцированных родов достигает 20–25 % (MacKenzie I.Z., 2006; WHO recommendations for induction of labour, 2011).

Преиндукция – мероприятия направленные на созревание шейки матки. Индукция – стимуляция родовой деятельности с целью родоразрешения через естественные родовые пути.

Целью проведения преиндукции и индукции является минимизация или предотвращение неблагоприятных материнских и перинатальных исходов, связанных с выжидательной тактикой ведения в отношении спонтанного начала родовой деятельности, что несет более высокие риски в сравнение с процедурой родоиндукции или родовозбуждения. Риски и осложнения индукции труда должны быть сопоставимы с возможными преимуществами. Успешная индукция может быть определена по-разному, но обычно это подразумевает неосложненные вагинальные роды в течение 24–48 часов от момента вмешательства (в зависимости от метода). Вместе с тем, неэффективность индукции родов не обязательно является показанием для кесарева сечения.

Индукция родов не является безопасной процедурой, а эффективность и успешность зависит от правильного выбора показаний и противопоказаний, времени проведения, метода или последовательности применения методов, обоснованных в конкретной клинической ситуации. Данное положение обуславливает необходимость оптимизации подходов к подготовке шейки матки и родовозбуждению, а также создание алгоритмов их проведения.

Среди показаний выделяют материнские причины (тяжелая экстрагенитальная патология, когда пролонгирование беременности представляет большие риски для матери и плода); фетальные причины (врожденные пороки развития, антенатальная гибель плода, недостаточный рост плода в сочетании с антенатальным страданием, маловодием, патологический тип КТГ по STV, изоиммунизация по групповой или резус-несовместимости); акушерские причины (пролонгированная и переносенная беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, хориоамнионит, преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия) и другие [4, 5, 6].

Противопоказания к преиндукции и индукции сводятся к противопоказаниям для вагинального родоразрешения: предлежание плаценты или петель пуповины, поперечное или косое положение плода, многоплодная беременность, предыдущий классический разрез матки или трансфундальная маточная хирургия, разрыв шейки матки 3 степени в предыдущих родах, корригированные разрывы 3 степени промежности, мочеполовые и кишечно-половые свищи, инвазивный рак шейки матки,

активная форма герпетической инфекции, деформация костей таза и другие противопоказания к родоразрешению через естественные родовые пути (со стороны матери и плода) [7].

Существующие фармакологические и механические методы индукции хорошо изучены: описаны различные формы лекарственных средств, дозы и схемы их применения, влияние времени суток на проведение преиндукции и индукции у первородящих и повторнородящих женщин, амбулаторные и стационарные возможности, при различных акушерских осложнениях и в разные гестационные периоды; при различных состояниях плода (макросомии, недостаточном росте плода и внутриутробной гибели), а также приендукцию и индукцию в условиях недостатка медицинских ресурсов и дефицита кадров, об эффективности в различных медицинских учреждениях. Проведены многочисленные исследования по их сравнению с плацебо и выжидательной тактикой ведения. Изучаются и нетрадиционные методы, такие, как гипноз [8].

Оценка эффективности преиндукции и индукции включает в себя первичные исходы и вторичные исходы, которые оценивают, как для матери, так и для плода. Среди материнских первичных исходов наиболее значимы: тревога перед родами, необходимость анальгезии в родах, гиперстимуляция (с изменением или без ЧСС плода), пролонгированные роды, оперативное вагинальное родоразрешение, разрыв матки, промежности и перианальной области, родоразрешение путем операции кесарева сечения, послеродовое кровотечение, невозможность грудного вскармливания, послеродовая депрессия.

Выделяют первичные исходы для плода: перинатальная смертность и заболеваемость, асфиксия при рождении, оказание неотложной реанимационной помощи, неонатальные судороги, неонатальная энцефалопатия, синдром мекониевой аспирации, пневмония, оценка по Апгар ниже 7 на 5-й минуте, рождение незрелого плода, последующее отставание в психомоторном развитии [9].

Неудачная попытка преиндукции и индукции родов связана с отсутствием родов через естественные родовые пути в течение 24 часов, что требует применения дополнительных методов родоразрешения, связана увеличением времени пребывания в стационаре, а также с необходимостью в экстренной медицинской помощи и приводит к неудовлетворенности пациента и врача.

В 2012 году ВОЗ определены приоритетные направления для дальнейших исследований по данной тематике. И первый из этих вопросов адресован сравнению индукции и планового кесарева сечения, а также оперативному родоразрешению после проведения преиндукции/индукции.

В отчете, опубликованном Королевским колледжем акушерства и гинекологии рассматривались результаты оказания помощи в Соединенном королевстве за 2011–2012 г., в том числе первородящим женщинам, определена частота экстренного кесарева сечения после проведения индукции родов у таких пациентов – от 15,6 % до 45,6 % [10].

Большое исследование, посвященное этой теме, было проведено в Бразилии (M. Dias et al., 2016), где уровень кесарева сечения превышает в 3 раза уровень, рекомендованный ВОЗ. Среди компонентов стратегии по решению этого вопроса – снижение частоты кесарева сечения у первородящих. Выделены факторы, ассоциированные с родоразрешением путем операции кесарева сечения у первородящих женщин, среди них и индукция родов. Было установлено, что наличие факторов, связанных с развитием неотложных состояний в акушерстве, раннее поступление в стационар (при раскрытии менее 4 см), настроенность на кесарево сечение перед родами, использование анальгезии в родах – вот факторы, связанные с повышенным риском кесарева сечения в родах. В тоже время – информированность и хорошая настроенность на вагинальные роды в антенатальный период, преиндукция

и индукция родов, использование других практик – протективные факторы в отношении кесарева сечения.

Рассматривая уровень кесарева сечения после индукции родов у первородящих женщин с неосложненной беременностью среди 42950 родов было установлено, что 10 % первобеременных подвергаются индукции без медицинских показаний. В то же время, индукция родов связана с увеличением частоты родоразрешения путем операции кесарево сечение, по сравнению со спонтанным началом родовой деятельности (26,5 и 12,5 % ретроспективно (OR 2,54, 95 % ДИ 2,4, 2,7, $p < 0,001$)). После сопоставимости по материнскому возрасту, применению эпидуральной анестезии, сроков гестации, весу при рождении, места родоразрешения, каждый метод индукции или преиндукции оставался связанным со значительным возрастанием риска кесарева сечения (ORs 1,48 к 4,13, $p < 0,0001$).

Индукция родов при неосложненной беременности у первородящих женщин в срок доношенной беременности почти в 2 раза повышает риск экстренного кесарева сечения по сравнению с женщинами со спонтанным началом родовой деятельности, не имея влияния на перинатальную смертность. Все методы индукции и родов связаны с возрастающей частотой кесарева сечения. Женщины, включенные в это исследование, не имели осложнений беременности и каких-либо медицинских показаний со стороны матери для индукции родов, поэтому увеличение риска кесарева сечения можно рассматривать вне связи с известными факторами риска.

По результатам мета-анализа (E. Mishanina et al., 2014) проведенном на результатах 157 рандомизированных контролируемых исследований (31058 женщин), было установлено что общий риск кесарева сечения на 12 % ниже у женщин, которым проводилась индукция родов по сравнению с женщинами у которых избрана выжидательная тактика ведения родов (RR 0,88, 95 % ДИ [CI] 0,84–0,93; $I^2 = 0$ %). Результаты имели отношение к доношенной и переношенной беременности, но не для преждевременных родов. Мета-регрессионный анализ показал, что первоначальное состояние шейки матки, показания для индукции и метод индукции не влияют на конечный результат. Также выявлено снижение риска перинатальной смертности (RR 0,50, 95 % CI 0,25–0,99; $I^2 = 0$ %), необходимости в проведении реанимационных мероприятия в неонатальном периоде (RR 0,86, 95 % CI 0,79–0,94) и отсутствие влияния на уровень материнской смертности (RR 1,00, 95 % CI 0,10–9,57; $I^2 = 0$ %) после проведения индукции родов.

Еще в одном исследовании (Corine J. Verhoeven et al., 2016) оценивался риск кесарева сечения у повторнородящих женщин. Абсолютный риск кесарева сечения после индукции родов у повторнородящих женщин достаточно низкий и составляет от 1,5 до 9,9 % по данным различных исследований. Было установлено, что ключевую роль для родоразрешения путем операции кесарево сечение после индукции играет низкий рост матери (OR 0,87 (95 % CI 0,80 to 0,95)), плохая динамика раскрытия шейки матки на начальном этапе проведения индукции родов (OR 0,43 (95 % CI 0,19 to 0,98)), а также наличие преждевременных родов в анамнезе (OR 5,3 (95 % CI 1,1 to 25)).

В исследовании (Park et al., 2012) оценивали акушерско- гинекологический анамнез, состояние шейки матки по шкале Бишопа, сонографические результаты состояния шейки матки. По результатам исследования установлено, что женщины, имеющие в анамнезе потерю беременности во 2 триместре или преждевременные роды, имеют значительно выше риск неудачной индукции родов в сравнении с пациентками с одними родами через естественные родовые пути в анамнезе (50 % (3/6) против 12 % (12/103) [12]).

В итоге интересно обсудить вопросы отдаленных последствий кесарева сечения для матери и ребенка, влияние на последующие беременности. Был проведен мета-анализ 79 когортных исследований в высокоразвитых странах, включающих 9928274 пациентов. Было выявлено снижение риска развития уринарной инконтиненции

(OR 0,56 (95 %CI 0,47 to 0,66; n=8,900; 8 исследований), пролапса тазовых органов (OR 0,29, 0,17 to 0,51; n=39,208; 2 исследования) при родоразрешении путем операции кесарева сечения. Однако, противоположные результаты были получены по частоте развития астмы у детей после кесарева сечения в возрасте до 12 лет (OR 1,21, 1,11 to 1,32; n=887,960; 13 исследований) и ожирения у детей в возрасте до 5 лет (OR 1,59, 1,33 to 1,90; n=64,113; 6 исследований) [13–25].

Беременности после кесарева сечения сопряжены с возрастающим риском выкидыша (OR 1,17, 1,03 to 1,32; n=151,412; 4 исследования) и мертворождения (OR 1,27, 1,15 to 1,40; n=703,562; 8 исследований), но не было выявлено связи с перинатальной смертностью (OR 1,11, 0,89 to 1,39; n=91,429; 2 исследования).

Беременности, следующие после кесарева сечения, ассоциированы с повышенным риском placenta previa (OR 1,74, 1,62 to 1,87; n=7,101,692; 10 исследований), placenta accreta (OR 2,95, 1,32 to 6,60; n=705,108; 3 исследования), и отслойкой плаценты (OR 1,38, 1,27 to 1,49; n=5,667,160; 6 исследований) [26].

Заключение. Таким образом, имеются очень противоречивые данные о связи кесарева сечения с преиндукцией и/или индукцией родов, основанные на небольшом количестве проведенных исследований, не все из которых можно считать репрезентативными, что определяет необходимость дальнейших исследований по этой теме.

Литература

1. Betran A.P., Ye J., Moller A.B., Zhang J., Gulmezoglu A.M, Torloni M.R. The increasing trend in caesarean section rates: Global, regional and national estimates: 1990–2014. PLoS ONE. 2016; 11(2): e0148343. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148343> PMID: 26849801.
2. Gibbons L., Belizan J.M., Lauer J.A., Betra A.P., Meriardi M, Althabe F. The Global Numbers and Costs of Additionally Needed and Unnecessary Caesarean Sections Performed per Year: Overuse as a Barrier to Universal Coverage. World Health Report (2010). Background Paper, 30.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011) Caesarean Section (NICE Clinical Guideline 132). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG132> [Accessed 8th January 2018].
4. Saccone G., Berghella V. Induction of labor at full term in uncomplicated singleton gestations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Am. J Obstet. Gynecol. 2015; 213(5):629–36.
5. Wood S., Cooper S., Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. BJOG. 2014; 121(6):674–85. discussion 685.
6. Stock S.J., Ferguson E., Duffy A., Ford I., Chalmers J., Norman J.E. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. BMJ. 2012; 344: e2838.
7. Black M., Bhattacharya S., Philip S., Norman J.E., Mc Lennan D.J. Planned Caesarean Delivery at Term and Adverse Outcomes in Childhood Health. JAMA. 2015; 314(21):2271–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16176> PubMed PMID: WOS:000365515700019. PMID: 26624826.
8. Osterman M.J., Martin J.A. Recent declines in induction of labor by gestational age. NCHS Data Brief. 2014; 155:1–8.
9. Davey M, Gibson K. PD.02 Intervention in labour and early breastfeeding outcomes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014; 99 Suppl 1:A81.
10. Thomas J., Paranjthy S. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Clinical Effectiveness Support Unit. National Sentinel Caesarean Section Audit Report. RCOG Press; 2001.
11. Hannah M.E., Whyte H., Hannah W.J., Hewson S., Amankwah K., Cheng M., et al. Maternal outcomes at 2 years after planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: The international randomized Term Breech Trial. Am. J Obstet. Gynecol. 2004; 191(3):917–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.08.004> PMID: 15467565.
12. Whyte H., Hannah M.E., Saigal S., Hannah W.J., Hewson S., Amankwah K., et al. Outcomes of children at 2 years after planned cesarean birth versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the International Randomized Term Breech Trial. Am.J Obstet. Gynecol. 2004; 191(3):864–71. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.056> PMID: 15467555.
13. Fenner D. Anal incontinence: relationship to pregnancy, vaginal delivery, and cesarean section. Semin Perinatol. 2006; 30(5):261–6. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.07.006> PMID: 17011397.
14. Press J.Z., Klein M.C., Kaczorowski J, Liston R.M., von Dadelszen P. Does Cesarean Section Reduce Postpartum Urinary Incontinence? A Systematic Review. BIRTH. 2007; 34(3):228–37. <https://doi.org/10.1111/j.1523-536X.2007.00175.x> PMID: 17718873.

15. Thavagnanam S., Fleming J., Bromley A., Shields M.D., Cardwell C.R. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(4):629±33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2007.02780.x> PMID: 18352976.
16. Li H.T., Zhou Y.B., Liu J.M. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes. (Lond)*. 2013; 37(7):893±9. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.195> PMID: 23207407.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2014) Critical Appraisal: Notes and Checklists. Health-care Improvement Scotland. Available at: <http://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html> [Accessed 8th January 2018].
18. Barros FC, Matijasevich A, Hallal PC, Horta BL, Barros AJ, Menezes AB, et al. Cesarean section and risk of obesity in childhood, adolescence, and early adulthood: evidence from 3 Brazilian birth cohorts. *Am J Clin. Nutr.* 2012; 95(2):465±70. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.026401> PMID: 22237058; PubMed Central PMCID: PMC3260073.
19. Yang Q., Wen S.W., Oppenheimer L., Chen X.K., Black D., Gao J., Walker M.C. Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. *BJOG*. 2007; 114 (5): 609–13.
20. Gartland D., Donath S., MacArthur C., Brown S J. The onset, recurrence and associated obstetric risk factors for urinary incontinence in the first 18 months after a first birth: an Australian nulliparous cohort study. *BJOG*. 2012; 119(11):1361±9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03437.x> PMID:22827735.
21. Gyhagen M., Akervall S., Milsom I. Clustering of pelvic floor disorders 20 years after one vaginal or one cesarean birth. *Int Urogynecol J*. 2015; 26(8):1115±21. <https://doi.org/10.1007/s00192-015-2663-3> PubMed PMID:WOS:000361229500005. PMID: 25708677.
22. Gyhagen M., Bullarbo M., Nielsen T.F., Milsom I. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *BJOG*. 2013; 120(2):152±60. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12020> PMID: 23121158.
23. Kjerulff K.H., Zhu J., Weisman C.S., Ananth C.V. First birth Caesarean section and subsequent fertility: a population-based study in the USA, 2000±2008. *Hum. Reprod.* 2013; 28(12):3349±57. <https://doi.org/10.1093/humrep/det343> PMID: 24021550; PubMed Central PMCID: PMC3829579.
24. Mollison J., Porter M., Campbell D., Bhattacharya S. Primary mode of delivery and subsequent pregnancy. *BJOG*. 2005; 112(8):1061±5. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00651.x> PMID:16045518.
25. Smith G.C., Wood A.M., Pell J.P., Dobbie R. First cesarean birth and subsequent fertility. *Fertil Steril*. 2006; 85(1):90±5. E-pub 2006/01/18. doi: S0015-0282(05)03433-3 <https://doi.org/10.1016/j.fertstert.2005.07.1289> PMID: 16412736.
26. Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M. Cesarean section and offsprings risk of inflammatory bowel disease: A national cohort study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18(5):857±62. <https://doi.org/10.1002/ibd.21805> PMID: 21739532.

RISK OF CESAREAN SECTION AFTER PRE-INDUCTION AND INDUCTION OF LABOR

Yeshenka A.V., Sushkova O.S.

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

Summary. The rate of cesarean section continues to grow throughout the world, accounting for 24.5 % in eastern Europe, 32 % in North America and 41 % in South America. The conducted studies of the connection between methods and timing of preinduction and induction of labor with the frequency of abdominal delivery do not give unambiguous answers and contain quite contradictory data, which determines further scientific and clinical search for answers to a number of questions related to the prevention of complications of pre-induction and induction of labor.

Key words: cesarean section, preinduction, induction of labor.

Поступила 27.07.2018

ГЕПАТИТ С И БЕРЕМЕННОСТЬ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ

Зновец Т.В.¹, Барановская Е.И.¹, Жаворонок С.В.¹, Анисько Л.А.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

²УЗ «Городская клиническая инфекционная больница»

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Изучено клиническое значение вирусной нагрузки вируса гепатита С у 132 беременных в III триместре гестации и выявлены социально-поведенческие и медицинские факторы, ассоциированные с высокой вирусной нагрузкой вируса гепатита С. Повышение вирусной нагрузки вируса гепатита С взаимосвязано с угрожающими преждевременными родами ($p=0,02$), цервицитом ($p<0,001$), многоводием ($p<0,001$), анемией ($p=0,003$), острой респираторной инфекцией ($p<0,001$), преждевременными родами ($p<0,001$) и кровотечением, связанным с задержкой частей последа ($p<0,001$).

Ключевые слова: вирусный гепатит С, беременность, вирусная нагрузка.

Введение. Во всем мире вирусом гепатита С (ВГС) инфицированы более 185 миллионов человек [1], доля беременных женщин с гепатитом С составляет 1–2,4 % [2]. Во время беременности иммунная система матери должна одновременно иметь толерантность к аутоантигенам для предотвращения иммунной агрессии против плода и поддерживать активный иммунитет против ВГС для защиты собственного организма и плода от инфекции. В период беременности происходит увеличение синтеза иммуноглобулинов и подавление Т-клеточного иммунного ответа [3, 4, 5]. Кроме того, иммунный ответ изменяется в различные сроки гестации, что приводит к повышению вирусной нагрузки (ВН) ВГС со сроком беременности, достигая пика в III триместре [6, 7], с последующим снижением в послеродовом периоде [8]. В некоторых исследованиях сообщается о повышении вирусной нагрузки ВГС при первой беременности и первых родах, отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе женщины [9]. Доказана зависимость между высокой вирусной нагрузкой у беременных (более 2500000 копий/мл) и риском инфицирования плода [10].

Цель работы: оценить клиническое значение вирусной нагрузки ВГС у беременных и определить социально-поведенческие и медицинские факторы, ассоциированные с повышением вирусной нагрузки ВГС.

Материал и методы исследования. После получения письменного информированного согласия в исследование включены 132 беременные с ВГС, состоявшие на диспансерном учете в женских консультациях г. Минска. Количественное содержание РНК ВГС в сыворотке крови в III триместре гестации определяли с помощью набора реагентов «РеалБест РНК ВГС количественный» (ЗАО «Вектор-Бест», Российская Федерация), генотипы ВГС – с помощью набора реагентов «РеалБест РНК ВГС-генотип 1/2/3» (ЗАО «Вектор-Бест», Российская Федерация). Статистическую обработку данных производили при помощи программы «Statistica 10.0» («StatSoft», USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Для описания качественных признаков вычисляли долю (Р) признака. Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Нормальность распределения количественных признаков оценивали тестами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднее квадратическое отклонение ($M\pm SD$), критерий Стьюдента (t), при ненормальном – медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля), критерий Манна-Уитни (U). Для установления направления и силы статистической связи количественных признаков

использована ранговая корреляция Спирмена (r_s). Клиническую значимость уровня количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа. Данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95 % ДИ, Se (чувствительность, %), Sp (специфичность, %). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст пациенток составил $29,6 \pm 4,73$ лет. Механизм инфицирования ВГС не установлен в 65 (49,2 %) случаях. Доказаны случаи инфицирования ВГС при переливании компонентов крови у 15 (11,4 %) женщин, половым путем – в 26 (19,7 %) случаях, при парентеральном потреблении наркотических средств и их аналогов – у 26 (19,7 %) пациенток. Предполагаемая длительность HCV-инфекции составила 9 (7; 13,5) лет.

При включении в исследование брак не зарегистрирован у 40 (30,3 %) беременных, в повторном браке состояло 19 (14,4 %) пациенток. Трое проживали в семьях, находящихся в социально опасном положении, две женщины до беременности пребывали в местах лишения свободы. До ухода в отпуск по беременности не работало 39 (29,5 %) пациенток. На употребление наркотиков в анамнезе указали 36 (27,3 %) пациенток, пристрастие к курению табака имели 79 (59,8 %) женщин в течение 11 (8; 14,5) лет. Алкоголем злоупотребляли 3 беременные в течение 11,5 (3; 20) лет. Во время беременности продолжали табакокурение 46 (34,8 %) пациенток, 16 (12,1 %) употребляли психоактивные вещества. Возраст начала половой жизни составил 17 (16; 18) лет, число половых партнеров в течение жизни – 5 (3; 10). Женщины пользовались контрацепцией в 114 (86,4 %) случаях, из них частота использования презерватива составила 44 (38,6 %) случая, гормональной контрацепции – 10 (8,8 %), внутриматочной контрацепции – 4 (3,5 %). Предпочтение физиологическим методам контрацепции отдавали 56 из 114 (49,1 %) пациенток.

Соматическая патология выявлена у 114 (86,4 %) беременных. Сопутствующие инфекционные заболевания были представлены коинфекцией ВИЧ ($n=21$), вирусным гепатитом В ($n=3$), отрубевидным лишаем ($n=1$), ВИЧ-инфекцией и гепатитом В ($n=1$).

Гинекологические заболевания в анамнезе имели 122 (92,4 %) пациентки, в частности невоспалительные заболевания половых органов выявлены у 76 (57,6 %) пациенток. В структуре невоспалительных заболеваний половых органов доминировала патология шейки матки – 58 (43,9 %) случаев. До беременности эктопию эпителия шейки матки лечили 24 из 53 (45,3 %) пациенток. Бесплодие предшествовало настоящей беременности в 23 (17,4 %) случаях. Аномальные маточные кровотечения наблюдались у 20 (15,2 %) женщин, эндометриоз – в трех случаях, апоплексия яичника – у четырех пациенток. Пациентки с ВГС отмечали воспалительные заболевания половых органов в анамнезе в 23 (17,4 %) случаях: хронический сальпингоофорит ($n=22$) и абсцесс бартолиновой железы ($n=1$). Доброкачественные новообразования представлены лейомиомой матки ($n=6$) и новообразованием яичника ($n=2$).

Заболевания, передаваемые половым путем, в анамнезе имели 70 (53 %) женщин. Перенесенные до беременности венерические заболевания выявлены у 10 (7,6 %) женщин, при этом гонорейю и сифилис перенесли 2 и 8 (6,1 %) пациенток соответственно. В анамнезе генитальную хламидийную инфекцию отметили 18 (13,6 %) беременных, микоплазмоз – 25 (18,9 %), генитальный герпес – 16 (12,1 %), папилломавирусную инфекцию – 13 (9,8 %), трихомониаз – три случая.

Повторнобеременными были 106 (80,3 %) женщин, из них две и более беременности имели 57 (53,8 %). HCV-инфицированные пациентки имели одни роды в анамнезе в 68 (51,5 %) случаев. К медицинским абортам прибегала каждая третья ($n=44$; 33,3 %) женщина, из них два и более медицинских аборта в анамнезе указали 22 (50 %) пациентки.

Операции в анамнезе были у каждой второй ($n=69$; 52,3 %) беременной. Оперативные вмешательства имели следующую структуру: операция на органах желудочно-кишечного тракта ($n=25$; 36,2 %), кесарево сечение ($n=12$; 17,4 %), операция

на придатках матки (n=9; 13 %), операция при травме (n=8; 11,6 %), вскрытие абсцесса (n=4), удаление новообразования (n=2), пластическая операция (n=1), грыжесечение (n=1), операция на щитовидной железе (n=2), диагностическая операция (n=1), флебэктомия (n=2) и операция на органах глаза (n=2).

Осложнения гестационного периода представлены угрожающим абортom (n=39; 29,5 %), угрожающими преждевременными родами (n=37; 28 %), истмико-цервикальной недостаточностью (n=17; 12,9 %), плацентарным нарушением (n=40; 30,3 %), гестационной гипертензией и преэклампсией (n=8; 6,1 %), многоводием (n=12; 9,1 %). Неспецифический вагинит в течение беременности был у 96 (72,7 %) пациенток, вульвовагинальный кандидоз – у 17 (12,9 %). Цервицит неспецифической этиологии диагностирован у 78 (59,1 %), инфекция мочевыводящих путей – в 14 (10,6 %) случаях, острая респираторная инфекция – у 91 (68,9 %). Анемия сопутствовала беременности у 81 (61,4 %) пациентки.

Настоящая беременность у всех пациенток закончилась родами в сроке 275 (267; 280) дней. Естественные роды произошли в 90 (68,2 %) случаях. Травмы мягких тканей родовых путей при естественных родах имели 43 (47,8 %) пациентки. Осложнения послеродового и раннего послеродового периода выявлены у 9 (6,8 %) пациенток, включали задержку частей последа (n=8) и плотное прикрепление плаценты (n=1). Поздний послеродовый период имел осложненное течение у 30 (22,7 %) пациенток и был представлен лохиометрой (n=13; 9,8 %), эндометритом (n=12; 9,1 %), раневой инфекцией промежности (n=6; 4,5 %), серомой послеоперационного шва на передней брюшной стенке (n=1) и подапоневротической гематомой (n=1).

Генотип 1 ВГС в сыворотке крови выявлен у 89 беременных в группе 1, генотип 2 или 3 ВГС – у 43 пациенток. Вирусная нагрузка ВГС составила в III триместре 1150000 (431625; 2750000) МЕ/мл.

Уровень вирусной нагрузки ВГС выше у курящих беременных (U=328,0; p=0,047). Установлена корреляция вирусной нагрузки ВГС в III триместре с длительностью наркомании ($r_s=0,71$; p=0,048), длительностью ВГС ($r_s=0,77$; p=0,01), промискуитетом ($r_s=0,63$; p=0,005). Высокая вирусная нагрузка ВГС (более 800000 МЕ/мл) связана с невоспалительными болезнями половых органов (ОШ=6,3; 95 % ДИ 2,7–14,8; p=0,03). Риск высокой вирусной нагрузки ВГС имеется у инфицированных ВГС генотипа 1 (ОШ=2,6; 95 % ДИ 1,7–4,2; p=0,02) и ВИЧ (ОШ=7,6; 95 % ДИ 6,1–9,4; p=0,048). Высокая вирусная нагрузка ВГС в III триместре повышала шансы развития анемии (ОШ=2,5; 95 % ДИ 1,7–3,6; p=0,02).

Вирусная нагрузка ВГС у HCV-инфицированных беременных была ассоциирована с угрожающими преждевременными родами при вирусной нагрузке >960000 МЕ/мл (AUC=0,72; 95 % ДИ 0,51–0,86; Se=75; Sp=70; p=0,02), цервицитом при вирусной нагрузке >612877 МЕ/мл (AUC=1,0; 95 % ДИ 0,59–1,0; Se=100; Sp=100; p<0,001), многоводием при вирусной нагрузке >5283382 МЕ/мл (AUC=1,0; 95 % ДИ 0,9–1,0; Se=100; Sp=100; p<0,001), анемией при вирусной нагрузке >780000 МЕ/мл (AUC=0,69; 95 % ДИ 0,57–0,79; Se=82,9; Sp=52,9; p=0,003 для генотипа 1 ВГС), острой респираторной инфекцией при вирусной нагрузке >536025 МЕ/мл (AUC=0,93; 95 % ДИ 0,64–0,99; Se=87,5; Sp=100; p<0,001 для генотипов 2 или 3 ВГС), преждевременными родами при вирусной нагрузке >4827325 МЕ/мл (AUC=1,0; 95 % ДИ 0,88–1,0; Se=100; Sp=100; p<0,001) и кровотечением, связанным с задержкой частей последа при вирусной нагрузке >1700000 МЕ/мл (AUC=0,98; 95 % ДИ 0,82–1,0; Se=100; Sp=95; p<0,001).

Вывод. Повышение вирусной нагрузки ВГС в III триместре беременности обусловлено социально-поведенческими и медицинскими факторами риска, взаимосвязано с развитием сопутствующих заболеваний и осложнений беременности, родов и родоразрешения.

Литература

1. GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 117–71. doi: 10.1016/S0140–6736(14)61682–2.
2. Floreani, A. Hepatitis C and pregnancy / A. Floreani // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19. – P. 6714–6720.
3. Munoz-Suano, A. Gimme shelter: the immune system during pregnancy / A. Munoz-Suano [et al.] // *Immunological Reviews*. – 2011. – Vol. 241. – P. 20–38.
4. Narita, M. Reconstitution of humoral immunity during pregnancy / M. Narita [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2000. – Vol. 44. P. 148–152.
5. Watanabe, M. Changes in T, B, and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy / M. Watanabe [et al.] // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 1997. – Vol. 37. – P. 368–377.
6. Gervais, A. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C / A. Gervais [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 293–299.
7. Paternoster, D.M. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women / D.M. Paternoster [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 96. – P. 2751–2754.
8. Latt, N.C. Hepatitis C in injecting drug-using women during and after pregnancy / N.C. Latt [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2000. – Vol. 15. – P. 175–181.
9. Филипович, О.М. Особенности течения хронического вирусного гепатита С у беременных / О.М. Филипович, Н.И. Кузнецов // *Казанский медицинский журнал*. – 2016. – Том 97. – № 5. – С. 716–720.
10. Филипович, О.М. Влияние вирусологической активности вируса гепатита С на риск вертикальной передачи у беременных / О.М. Филипович, Н.И. Кузнецов // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. – 2016. – Том 8. – № 4. – С. 85–89.

HEPATITIS C AND PREGNANCY: CLINICAL SIGNIFICANCE OF VIRAL LOAD

Znovets T.V.¹, Baranovskaya E. I.¹, Zhavoronok S. V.¹, Anisko L.A.²

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

²*City clinical hospital of infectious diseases
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The clinical significance of viral load of hepatitis C virus was studied in 132 pregnant women in the third trimester of gestation and social-behavioral and medical factors associated with high viral load of hepatitis C virus were identified. Increase in viral load of hepatitis C virus is interrelated with threatening premature births ($p=0.02$), cervicitis ($p<0.001$), polyhydramnios ($p<0.001$), anemia ($p=0.003$), acute respiratory infection ($p<0.001$), premature births ($p<0.001$) and bleeding associated with delayed parts of the afterbirth ($p<0.001$).

Key words: viral hepatitis C, pregnancy, viral load.

Поступила 03.08.2018

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У HCV-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Зновец Т.В.¹, Барановская Е.И.¹, Жаворонок С.В.¹, Клецкий С.К.², Михневич Е.П.²

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

²*УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Изучены исходы беременности и родов у 144 беременных женщин с верифицированным гепатитом С (группа 1) и 111 беременных без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи (группа 2).

Неблагоприятные перинатальные исходы у HCV-инфицированных женщин включают перинатальные потери (2,1 %), преждевременные роды (7,8 %) и патологию раннего неонатального периода у доношенных новорожденных (21,4 %). Получены результаты о наличии связи неблагоприятных исходов беременности и родов у HCV-инфицированных женщин с социально-поведенческими факторами, поражением печени, сопутствующей ВИЧ-инфекцией, воспалением и компенсаторно-приспособительными реакциями плаценты.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, исходы беременности и родов.

Введение. Во всем мире вирусом гепатита С (ВГС) инфицированы более 185 миллионов человек, и в большинстве случаев HCV-инфекция имеет хроническое течение [1]. Доля беременных женщин с гепатитом С составляет 1–2,4 % [2]. В современной литературе имеются данные, что материнская HCV-инфекция увеличивает риск осложнений и неблагоприятных исходов беременности и родов (гестационный сахарный диабет, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и высокая доля кесарева сечения, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, неонатальная желтуха, низкий вес новорожденного и врожденные пороки развития) [2, 3, 4, 5], другие исследователи не выявили неблагоприятные перинатальные исходы HCV-инфекции [6, 7].

Цель работы: изучить исходы беременности и родов у HCV-инфицированных женщин.

Материал и методы исследования. В исследование включены 255 беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях г. Минска. Основную группу (группа 1) составили беременные женщины с верифицированным ВГС (N=144). Группу сравнения (группа 2) составили беременные женщины без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи (N=111).

Диагноз ВГС выставлен на основании обнаружения в сыворотке крови антител к ВГС и РНК ВГС с использованием коммерческих наборов реагентов («ИФА-HCV-АТ», ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии», Беларусь; «Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA», «Bio-Rad», Франция; «РеалБест РНК ВГС количественный», ЗАО «Вектор-Бест», Российская Федерация). Морфологическое исследование последов проводили по методике формалиновой фиксации, спиртовой проводки и парафиновой заливки с изготовлением срезов толщиной 3–5 мкм и их окраской гематоксилином и эозином. Статистическую обработку данных производили при помощи программы «Statistica 10.0» («StatSoft», USA). Для описания качественных признаков вычисляли долю (P) признака, для их сравнения использовали метод максимального правдоподобия хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (ТКФ). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Нормальность распределения количественных признаков оценивали тестами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднее квадратическое отклонение ($M \pm SD$), критерий Стьюдента (t), при ненормальном – медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля), критерий Манна-Уитни (U). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Возраст беременных составил $29,6 \pm 4,73$ лет в группе 1 и $28,2 \pm 4,59$ лет в группе 2. Женщины с ВГС были больше подвержены пристрастию к курению табака в сравнении с группой 2 – 79 (54,9 %) и 25 (22,5 %) случаев соответственно ($\chi^2 = 27,1$; $p < 0,001$). На употребление наркотиков в анамнезе указали 36 (25 %) пациенток группы 1, в группе 2 не выявлено ни одного случая наркотической зависимости (ТКФ; $p < 0,001$). Экстрагенитальная патология выявлена у 114 (79,2 %) и 91 (82 %) беременных соответственно группам. Из 144 беременных с ВГС 20 (13,9 %) инфицированы ВИЧ, 3 (2,1 %) вирусом гепатита В, одна – ВИЧ и вирусом гепатита В. Антиретровирусные лекарственные средства получали 16

(76,2 %) женщин с коинфекцией ВИЧ. Ультразвуковые признаки патологии гепатобилиарной системы диагностированы у 52 из 91 (57,1 %) беременных с ВГС и 37 из 108 (34,3 %) пациенток в группе 2 (ОШ=2,6; 95 %ДИ 1,9–3,5; $p=0,02$), включали диффузные изменения печени (22 из 91 (24,2 %) и 4 из 108 (3,7 %) случаев соответственно), гепатомегалию (25 из 91 (27,5 %) и 21 из 108 (19,4 %) случаев), спленомегалию (15 из 91 (16,5 %) и 8 из 108 (7,4 %) случаев) и признаки портальной гипертензии (3 из 91 (3,3 %) в группе 1).

Многоплодную беременность имели 5 (3,5 %) пациенток в группе 1 и 4 (3,6 %) в группе 2. Структура осложнений гестационного периода в группах значимо не различалась и включала угрожающий аборт (39 (27,1 %) случаев в группе 1 и 23 (20,7 %) в группе 2), угрожающие преждевременные роды (37 из 141 (26,2 %) и 30 из 110 (27,3 %) пациенток соответственно), истмико-цервикальную недостаточность (17 (11,8 %)

и 17 (15,3 %) случаев), плацентарное нарушение (40 (27,8 %) и 37 (33,3 %) случаев в группах 1 и 2), задержку роста плода (13 (9 %) и 12 (10,8 %) случаев соответственно), гестационную гипертензию и преэклампсию (8 (5,6 %) и 12 (10,8 %) пациенток). Неспецифический вагинит в течение беременности был у 96 (66,7 %) пациенток в группе 1 и 65 (58,6 %) в группе 2, вульвовагинальный кандидоз – у 17 (11,8 %) и 11 (9,9 %) беременных соответственно. Цервицит неспецифической этиологии диагностирован у 78 (54,2 %) и 59 (53,2 %) женщин. Инфекции мочевыводящих путей представлены пиелонефритом (13 (9 %) случаев в группе 1 и 12 (10,8 %) в группе 2) и бессимптомной бактериурией (3 (2,1 %) и 11 (9,9 %) случаев). Анемия сопровождала беременность у 81 (56,3 %) и 63 (56,8 %) пациенток. Острая респираторная инфекция (ОРИ) верхних и нижних дыхательных путей наблюдалась в 91 (63,2 %) случаях в группе 1 и 71 (64 %) в группе 2, из них два и более эпизодов ОРИ перенесли 25 (27,5 %) и 19 (26,8 %) пациенток соответственно группам.

Настоящая беременность закончилась родами у 141 (97,9 %) женщины в группе 1 и 110 (99,1 %) в группе 2, в том числе преждевременные роды произошли у 11 (7,8 %) и 5 (4,5 %) пациенток соответственно. Срок родоразрешения составил 275 (267; 280) дней и 274 (266; 280) дней. Неразвивающуюся беременность в сроке 146 дней имела одна пациентка с ВГС. Неполный самопроизвольный аборт произошел у двух HCV-инфицированных женщин с коинфекцией ВИЧ в сроке гестации 154 дня и 143 дня. Прерывание беременности в сроке 152 дня методом малого кесарева сечения в связи с преэклампсией тяжелой степени произведено пациентке с двойней в группе 2.

Естественные роды произошли у большинства пациенток обеих групп – 90 (63,8 %) и 88 (80 %) случаев соответственно. Не выявлено различий в продолжительности родов между группами – 317,5 (257,5; 395) мин. и 330 (275; 385) мин. соответственно. Роды, осложнившиеся стрессом плода, у HCV-инфицированных пациенток являлись показанием к вакуум-экстракции плода в 3 случаях и наложению выходных акушерских щипцов у одной пациентки. Эпизиотомия или перинеотомия выполнены в связи с угрожающим разрывом промежности в 34 (37,8 %) и 45 (51,1 %) случаях соответственно группам. Травмы мягких тканей родовых путей при естественных родах имели 43 (47,8 %) пациентки в группе 1 и 40 (45,5 %) – в группе 2. Операцией кесарева сечения родоразрешены больше пациенток с ВГС в сравнении с группой 2 – 51 (36,2 %) против 22 (20 %) случаев соответственно ($\chi^2=7,83$; $p=0,005$).

Пациентки, включенные в настоящее исследование ($n=255$) родили 256 детей, в раннем неонатальном периоде наблюдались 254 детей, так как в двух случаях было мертворождение (по одному случаю в каждой группе). В раннем неонатальном периоде умерли 2 ребенка в группе 1. Преждевременно родились 11 детей (1 двойня) в группе 1 и 5 (1 двойня) – в группе 2.

Дети при рождении имели сопоставимую массу ($3365\pm552,8$ г в группе 1 и $3304\pm441,3$ г в группе 2 среди доношенных новорожденных; $2121\pm471,3$ г и $1920\pm483,5$ г

среди недоношенных новорожденных) и длину тела (53 (51; 55) см и 53 (51; 54) см соответственно среди доношенных детей; 47 (39; 48) см и 45 (44; 45) см среди недоношенных детей), оценку по шкале Апгар на 1-й (8 (8; 8) в обеих группах среди доношенных и недоношенных новорожденных) и 5-й минутах (9 (8; 9) в обеих группах).

Патология раннего неонатального периода выявлена у 28 (21,4 %) доношенных новорожденных в группе 1 и 13 (12,2 %) в группе 2, представлена нарушениями ЦНС (19 (14,5 %) случаев в группе 1 и 9 (8,4 %) в группе 2), дыхательными нарушениями (5 (3,8 %) и один случай соответственно), неонатальной желтухой (5 (3,8 %) против 5 (4,7 %) случаев), врожденными аномалиями развития (два и один случаев соответственно), внутриутробной инфекцией (2 случая в группе 1) и гемолитической болезнью с АВ0-изоиммунизацией (один случай в группе 2). Дыхательные нарушения у НСВ-экспонированных доношенных новорожденных ассоциированы с пиелонефритом (ОШ=11,3; 95 %ДИ 2,2–59,4; $p=0,038$) и ОРИ (ОШ=8,9; 95 %ДИ 1,1–77,4; $p=0,039$). Факторами риска развития нарушений ЦНС у НСВ-экспонированных доношенных новорожденных являлись курение (ОШ=3,5; 95 %ДИ 1,6–7,9; $p=0,023$) и потребление наркотиков во время беременности (ОШ=49,5; 95 %ДИ 25,7–95,3; $p<0,001$), коинфекция ВИЧ (ОШ=6,9; 95 %ДИ 3,2–15,1; $p=0,003$), анемия в II триместре (ОШ=3,8; 95 %ДИ 1,7–8,5; $p=0,020$), пиелонефрит в III триместре (ОШ=5,7; 95 %ДИ 2,4–13,6; $p=0,025$) и задержка роста плода (ОШ=4,1; 95 %ДИ 1,7–9,6; $p=0,032$). Для дальнейшего лечения в учреждения второго этапа оказания медицинской помощи переведены 26 (18,3 %) детей в группе 1 и 12 (10,7 %) – в группе 2.

Проведены 248 патологоанатомических исследований плаценты, плодовых оболочек и пуповины, из них 230 последов при срочных родах (126 в группе 1 и 12 в группе 2). Не выявлено различий в патоморфологических особенностях последов при преждевременных родах. Патоморфологические особенности последов при доношенной беременности включали дисциркуляторные изменения (15 (11,9 %) случаев в группе 1 и 9 (8,7 %) в группе 2), инволютивно-дистрофические изменения (16 (12,7 %) и 7 (6,7 %) соответственно), патологическую незрелость плаценты (15 (11,9 %) и 11 (10,6 %) случаев). В последах НСВ-инфицированных женщин в сравнении с группой 2 преобладали компенсаторно-приспособительные реакции (34 (27 %) против 14 (13,5 %) случаев соответственно; $\chi^2=6,31$; $p=0,012$) и воспалительные изменения (30 (23,8 %) против 12 (11,5 %) случаев соответственно; $\chi^2=5,75$; $p=0,017$).

Мертворождение в группе 1 произошло в сроке гестации 220 дней у пациентки с длительностью ВГС 9 лет, признаками портальной гипертензии, впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией I стадии и принимающей антиретровирусные лекарственные средства с 20 недель гестации, наркотической и никотиновой зависимостью в течение 9 и 14 лет соответственно, преждевременными родами в анамнезе. По результатам патологоанатомического вскрытия недоношенный плод погиб от асфиксии, обусловленной хронической плацентарной недостаточностью. Случай мертворождения в группе 2 произошел в сроке 247 дней у пациентки с умеренной гепатоспленомегалией. Плод погиб от антенатальной гипоксии, обусловленной плацентарной недостаточностью.

В группе 1 доношенный новорожденный умер на 7-е сутки. Мать в течение 6 лет инфицирована ВГС, болеет хроническим пиелонефритом. При патологоанатомическом исследовании выявлена сочетанная патология в виде сепсиса новорожденного и тотальной энцефаломалиции смешанного генеза, возникшей на фоне острой внутриутробной гипоксии плода. В группе 1 новорожденный умер в 1-е сутки у первобеременной пациентки с длительностью ВГС 4 года. Родившийся в умеренной асфиксии ребенок умер от острой легочно-сердечной недостаточности, обусловленной массивной аспирацией околоплодных вод с развитием аспирационной пневмонии.

Таким образом, перинатальные потери составили 2,1 % ($n=3$) в группе пациенток с ВГС и сопряжены с вагинитом (ТКФ; $p=0,021$) и ОРИ в III триместре (ТКФ; $p=0,032$),

ультразвуковыми признаками портальной гипертензии (ТКФ; $p=0,026$). Ранняя неонатальная смертностью у HCV-инфицированных пациенток ассоциирована с воспалительными изменениями в последах в сочетании с компенсаторно-приспособительными реакциями (ТКФ; $p=0,006$).

Заключение. Неблагоприятные исходы беременности и родов у HCV-инфицированных женщин включают перинатальные потери (2,1 %), преждевременные роды (7,8 %), патологию раннего неонатального периода у доношенных новорожденных (21,4 %) и обусловлены социально-поведенческими факторами, поражением печени, сопутствующей ВИЧ-инфекцией, воспалением и компенсаторно-приспособительными реакциями плаценты.

Литература

1. GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Floreani, A. Hepatitis C and pregnancy / A. Floreani // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19. – P. 6714–6720.
3. Connell, L.E. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes / L.E. Connell [et al.] // *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. – 2011. – Vol. 31. – P. 1163–1170.
4. Pergam, S.A. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort / S.A. Pergam [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2008. – Vol. 199, iss. 1. – P. 38.e1–9.
5. Reddick, K.L. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis / K.L. Reddick [et al.] // *Journal of viral hepatitis*. – 2011. – Vol. 18. – P. 394–398.
6. Conte, D. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women / D. Conte [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, iss. 3. – P. 751–755.
7. Jabeen, T. Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b / T. Jabeen [et al.] // *An International Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 93, iss. 9. – P. 597–601.

OUTCOMES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN HCV-INFECTED WOMEN

**Znovets T. V.¹, Baranovskaya E. I.¹, Zhavoronok S. V.¹, Kletskiy S. K.²,
Mihnevich E. P.²**

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus
City clinical pathoanatomical bureau
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Pregnant and childbirth outcomes were studied in 144 pregnant women with verified hepatitis C (group 1) and 111 pregnant women without laboratory markers of viral infections with a parenteral transmission mechanism (group 2). Adverse perinatal outcomes in HCV-infected women include perinatal losses (2.1 %), preterm delivery (7.8 %) and early neonatal pathology in term infants (21.4 %). The results were obtained on the association of adverse outcomes of pregnancy and childbirth in HCV-infected women with socio-behavioral factors, liver damage, concomitant HIV infection, inflammation and compensatory-adaptive placental reactions.

Key words: viral hepatitis C, pregnancy and childbirth outcomes.

Поступила 03.08.2018

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С МУЛЬТИФАКТОРНЫМИ ПРИЧИНАМИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Курлович И.В., Белуга М.В., Демидова Р.Н., Матач Е.А., Юркевич Т.Ю.,
Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В.

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

Резюме. Считается, что большую роль в невынашивании беременности занимают заболевания системы гемостаза, особенно тромбофилии, в том числе наследственного характера. Проведен анализ гематологических показателей и состояния гемостаза у женщин с невыясненными причинами невынашивания беременности, а также анализ генов, связанных с нарушениями физиологического течения беременности. Количественные и качественные изменения форменных элементов крови отражают реакцию кроветворной системы на воздействие различных физиологических и патологических факторов, сегментоядерные нейтрофилы и моноциты являются чувствительными клетками к ранней интоксикации организма. Отмечается лабораторно выявляемая гиперкоагуляция и гипокоагуляция, повышение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови на фоне нормокоагуляции у большинства пациенток с неблагоприятным носительством генов, которые могут повышать риск осложненного течения беременности.

Мультифакторные причины невынашивания беременности, как генетические, гемостазиологические, так и средовые факторы могут оказывать модифицирующее влияние на степень предрасположенности патологии беременности и неблагоприятных исходов.

Цель: провести анализ гематологических показателей и состояния гемостаза у женщин с невыясненными причинами невынашивания беременности, а также анализ генов, связанных с нарушениями физиологического течения беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, причины невынашивания, гематологические показатели, состояние гемостаза.

Введение. В Республике Беларусь, как и в других странах Европы, наблюдается сложная демографическая ситуация, характеризующаяся низкой рождаемостью, сокращением численности населения.

Исследования последних лет показали, что проблема невынашивания беременности становится все более актуальной. В условиях неблагоприятной демографической ситуации, когда каждые пять лет возрастает число бесплодных браков и число женщин, не способных родить ребенка, особенно актуально сохранение беременности [1, 2].

В Беларуси от 10 до 25 % беременностей оканчивается неудачно. Привычное невынашивание беременности составляет 2–5 % от всех беременностей. Самопроизвольные выкидыши происходят в 15–20 % случаев, в 15 % случаев имеет место неразвивающаяся беременность, в 5 % случаев наступают преждевременные роды. Невынашивание беременности ранних сроков составляет от 45 до 88,6 % [1, 3]. Критическими сроками для самопроизвольного выкидыша в первом триместре являются 6–8 неделя и 10–12 неделя беременности. Причины невынашивания беременности остаются неустановленными у каждой третьей женщины [3].

Причины самопроизвольного прерывания беременности настолько разнообразны, что до сих пор создание единой классификации затруднено. Причины выкидыша как эпизодического, так и привычного сходны между собой и могут быть объединены в следующие группы: генетические, инфекционные, эндокринные, анатомические, гемостазиологические, иммунологические, экстрагенитальные заболевания матери

и акушерские осложнения, факторы внешней среды (социально-экономические факторы) и идиопатические. Одни из них непосредственно приводят к закладке и развитию патологии эмбриона/плода, другие создают неблагоприятные условия для развития генетически и морфологически нормального эмбриона/плода.

Значительный удельный вес в невынашивании беременности занимают заболевания системы гемостаза, особенно тромбофилии, в том числе наследственного характера. Установлено, что состояние системы гемостаза определяет благоприятное течение, и исход беременности для матери и плода. Исследования авторов в последние 10 лет указывают на большую роль тромбофилических осложнений в привычном невынашивании беременности [3, 4]. Изучены гены, участвующие в формировании предрасположенности к невынашиванию беременности и патологии плода, а также к различной соматической патологии (сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем), определяющие наличие у пациенток наследственной тромбофилии, вызывающей повышение свёртываемости крови – дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, мутация гена фактора V (мутация Лейден), мутация гена протромбина, полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и гипергомоцистеинемия. Наличие у пациенток сопутствующей акушерской и соматической патологии, особенно в сочетании с другими факторами риска гиперкоагуляционного синдрома (мутации генов PAI-1, eNOS, F13A1, ACE) также могут оказывать существенное влияние на течение беременности и родов [2, 6].

Клинические проявления могут отсутствовать и проявляться только при действии какого-либо провоцирующего фактора – беременности, приема оральных контрацептивов, образа жизни, наличия стрессов, физических нагрузок, инфекционных заболеваний [4, 6]. Среди генетических факторов снижать вероятность и степень риска невынашивания беременности будут такие, как отсутствие заболевания системы гемостаза в семейном анамнезе; отсутствие гомозиготных полиморфизмов в генах; отсутствие патологии на данный момент. Повышать – наличие подобных заболеваний у самой пациентки или у близких родственников, ранний возраст их начала, тяжесть течения; другие хронические заболевания (варикозная болезнь вен нижних конечностей, артериальная гипертензия, заболевания желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз и др.).

Мультифакторные причины невынашивания беременности, проявляющиеся у пациенток с относительной вероятностью потому, что развитие большинства заболеваний органов и систем определяется большим количеством генетических факторов, реализация которых в организме происходит в тесном взаимодействии с различными воздействиями внешней среды. В связи с чем, и генетические, и средовые факторы могут оказывать модифицирующее влияние на степень предрасположенности к развитию заболеваний и патологии беременности, в частности.

Материал и методы исследования. Проведен анализ причин невынашивания беременности у 60 пациенток с угрозой прерывания беременности, находящихся на лечении в отделениях ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», а также состоящих на учете в отделении планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий с привычным невынашиванием беременности.

В соответствии с факторами риска невынашивания беременности проведена оценка социально-биологических факторов, акушерско-гинекологического анамнеза, наличия у пациенток экстрагенитальной патологии.

Средний возраст пациенток составил $32,1 \pm 4,15$ лет, причем 28,3 % (17) женщин были в возрасте 35 лет и старше.

Выполнены клинические, инструментальные, лабораторные, исследования, проведен статистический анализ.

Результаты исследования и обсуждение. Средовые факторы такие, как, вредные привычки женщины (курение, алкоголизм, токсикомания, наркомания), образ жизни

(психо-эмоциональные перегрузки, гиподинамия и др.), прием лекарственных средств (антибиотики, антиконвульсанты, эстрогены и др.), особенности питания (избыток соли, насыщенных жирных кислот в рационе, вегетарианство и др.), профессиональные вредности и др. могут оказывать влияние на вынашивание беременности. Наличие вредных привычек (алкогольная зависимость, выявленная в единственном случае, курение) отмечено у 8,3 % (5) пациенток. Наличие стрессов отмечалось в жизни у каждой второй женщины. Среднее значение индекса массы тела составило $25,9 \pm 4,50 \text{ кг/см}^2$, из них 13,3 % (8) имели нарушения жирового обмена I или II степени. Прием антибиотиков отмечали все пациентки, в том числе частый прием в течение настоящей беременности был выявлен в 26,7 % (16) случаях. Гормональные лекарственные средства назначались пациенткам с нарушениями менструального цикла и репродуктивной функции, а также при угрозе прерывания настоящей беременности, что составило 58,3 % (35).

Очаги хронической инфекции (бессимптомная бактериурия, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, синусит, тонзиллит, гайморит, фарингит, хронический эндометрит, аднексит, цервицит, рецидивирующий кольпит, хламидиоз, уреаплазмоз, хроническая герпесвирусная инфекция) отмечены в анамнезе у 37 (61,3 %) пациенток.

Наличие у родственников, связанного с тромбогенными рисками отягощенного наследственного анамнеза (инсульты, инфаркты, наследственная тромбофилия, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы вен нижних конечностей) установлено в 56,7 % (34) случаев.

В таблице 1 представлена характеристика паритета у проанализированной группы пациенток.

Таблица 1 – Характеристика паритета у проанализированной группы пациенток

Характеристика паритета	n	%
Повторнобеременные, из них имели:		
– роды в анамнезе	31	51,7
– медицинские аборты	4	6,7
– самопроизвольные аборты	60	100
Прерывание беременности по генетическим/медицинским показаниям	3	5,0
Внематочная беременность	1	1,7
Аntenатальная гибель плода	2	3,3

Примечание: n – абсолютное количество женщин; % – удельный вес

Осложнения беременности: угроза прерывания беременности диагностирована у каждой беременной женщины, повторная угроза прерывания у каждой второй. По результатам УЗИ у пациенток с малым сроком гестации и угрозой прерывания беременности отмечалось краевое предлежание хориона, низкая плацентация, мелкая гематома и признаки суамниотической гематомы. Признаки ИЦН диагностированы 13,3 % (8) женщин, признаки преждевременного созревания плаценты в 6,7 % (4) случаев.

Прерывание настоящей беременности в малом сроке гестации произошло в 11,7 % (7) случаях. Преждевременные роды отмечены у 10,0 % (6) пациенток, беременность которых протекала на фоне гестоза средней степени тяжести, плацентарной недостаточности и задержки роста плода.

Сопутствующая экстрагенитальная патология отмечена у 46 (76,7 %) женщин. Результаты проведенного обследования данной группы пациенток указывают на

наличие акушерской и/или экстрагенитальной патологии в 100 % случаев, которую необходимо учитывать при выяснении причин невынашивания беременности.

Проведен анализ общеклинического исследования крови и показателей коагуляционного гемостаза.

Количественные и качественные изменения форменных элементов крови отражают реакцию кроветворной системы на воздействие различных физиологических и патологических факторов. Показатели общего анализа крови позволяют получить комплексное представление о состоянии организма женщины. Полученные результаты исследования приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Гематологические показатели периферической крови у пациенток с невынашиванием беременности

Показатели	Относительное число (M±SD)	Абсолютное число (M±SD)
Эритроциты	–	$3,9 \pm 0,40 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	–	$116,4 \pm 9,87$ г/л
Гематокрит	$34,1 \pm 2,92$ %	–
MCV	–	$87,1 \pm 5,1$ фл
MCH	–	$29,7 \pm 2,0,6$ пг
MCHC	$341,7 \pm 11,14$ г/л	–
RDW	$15,2 \pm 2,12$ %	–
Тромбоциты	–	$226,9 \pm 52,18 \times 10^9/л$
Лейкоциты	–	$9,1 \pm 2,98 \times 10^9/л$
Палочкоядерные нейтрофилы	$4,1 \pm 2,49$ %	$0,4 \pm 0,31 \times 10^9/л$
Сегментоядерные нейтрофилы	$63,8 \pm 8,37$ %	$5,8 \pm 2,73 \times 10^9/л$
Лимфоциты	$24,5 \pm 8,30$ %	$2,02 \pm 0,56 \times 10^9/л$
Моноциты	$5,6 \pm 2,97$ %	$0,5 \pm 0,33 \times 10^9/л$
Эозинофилы	$2,5 \pm 1,93$ %	$0,3 \pm 0,24 \times 10^9/л$
Тромбоциты	–	$226,9 \pm 52,18 \times 10^9/л$
СОЭ	–	$28,6 \pm 12,93$ мм/ч

Среднее значение уровня гемоглобина в периферической крови женщин составило $116,4 \pm 9,87$ г/л и гематокрита $34,1 \pm 2,92$ %, причем анемия средней степени тяжести (гемоглобин менее 100 г/л) выявлена в 5,0 % (3) случаев и легкой степени в 11,7 % (7). Сочетанное использование двух параметров периферической красной крови таких как среднего объема эритроцита (MCV) и ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) позволяет характеризовать изменения в периферическом звене эритрона у женщин с невынашиванием беременности [5]. Также отмечается тенденция в сторону лейкоцитоза. Среднее значение лейкоцитов в периферической крови пациенток составило $9,1 \pm 2,98 \times 10^9/л$. Сегментоядерные нейтрофилы и моноциты являются чувствительными клетками к ранней интоксикации организма. Среднее значение сегментоядерных нейтрофилов составило $63,8 \pm 8,37$ % и моноцитов $5,6 \pm 2,97$ %, однако нужно учитывать наличие очагов инфекции пациенток с нейтрофилезом и моноцитозом. Увеличение или уменьшение относительного количества лимфоцитов в лейкоцитарной формуле связано с изменением количества нейтрофилов в периферической крови. Снижение количества лимфоцитов у женщин является отражением перестройки иммунологической реактивности организма. Среднее значение лимфоцитов в периферической крови женщин составило $24,5 \pm 8,30$ %, в том числе у 15,0 % (9) пациенток было ниже нормативных показателей, что является показанием для исследования клеточного и гуморального иммунитета. СОЭ составила $28,6 \pm 12,93$ мм/ч, что превышало нормативные показатели для пациенток I триместра беременности.

У пациенток с невынашиванием беременности нельзя исключать риск тромботических осложнений. Как правило, такой риск связан с белками межклеточной адгезии и нарушением функциональной активности белков и молекул, ассоциированных с клеточным звеном гемостаза.

Тромбогенные мутации (мутация гена коагуляционного фактора V (мутация Лейден), мутация гена коагуляционного фактора II (протромбина)), существенно повышающие риск тромбообразования у пациенток и участвующие в формировании предрасположенности к невынашиванию беременности выявлены не были. Однако были выявлены неблагоприятные варианты генов (один или несколько комбинированных мутаций генов) такие, как ген XIII фактора свертывания крови (F13A1), ген ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), ген аполипопротеина E (APOE), ген метионинсинтетазы MTR, ген эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS), ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR (A1298C), MTHFR (C677 T)), ген ангиотензинпревращающий фермент (ACE), ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые могут повышать риск осложненного течения беременности. Чаще всего встречался неблагоприятный вариант гена PAI-1 – 93,4 % случаев, частота встречаемости гена eNOS и MTHFR составила по 35,0 %. Гомозиготность при полиморфизме гена MTHFR является достаточно распространенной причиной умеренного повышения уровня гомоцистеина в плазме, обычно возникающего ввиду низкого уровня фолата в сыворотке крови. В связи с этим при выявлении этой мутации в гомозиготной форме во время беременности может возникать незначительный дефицит фолиевой кислоты, который усиливается на фоне токсикоза, заболеваний ЖКТ, приема антиконвульсантов и способен влиять на развитие плода и течение беременности (спонтанное прерывание на ранних сроках, отслойку плаценты, поздний токсикоз). По результатам исследования среднее значение содержания гомоцистеина в сыворотке крови пациенток было в пределах нормативных показателей и составило $6,4 \pm 0,89$ мкмоль/л.

В таблице 3 приведено среднее значение показателей коагулограммы у пациенток.

Таблица 3 – Показатели коагулограммы у женщин с невынашиванием беременности

Параметры коагулограммы (M $\pm$ SD)							
АЧТВ, с	R	ПВ, с	АПК (по Квинку), %	МНО	ТВ, с	Фибриноген, г/л	АТIII, %
29,7 $\pm$ 10,33	1,1 $\pm$ 0,39	13,2 $\pm$ 2,21	118,5 $\pm$ 21,37	1,01 $\pm$ 0,10	16,0 $\pm$ 2,23	5,02 $\pm$ 1,12	92,6 $\pm$ 11,61

Результаты исследования параметров коагулограммы показали, что у женщин имеется снижение активности факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X), что способствует удлинению протромбинового времени (ПВ) и соответственно увеличению международного нормализованного отношения (МНО). Нарушения синтеза факторов протромбинового комплекса указывает на снижение синтетической функции печени у пациенток.

Отмечается лабораторно выявляемая гиперкоагуляция и гипокоагуляция, повышение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови на фоне нормокоагуляции у большинства пациенток. Уровень Д-димеров у беременных женщин находились в пределах от 125 до 4998 нг/мл. Гиперкоагуляционный синдром по Д-димеру выявлен у 8,3 % (5) пациенток (ТЭЛА в анамнезе на фоне приема оральных контрацептивов после неразвивающейся беременности, ТЭЛА в анамнезе, тромботическая микрангиопатия, постфлебитический синдром левой нижней конечности, подвздошно-бедренный флеботромбоз справа). На антикоагулянтной терапии во время течения настоящей беременности находилось 31,7 % (19) пациенток. Генетическая

предрасположенность к увеличению содержания фибриногена (по результатам исследования составило $5,02 \pm 1,12$ г/л) и к повышению скорости агрегации тромбоцитов в плазме крови, обусловлена функцией генов.

Заключение. Следовательно, количественные и качественные изменения форменных элементов крови отражают реакцию кроветворной системы на воздействие различных физиологических и патологических факторов, сегментоядерные нейтрофилы и моноциты являются чувствительными клетками к ранней интоксикации организма. Отмечается лабораторно выявляемая гиперкоагуляция и гипокоагуляция, повышение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови на фоне нормокоагуляции у большинства пациенток с неблагоприятным носительством генов, которые могут повышать риск осложненного течения беременности.

Таким образом, мультифакторные причины невынашивания беременности, как генетические, гемостазиологические, так и средовые факторы могут оказывать модифицирующее влияние на степень предрасположенности патологии беременности и неблагоприятных исходов.

Литература

1. Вильчук К.У. Роль проблемной комиссии в организации оказания медицинской помощи матерям и детям Республики Беларусь / К.У. Вильчук, И.В. Митрошенко / Современные перинатальные технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. трудов. – Минск: ГУ РНМБ, 2012. – Выпуск 5. – С. 124–129.
2. Камлюк А.М. Невынашивание беременности – актуальная проблема деторождения / А.М. Камлюк // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 15–21.
3. Николаева А.Е. Наследственная тромбофилия (фактор V Лейден) и привычное невынашивание беременности (случай из практики) / А. Е. Николаева, Ф. Р. Кутуева, Л. П. Папаян // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2010. – № 2 (42). – С. 72–76.
4. Курлович И.В. Наследственные тромбофилии и беременность: диагностика и профилактика / Курлович И.В., Можейко Л.Ф. // Актуальные вопросы акушерства в Беларуси. Медицинские новости. – 2018. – № 5. – С. 3–7.
5. Курлович И.В. Предполагаемые механизмы невынашивания беременности ранних сроков / Курлович И.В., Белуга М.В., Zubovskaya E.T., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Самуйленок Е.М. // 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, 2017. – Вып. 10. – С. 51–58.
6. Особенности аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным тромбообразованием, у беременных с синдромом потери плода. / Николаева А.Е. [и др.] // Педиатр – Том 6, № 1 – 2015.

HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND THE STATE OF HEMOSTASIS IN WOMEN WITH MULTIFACTORIAL CAUSES OF MISCARRIAGE

**I.V. Kurlovich, M.V. Beluga, R.N. Demidova, E.A. Matach, T.U. Yurkevich,
E.T. Zubovskaya, I.V. Mitroshenko**

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

Summary. A significant percentage of miscarriage is a disease of hemostasis, especially thrombophilia, including hereditary nature. The analysis of hematological indicators and the state of hemostasis in women with multifactorial causes of miscarriage, as well as the analysis of genes associated with violations of the physiological course of pregnancy. Quantitative and qualitative changes of blood elements reflect the reaction of the hematopoietic system to the impact of various physiological and pathological factors, segmented neutrophils and monocytes are sensitive cells to early intoxication. Laboratory detected hypercoagulation and hypocoagulation, the increased levels of markers of intravascular coagulation of blood on the background normal coagulation the majority of patients with adverse carriers of genes that can increase the risk of complications during pregnancy.

Multifactorial causes of miscarriage, both genetic, hemostasiological, and environmental factors can have a modifying effect on the degree of predisposition of the pathology of pregnancy and adverse outcomes.

Key words: miscarriage, multifactorial causes, hematological parameters, the state of hemostasis.

Поступила 27.07.2018

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

Курлович И.В., Белуга М.В., Zubовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Митрошенко И.В., Демидова Р.Н.

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

Резюме. Проведен анализ и дана оценка некоторых лабораторных показателей у беременных женщин с угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью и привычным невынашиванием. Выявлены достоверные различия между группами в лейкоцитарной формуле периферической крови, показателях липидного обмена, содержании прогестерона и триптофана в сыворотке крови пациенток, а также активности тромбоцитов. Полученные результаты свидетельствуют о низком резерве адаптации у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями.

Ключевые слова: беременные, невынашивание, лабораторные показатели.

Введение. Своевременная диагностика осложненного течения беременности и репродуктивных потерь остается одной из важных медико-социальных проблем демографической безопасности. Осложненное течение беременности и привычное невынашивание являются одной из многочисленных причин преждевременных родов [1].

Актуальным разделом перинатологии является поиск контролируемых и доступных для диагностики и несложного мониторинга предикторов невынашивания беременности с целью улучшения перинатальных исходов. Перестройка биологических систем организма, происходящая во время беременности, многофакторна и формируется под действием сложных механизмов нейроэндокринной регуляции, биологически активных веществ, продуцируемых клетками трофобласта. Механизм межклеточных взаимодействий между функциональной активностью клеток плаценты и функциональной активностью клеток трофобласта остается недостаточно изученным [2, 3].

Существенным фактором риска невынашивания и неразвивающейся беременности является тромбообразование в микрососудах плацентарного кровотока вследствие активации тромбоцитов и процесса свертывания крови [4, 5].

Цель работы: провести сравнительную характеристику клинико-лабораторных показателей с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями в первом триместре.

Материалы и методы исследования. Обследовано 80 беременных женщин с угрожающим выкидышем (43), привычным невынашиванием беременности (24) и неразвивающейся беременностью (8). Беременные женщины с умеренной рвотой (5) не включались в статистическую обработку. Возраст женщин был в пределах 20–41 год, средний возраст составил $29,98 \pm 0,65$ лет, срок гестации – от 4-х до 13 недель ($8,62 \pm 0,39$ недель) беременности.

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, ряд биохимических показателей, агрегационную функцию тромбоцитов, концентрацию прогестерона и триптофана. Исследовали базисные тесты коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), активность факторов протромбинового комплекса (АФПК), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена и растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК).

Агрегационную функцию тромбоцитов определяли с 6 индукторами: адреналин (5,0 мкмоль/л), коллаген (20 мкмоль/л), аденозиндифосфат (АДФ 0,5 и 1,5 мкмоль/л), ристомин (1,5 мг/мл), арахидоновая кислота (1,0 мкмоль/л). Определяли также спонтанную агрегацию тромбоцитов. Агрегатограмма включала: скорость агрегации, (СА, % мин), максимальную агрегацию (МА, %) и время агрегации (ВА, мин).

Беременные женщины были разделены на 3 группы: с угрожающим выкидышем (группа 1), неразвивающаяся беременность (группа 2) и привычным невынашиванием (группа 3).

Результаты исследования и обсуждение. Клеточные элементы периферической крови являются интегральными показателями общего состояния организма. Характерные изменения качественного и количественного анализа периферической крови указывают на наличие инфекции, интоксикации, развития иммунной реакции, гипоксемии и др. Регуляция функций системы крови осуществляется сложной системой биологически активных веществ, контролирующей пролиферацию, дифференцировку, распределение в сосудистом русле предшественниц гемопоэза и зрелых форменных элементов крови [6].

В таблице 1 представлены данные клинического анализа крови у беременных женщин сравниваемых групп.

Таблица 1 – Сравнительные результаты клинического анализа крови у беременных женщин группы 1, группы 2 и группы 3 ($M \pm m$)

Показатели	Группы пациенток		
	1	2	3
эритроциты, $10^{12}/л$	$4,22 \pm 0,06$	$4,02 \pm 0,10^b$	$4,30 \pm 0,06$
гемоглобин, г/л	$127,64 \pm 1,47$	$123,0 \pm 1,20^{a, b}$	$126,5 \pm 1,23$
гематокрит, %	$37,14 \pm 0,50$	$35,09 \pm 0,35^{a, b}$	$37,00 \pm 0,57$
лейкоциты, $10^9/л$	$8,80 \pm 0,28$	$7,11 \pm 0,070^{a, b}$	$7,87 \pm 0,43$
тромбоциты, $10^9/л$	$243,30 \pm 10,20$	$207,75 \pm 10,71^{a, b}$	$241,08 \pm 11,97$
лимфоциты, $10^9/л$	$2,27 \pm 0,10$	$1,84 \pm 0,20^a$	$2,15 \pm 0,14$
нейтрофилы, $10^9/л$	$5,97 \pm 0,26$	$4,77 \pm 0,38^{a, b}$	$5,27 \pm 0,34$
сегментоядерные, $10^9/л$	$5,76 \pm 0,25$	$4,41 \pm 0,05$	$5,06 \pm 0,33$
палочкоядерные, %	$3,05 \pm 0,27$	$4,25 \pm 0,32^{a, b}$	$2,58 \pm 0,33$
палочкоядерные, $10^9/л$	$0,27 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,028^b$	$0,21 \pm 0,04$
эозинофилы, $10^9/л$	$0,12 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,01$

Примечание (статистически значимые различия):

^a разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 2;

^b разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 2 и группы 3;

Как видно из представленных результатов общего анализа крови имеются достоверные различия в показателях между группами. Так, неразвивающаяся беременность характеризуется сниженным уровнем гемоглобина, гематокритной величины, количества лейкоцитов и более низким количеством тромбоцитов в сравнении с пациентками с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием беременности.

У женщин с неразвивающейся беременностью при оценке лейкоцитарной формулы отмечается сниженное абсолютное количество лимфоцитов, нейтрофилов и увеличение палочкоядерных нейтрофилов, как в процентном, так и абсолютном количестве.

Угроза прерывания беременности характеризуется эозинофилией и повышенного количества нейтрофилов за счет сегментоядерных клеток в сравнении с пациентками невынашиванием. Нейтрофилы составляют мощную антибактериальную защитную систему и участвуют в прооксидатных процессах. Эозинофилия встречается при многих заболеваниях, возможно, у беременных с угрожающим выкидышем имеется аллергическая настроенность, подтверждением чего явилось бы определение концентрации IgE.

Таким образом, клеточные элементы периферической крови являются первыми сигнальными показателями изменений общего состояния организма и подтверждением изменения качественного и количественного состава крови при различных физиологических и патологических процессах в организме. Характер патологического процесса в организме определяет преимущественно реагирование тех или иных клеточных элементов крови, включая механизмы адаптации.

При беременности происходит ряд изменений со стороны белкового и липидного обменов, системы гемостаза и др. Адаптационные изменения в течение беременности носят динамический и нарастающий характер степени дизадаптации [7]. Сравнительные результаты некоторых биохимических параметров представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительные результаты биохимического анализа крови у беременных женщин группы 1, группы 2 и группы 3 ($M \pm m$)

Показатели	Группы пациенток		
	1	2	3
Альбумин, г/л	45,69±0,45	48,06±0,42	48,34±0,40
АСЛО, МЕ/мл	92,82±0,98	72,14±18,16 ^Б	116,41±11,3 ^б
СРБ, мг/л	3,21±0,55	3,06±0,49 ^Б	5,75±0,54 ^б
АлАТ, Е/л	19,45±1,88	22,75±3,3 ^Б	28,00±2,3 ^б
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,22±0,15	1,71±0,06 ^{а, Б}	2,41±0,23
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,04±27	3,53±0,23 ^{а, Б}	2,96±0,13
магний, ммоль/л	0,86±0,025	0,80±0,02 ^{а, Б}	0,86±0,02
прогестерон, нмоль/л	159,50±13,71	108,91±18,37 ^{а, Б}	203,36±16,55
Триптофан, мкмоль/л	54,82±4,10	50,31±7,50 ^{а, Б}	68,35±5,01

Примечание (статистически значимые различия):

^а разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 2;

^б разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 3;

^в разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 2 и группы 3.

Анализируя результаты параметров биохимического исследования крови выявлено, что у женщин с угрожающим выкидышем отмечалась сниженная концентрация альбумина в сыворотке крови в сравнении с неразвивающейся беременностью и привычным невынашиванием.

Активность АлАТ, уровень С-реактивного протеина (СРБ) и антистрептолизина-О (АСЛО) были повышенными у беременных группы 3 в сравнении с группой 1 и группой 2. Полученные результаты могут указывать на наличие воспалительного процесса соматической патологии у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Нарушение показателей липидного обмена выявлено в группе женщин с неразвивающейся беременностью в результате снижения липопротеинов высокой плотности

и повышения липопротеинов низкой плотности. Следует также отметить, что в этой группе женщин уровень магния также был ниже, чем у беременных других сравниваемых групп.

Литературные источники и многие авторы указывают, что наряду с другими факторами одной из причин невынашивания беременности и репродуктивных потерь является недостаточная выработка прогестерона желтым телом и плацентой, а также снижение уровня триптофана. В первом триместре от 23 до 60 % спонтанных выкидышей происходит из-за недостаточности лютеиновой фазы [8, 9].

Роль прогестерона в сохранении беременности характеризуется множеством эффектов, одним из самых важных является иммуномодулирующий эффект, благодаря которому предотвращается конфликт между иммунной системой матери и плода, носителя не только материнских, но и отцовских антигенов [9].

Сравнительная характеристика уровня прогестерона и триптофана в сыворотке крови между группами показала, что неразвивающаяся беременность сопровождается более низким уровнем, как прогестерона, так и триптофана, чем в группе пациенток с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием. В тоже время в группе пациенток с угрожающим выкидышем концентрация триптофана была ниже, чем у пациенток с привычным невынашиванием. Таким образом, типичными лабораторными проявлениями осложненного течения беременности и репродуктивных потерь явились нарушения прогестеронового и триптофанового баланса, что следует учитывать при ведении беременных.

Прогестерон через регуляцию Т-хелперов 1 и Т-хелперов 2 приводит к уменьшению синтеза провоспалительных цитокинов и увеличению противовоспалительных, а также к снижению активности естественных Т-киллеров. В итоге воспалительно-цитотоксические процессы блокируются, и плод не отторгается. Поэтому прогестерон является также эффективным и при наличии неблагоприятных иммунных факторов [9, 10].

В показателях тестов коагулограммы (АЧТВ, ПВ, МНО, АФПК, ТВ, фибриноген) различий между группами не выявлено. Оценка агрегационной функции тромбоцитов показала, что у пациенток группы 2 максимальная агрегация (степень агрегации) тромбоцитов превышала таковую с адреналином, АДФ, арахидоновой кислотой и спонтанную агрегацию в сравнении с беременными группы 1 и группы 3 (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительные результаты показателей гемостаза у беременных женщин группы 1, группы 2 и группы 3 ($M \pm m$)

Показатели	Группы пациенток		
	1	2	3
РФМК, мг/100 мл	6,53±0,38	4,92±0,61 ^б	7,13±0,70
Адреналин, МА, %	15,75±1,55	29,58±2,37 ^{а, б}	18,03±1,85
АДФ 0,5 мкмоль/л, МА, %	37,01±1,90	43,41±3,6 ^{а, б}	37,2±1,50
Арахидоновая кислота МА, %	63,03±3,60	78,19±7,01 ^{а, б}	59,77±0,63
Спонтанная агрегация, МА, %	4,12±0,24	5,62±0,54 ^{а, б}	4,0±0,28
Количество эндотелиоцитов	13,04±1,07	17,07±1,10 ^{а, б}	14,01±1,04

Примечание (статистически значимые различия):

^а разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 2;

^б разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 2 и группы 3;

Активация тромбоцитарного звена гемостаза, по всей вероятности, связана с дисфункцией эндотелия, поскольку у пациенток группы 2 количество циркулирующих эндотелиальных клеток было повышено.

Заключение. Мозаичность изменений лабораторных показателей у беременных с осложненным течением и репродуктивными потерями показывает разнонаправ-

ленность и неоднозначность. Тем не менее, между ними имеются как определенные различия, так и однотипность результатов исследований. Все это подтверждает сложность адаптационных процессов у женщин с осложненным течением беременности ранних сроков и свидетельствует о необходимости уточнения многих патофизиологических процессов.

Литература

1. Марковская Т.В. и соавт. Факторы риска преждевременных родов // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. // Т.В. Марковская, С.И. Михалевич, В.Л. Селява, Л.Ч. Недень, С.Л. Якутовская, А.В. Мардас и др. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сб. научн. трудов, выпуск 10. 2017. – С. 75–79.
2. Казимирко Н.К., Акимова Е.Е., Завадский В.Ю., Поляков А.С., Татаренко Д.П. Иммунология физиологической беременности // «Молодой ученый», № 3 (06) березень, 2014. – с. 132–138.
3. Можейко Л.Ф., Тихоненко И.В. Роль изменений гемодинамики и гормонального баланса в развитии и диагностике ранних осложнений беременности / Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Рецепт.– 2008. – № 9. – С. 180–186.
4. Анестезия, интенсивная терапия, и реанимация в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения / Под редакцией А.В. Куликова, Е.М. Ширмана.– М.: Издательство «Медицина», 2016. – 472 с.
5. Дмитриев В.В. Практические вопросы коагулопатии / В.В. Дмитриев.– Мииск: Беларуская навука, 2017. – 278 с.
6. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Лабораторная гематология. – М. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006. – 226 с.
7. Барановская Е.И., Лосицкая О.А., Войтехович Ю.А. Преэклампсия и преждевременные роды // Е.И. Барановская, О.А. Лосицкая, Ю.А. Войтехович. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сб. научн. трудов, выпуск 10. 2017. – С. 11–14.
8. Кухарчик Ю.В. Прогнозирование невынашивания беременности в I триместре // Здоровоохранение – 2013. – № 2. – С. 50–52.
9. Резников А.Г., Занько С.Н. Утрожестан – прогестерон с доказанной безопасностью для матери // А.Г. Резников, С.Н. Занько. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа, 2017, – № 4 (7). – С. 3–11.
10. Жукова Н.П., Арестова И.М. Клинический опыт применения инъекционной формы натурального прогестерона Сустен в лечении угрозы невынашивания беременности в I триместре // «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа, № 1 (37), 2015. – С. 127–136.

PRACTICAL APPROACHES TO ESTIMATION OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN WOMEN WITH COMPLICATED PREGNANCY OF PREGNANCY AND REPRODUCTIVE LOSSES

Kurlovich I. V., Beluga M. V., Zubovskaya E. T., Yurkevich T. Yu., Mitroshenko I. V. Demidova R.N.

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

Summary. The analysis and the estimation of some laboratory parameters in pregnant women with a threatening miscarriage, undeveloped pregnancy and habitual miscarriage are given. Significant differences between groups in the leukocyte formula of peripheral blood, lipid metabolism, the content of progesterone and tryptophan in the blood serum of patients, as well as the activity of platelets were revealed. The results show a low reserve of adaptation in women with complicated pregnancy and reproductive losses.

Key words: pregnant, miscarriages, laboratory indicators.

Поступила 13.07.2018

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

Курлович И.В., Белуга М.В., Zubовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Митрошенко И.В.,
Демидова Р.Н.

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

Резюме. Статья посвящена оценке показателей клеточного и гуморального иммунитета, содержания интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями. Проанализированы результаты исследования, выявлены особенности исследуемых показателей у женщин с угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью и привычным невынашиванием.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, иммунитет, интерлейкины.

Введение. Осложненное течение беременности и репродуктивные потери являются актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии, что определяется ее социальной и медицинской значимостью [1, 2, 3]. Частота невынашивания беременности составляет 10–25 % всех беременностей, до 85 % которых приходится на долю первого триместра [4]. Исходя из современных позиций понимания взаимоотношений между матерью и эмбрионом, осложненное течение беременности в ранних сроках может привести к неблагоприятному исходу, как для плода, так и новорожденного [5, 6, 7]. В развитии осложнений течения беременности и репродуктивных потерь иммунная система матери играет существенную роль в ответе на антигены плода. В то же время для успешного течения беременности необходимо взаимодействие трофобласта и материнской иммунной системы. Причиной противоречивых мнений по отношению беременности как стабильного иммунологического состояния является недостаточное количество наблюдений, сделанных во время беременности. Предполагают, что течение беременности сопровождается тремя иммунологическими фазами, которые характеризуются различными биологическими процессами. Показано, что беременность сопровождается изменением общего состояния организма, в том числе иммунной системы, направленным на сохранение и развитие плода [8, 9, 10].

Во время физиологической беременности децидуальная оболочка содержит большое количество иммунных клеток, таких как макрофаги, натуральные киллерные клетки (NK) и регуляторные Т-клетки. По данным ряда авторов NK имеют решающее значение для инвазии трофобласта в матке. Ключевым этапом формирования специфического иммунного ответа матери является активация Т-клеток [11, 12].

Недостаточно изучены вопросы прогнозирования осложнений и исходов беременности, определение которых имеет важное практическое значение. Одной из важных задач перинатологии является выявление и устранение факторов риска у женщин, планирующих беременность. Отсутствие своевременной диагностики и лечебных мероприятий до наступления беременности приводит к повторяющимся ранним репродуктивным потерям. Комплексное обследование беременных женщин и правильная оценка клинико-лабораторных показателей способствуют своевременному выявлению факторов риска перинатальных потерь, что позволит снизить частоту осложнений и повысить эффективность пролонгирования беременности.

Цель работы: провести сравнительную характеристику клеточного и гуморального иммунитета у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями в первом триместре.

Материалы и методы исследования. Обследовано 80 беременных женщин: группа 1 – с угрожающим выкидышем (43), группа 2 – неразвивающейся беременностью (8), группа 3 – привычным невынашиванием беременности (24). Беременные женщины с умеренной рвотой (5) не включались в статистическую обработку. Возраст женщин был в пределах 20–41 год, средний возраст составил $29,98 \pm 0,65$ лет, срок гестации – от 4-х до 13 недель ($8,62 \pm 0,39$ недель) беременности.

Проведена оценка показателей клеточного звена иммунитета, гуморального иммунитета и цитокинов между группами.

Определены показатели клеточного звена иммунитета – содержание Т-лимфоцитов ($CD3^+$), хелперно-индукторной ($CD3^+CD4^+$) и супрессорно-цитотоксической ($CD3^+CD8^+$) субпопуляций Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток ($CD3^-CD56^+$), В-лимфоцитов, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), а также содержание интерлейкинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6) в сыворотке крови беременных.

Результаты исследования и обсуждение. Макрофаги секретируют более 100 биологически активных веществ, вместе с Т-лимфоцитами обеспечивают клеточный иммунитет. В таблице 1 представлены показатели клеточного звена иммунитета при сравнении которых выявлены достоверные различия между группами.

Таблица 1 – Сравнительные результаты клеточного звена иммунитета у беременных женщин группы 1, группы 2 и группы 3 ($M \pm m$)

Показатели	Группы пациенток		
	1	2	3
$CD3^+$, %	$72,4 \pm 0,77$	$76,5 \pm 1,51^{a, б}$	$72,1 \pm 1,00$
$CD3^+$, 10^9 /л	$1,3 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,09$	$1,2 \pm 0,01$
$CD4^+$, %	$43,9 \pm 0,45$	$47,1 \pm 0,57$	$42,8 \pm 0,42$
$CD4^+$, 10^9 /л	$0,9 \pm 0,05$	$0,8 \pm 0,08^a$	$0,7 \pm 0,06$
$CD8^+$, %	$25,1 \pm 0,26$	$27,3 \pm 0,98$	$26,2 \pm 0,33$
$CD8^+$, 10^9 /л	$0,4 \pm 0,03$	$0,6 \pm 0,05^{a, б}$	$0,4 \pm 0,05$
$CD4^+/CD8^+$	$2,0 \pm 0,19$	$1,3 \pm 0,14^{a, б}$	$1,7 \pm 0,70$
$CD3^-CD56^+$ %	$14,8 \pm 0,97$	$9,0 \pm 1,23^б$	$13,7 \pm 1,05$
$CD3^-CD56^+$, 10^9 /л	$0,3 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,03^{a, б}$	$0,3 \pm 0,02$

Примечание (статистически значимые различия):

^a разницa достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 2;

^б разницa достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 2 и группы 3.

Таким образом, основной и наиболее специфичный маркер Т-лимфоцитов $CD3^+$, был повышен у пациенток группы 2. Субпопуляции Т-лимфоцитов, цитотоксические $CD8^+$ и натуральные киллерные клетки ($CD3^-CD56^+$) также оказались достоверно повышенными у этих пациенток в сравнении с пациентками группы 1 и группы 3. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) в этой группе беременных был достоверно снижен. Отсюда следует, что цитотоксический эффект у матери на плод преобладает у женщин с неразвивающейся беременностью. При сравнительной характеристике показателей клеточного звена иммунитета между угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием выявлено отличие в количестве маркера Т-лимфоцитов $CD3^+$ в сторону его снижения у пациенток с привычным невынашиванием.

Повышенное количество Т-хелперов у беременных с репродуктивными потерями связано с увеличением уровня ИЛ-4 в периферической крови, который продуцируется также трофобластом, эндотелиальными клетками плода, Т-лимфоцитами [9, 10].

Проведен анализ содержания основных классов иммуноглобулинов у беременных женщин трех групп (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительные результаты гуморального звена иммунитета у беременных женщин группы 1, группы 2 и группы 3 ($M \pm m$)

Показатели	Группы пациенток		
	1	2	3
Ig A, г/л	2,2±0,13	2,1±0,33 ^{а, б}	3,1±0,07
IgM, г/л	1,3±0,11	1,9±0,32 ^{а, б}	2,1±0,17
IgG, г/л	10,4±0,48	10,3±1,10	10,2±0,60

Примечание (статистически значимые различия):

^а разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 2;

^б разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 2 и группы 3.

В таблице 2 показано, что имеются различия в состоянии формирования гуморального иммунитета у беременных с осложненным течением и репродуктивными потерями ранних сроков, которое сказывается на развитии гуморального иммунитета у плода. Так, привычное невынашивание беременности характеризуется более высоким уровнем IgA и IgM в сравнении с угрожающим выкидышем и неразвивающейся беременностью. Развитие гестации на фоне очагов хронической инфекции и физиологической иммуносупрессии, характерной для беременных, нередко приобретает осложненное течение, приводящее к неблагоприятным ее исходам.

Определенная роль в доклинической диагностике осложненного течения беременности отводится цитокинам. Избыток цитокинов у матери может вызвать синдром системного воспалительного ответа плода, вплоть до развития полиорганных нарушений [11]. Иммунный ответ организма на различные физиологические и патологические процессы в значительной степени зависит от продукции цитокинов (интерлейкинов). Цитокины контролируют децидуализацию эндометрия и функциональную активность трофобласта. Особенно велика их активность в первом триместре беременности.

В таблице 3 приведены сравнительные результаты уровня цитокинов между группами у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями.

Таблица 3 – Уровень цитокинов у беременных женщин ($M \pm m$)

Показатели	Группы пациенток		
	1	2	3
ИЛ-2, пг/мл	9,2±0,92	12,6±1,20 ^{а, б}	7,3±0,73
ИЛ-4, пг/мл	32,1±3,35	53,1±9,96 ^{а, б}	16,4±2,90
ИЛ-6, пг/мл	1,2±0,23	1,5±0,10 ^б	1,0±0,09
(ИЛ-2+ ИЛ-6) /ИЛ-4	0,3±0,02	0,3±0,12	0,5±0,04 ^б

Примечание (статистически значимые различия):

^а разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 2;

^б разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 3;

^в разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 2 и группы 3.

При анализе полученных результатов установлено, что неразвивающаяся беременность характеризуется высоким уровнем интерлейкинов, как в сравнении с угрожающим выкидышем, так и привычным невынашиванием. Ключевой функцией ИЛ-2 является усиление и поддержание цитотоксической активности субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD3^+ CD8^+$, $CD3^+ CD56^+$). Активированные Т-клетки памяти ($CD4^+$, $CD8^+$) способствуют повышенному синтезу цитокинов макрофагами [6].

В то же время привычное невынашивание сопровождается нарушением соотношения провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и ИЛ-6) к противовоспалительному ИЛ-4. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у беременных женщин

с привычным невынашиванием имеется более высокая частота воспалительных заболеваний. Одной из функций ИЛ-4 является дифференцировка и созревание CD3⁺, CD4⁺ Т-лимфоцитов, активация эндотелия, экспрессия молекул адгезии. В первые недели беременности происходит перестройка иммунной системы матери (активация иммунокомпетентных клеток на антигены плода) и формирование механизмов адаптации [12, 13]. Развитие активного иммунного ответа во многом зависит от дифференцировки Т-хелперов и должно быть сбалансировано между супрессорными и активирующими механизмами.

Как показано выше, абсолютное количество цитотоксической популяции Т-лимфоцитов у женщин с неразвивающейся беременностью было повышено. Сложно сформулировать общие правила изменений субпопуляционного состава. Нами проанализированы соотношения между показателями клеточного, гуморального иммунитета и интерлейкинами (таблица 4).

Таблица 4 – Индексы (соотношения) цитокинового статуса в сопоставлениях с показателями клеточного и гуморального иммунитета у беременных женщин группы 1, группы 2 и группы 3

Показатели	Группы пациенток		
	1	2	3
ИЛ-2 / CD4	10,7	14,6 ^В	8,5
ИЛ-4 / CD4	37,3 ^б	61,7 ^{а,В}	19,1
ИЛ-6 / CD4	1,4	1,7 ^В	1,2
ИЛ-2 / CD8	20,9	28,5 ^В	16,7
ИЛ-4 / CD8	72,9	120,6 ^В	37,3
ИЛ-6 / CD8	2,8 ^б	3,4	2,3
ИЛ-2 / NK	34,1	46,5 ^В	27,2
ИЛ-4 / NK	118,9 ^б	196,6 ^В	60,7
ИЛ-6 / NK	4,5	5,5	3,8
ИЛ-2/ Ig A	4,3 ^б	2,9	2,3
ИЛ-4 / Ig M	24,7 ^б	28,5 ^В	7,8
ИЛ-6 / Ig G	0,1	0,1	0,1

Примечание (статистически значимые различия):

^а разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 2;

^б разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 1 и группы 3;

^В разница достоверности ($p < 0,05$) между показателями группы 2 и группы 3.

При сравнении индексов соотношения интерлейкинов к CD4, CD8 и NK, оказалось, что, несмотря на увеличение показателей клеточного иммунитета у женщин группы 3, индексы соотношения в этой группе превалировали над таковыми в сопоставлении с группой 1 и группой 2.

Количество иммуноглобулинов (IgA и IgM) у беременных группы 1 и группы 2 было выше, чем в группе 3, однако по отношению к интерлейкинам их было недостаточно, особенно у женщин группы 1 (4,28 и 24,68) и группы 3 (2,85 и 28,56) в сравнении с группы 2 (2,33 и 7,80).

Таким образом, у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями имеется дисбаланс между клеточным и гуморальным звеном и интерлейкинами в обследуемых группах.

Заключение. Оценка лабораторных показателей у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями требует комплексного и дифференцированного подхода к их интерпретации. Изменение лабораторных тестов можно использовать как критерии формирования риска у пациенток по невынашиванию беременности, осложненной беременности и перинатальным потерям, что

позволит разработать оптимальную тактику ведения пациенток. Наиболее характерными лабораторными признаками для неразвивающейся беременности явилось повышение цитотоксических CD8⁺, натуральных киллерных клеток (CD3⁺CD56⁺), снижение иммунорегуляторного индекса и повышение цитокинов в сравнении аналогичных показателей у пациенток с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием. Эти показатели являются факторами риска самопроизвольного выкидыша у беременных женщин ранних сроков. Клиническое исследование клеточного профиля периферической крови, клеточного и гуморального иммунитета в комплексе с определением цитокинов позволит выявить как системные, так и локальные нарушения, происходящие в организме беременной в первом триместре, которые могут усугубляться в дальнейшем при пролонгировании беременности.

Литература

1. Стрижаков, А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности / А.Н., Стрижаков И.В. Игнатко М.: МИА, 2007. – 224 с.
2. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М Сидельникова. – Москва: «Медицина», 2011. – 176 с.
3. Кухарчик, Ю.В. Современные методы диагностики невынашивания беременности ранних сроков / Ю.В. Кухарчик, Л.В. Гутикова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4 (40). – С. 23. – 25.
4. Пересада О.А. Невынашивание беременности: диагностика, профилактика, лечение и реабилитация // Искусство медицины. – 2008. – № 7. – С. 33–52.
5. Макацария, А.Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, С.В. Акиншина // Москва, Геотар-Медиа. – 2017. – 296 с.
6. Шмагель, К.В. Иммунология беременной женщины / К.В. Шмагель, В.А. Черешнев. – М.: Медкнига, 2003. – 225 с.
7. Радзинский, В.Е. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / В.Е Радзинский, Е.Ю. Запертова, В.В. Мисник // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 24. – 29.
8. Нефедова Д.Д. Иммунологические аспекты беременности / Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А.Левкович // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 16–21.
9. Вовк, И.Б. Патогенетические звенья ранних потерь беременности / И.Б Вовк, О.В Трохимович, О.О. Ревенько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – С.8 – С.14.
10. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели / Э.К. Айламазян, О.И. Степанова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Вестник РАМН, 2013. – № 11. – С. 12–21.
11. Марковская Т.В. и соавт. Факторы риска преждевременных родов // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сб. научн. трудов, выпуск 10. 2017. – 75–79.
12. King K. Detailed analysis of peripheral blood natural killer (NK) cells in women with recurrent miscarriage / K. King, S Smith, M. Chapman, G Sacks // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. – 25. – P 52–58.
13. Ziganshina M. M. Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage / M. M. Ziganshina, L. V. Krechetova, L. V. Vanko et al. // Bull. Exp. Med. – 2013. – Vol. 154, № 3. – P. 385–387.

COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF INDICATORS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN WOMEN WITH COMPLICATED PREGNANCY OF PREGNANCY AND REPRODUCTIVE LOSSES

Kurlovich I.V., Beluga M.V., Zubovskaya E.T., Yurkevich T.Yu., Mitroshenko I.V., Demidova R.N.

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

Summary. The article is devoted to the evaluation of cellular and humoral immunity indices, the content of interleukins in women with complicated pregnancy and reproductive losses. The results of the study are analyzed. The features of the studied indicators in women with a threatening miscarriage, undeveloped pregnancy and habitual miscarriage are revealed.

Key words: pregnancy, miscarriage, immunity, interleukins.

Поступила 13.07.2018

ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ИММУННОГО МЕХАНИЗМА У ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

Курлович И.В., Вильчук К.У., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю.,
Митрошенко И.В., Демидова Р.Н.

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

Резюме. С целью уточнения нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями проведено исследование клеточного и гуморального иммунитета, содержания цитокинов и выведены соотношения (индексы) между показателями. Предложены диагностические критерии нарушений иммунного механизма у беременных женщин первого триместра.

Ключевые слова: беременные, репродуктивные потери, лабораторные исследования.

Введение. Репродуктивные потери (невынашивание беременности, самопроизвольный выкидыш, неразвивающаяся беременность, антенатальная гибель плода), по-прежнему, остаются актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии. Привычное невынашивание беременности составляет 2–5 % от всех беременностей. Самопроизвольные выкидыши происходят в 15–20 % случаев, в 15 % случаев имеет место неразвивающаяся беременность, в 5 % случаев наступают преждевременные роды [1, 2, 3]. Невынашивание беременности ранних сроков составляет от 45 до 88,6 %. Критическими сроками для самопроизвольного выкидыша в первом триместре являются 6–8 неделя и 10–12 неделя беременности [3]. Причины невынашивания беременности остаются неустановленными у каждой третьей женщины.

Цель работы: Разработать и внедрить метод диагностики нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями.

Материалы и методы исследования. Объект исследования – беременные женщины с отягощенным акушерским анамнезом (привычное невынашивание беременности), неразвивающейся беременностью, угрожающим выкидышем, рвотой беременных в первом триместре.

Для достижения поставленной цели было обследовано 80 беременных женщин (основная группа) в сроке гестации от 4 до 13 недель, из них 43 (53,8 %) женщины были с угрожающим выкидышем, 24 (30,0 %) – с привычным невынашиванием, 8 (10,0 %) с неразвивающейся беременностью, 5 (6,3 %) – с умеренной рвотой беременных. Группа сравнения состояла из 37 пациенток с физиологически протекающей беременностью в первом триместре. Средний возраст пациенток составил $30,6 \pm 0,25$ и $29,24 \pm 0,79$ лет соответственно.

При проведении исследований были использованы клинические, клинико-лабораторные и инструментальные методы. Лабораторные исследования выполнены по стандартным методикам. Оценивали общеклинические показатели крови, показатели клеточного и гуморального иммунитета, содержание цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6). Клеточный иммунитет исследовали методом проточной цитофлуориметрии. Согласно используемой панели определяли содержание Т-лимфоцитов ($CD3^+$), хелперно-индукторной ($CD3^+ CD4^+$) и супрессорно-цитотоксической ($CD3^+ CD8^+$) субпопуляций Т-лимфоцитов, естественных киллеров ($CD3^- CD56^+$). Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли иммуннорегуляторный индекс $CD4^+/CD8^+$.

Результаты исследования и обсуждение. Течение беременности во многом определяется состоянием репродуктивных органов женщины. Как показало проведенное клиническое исследование, в основной группе неотягощенный гинекологический

анамнез имели только 10 (12,5 %) женщин. У 50 (73,8 %) отмечено наличие сочетанной гинекологической патологии (от 2 до 5 заболеваний). При анализе гинекологической патологии в анамнезе обращала на себя внимание высокая частота перенесенных воспалительных заболеваний. ИППП (уреаплазмоз, урогенитальный хламидиоз), кольпит, хронический цервицит наблюдались у 31,3 % женщин. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – хронический сальпингоофорит были у 35 % пациенток.

Анализ исходов предыдущих беременностей у женщин основной группы выявил высокую частоту прерывания беременности на ранних сроках (неразвивающаяся беременность и самопроизвольный выкидыш), что свидетельствует о патологической имплантации и плацентации.

Анализ экстрагенитальной заболеваемости показал, что в структуре преобладает патология щитовидной железы (гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, субклинический гипотиреоз, послеоперационный гипотиреоз). На момент наступления беременности функция щитовидной железы находилась в состоянии компенсации (при субклинической форме патологии) или пациенты находились на заместительной тиреоидной гормональной терапии.

По результатам УЗИ в I триместре, признаки отслойки плодного яйца регистрировались у 3 (3,8 %) беременных.

По результатам общеклинического исследования крови у беременных женщин основной группы в сравнении с беременными группы сравнения наблюдалось увеличение количества фагоцитирующих клеток: нейтрофилез в сторону повышения сегментоядерных клеток ($p < 0,05$) и моноцитоз ($p < 0,05$). Моноциты наряду с Т-лимфоцитами являются активными участниками эффекторных реакций клеточного иммунитета. Количество моноцитов в периферической крови в значительной степени зависит от активности функционирования Т-лимфоцитов.

Лимфоциты представляют гетерогенную популяцию клеток, которые отличаются происхождением, функцией и локализацией в лимфоидных органах. У беременных женщин основной группы выявлена лимфоцитопения ($p < 0,05$), свидетельствующая о более значительной перестройке иммунологической реактивности организма у женщин с осложненным течением беременности.

Для нормального развития беременности необходимо иммунологическое равновесие с преобладанием Т-хелперов и снижением количества клеток с цитотоксической активностью $CD3^+CD8^+$ и натуральных киллерных клеток (NK), увеличением числа регуляторных клеток (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели клеточного иммунитета у беременных женщин основной группы и группы сравнения ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа, n=80	Группа сравнения, n=37	Достоверность различий, p
$CD3^+$, %	72,7 $\pm$ 0,63	74,2 $\pm$ 1,13	>0,05
$CD3^+$, $\times 10^9$ /л	1,3 $\pm$ 0,06	1,2 $\pm$ 0,05	>0,05
$CD4^+$, %	43,7 $\pm$ 0,93	42,4 $\pm$ 0,05	>0,05
$CD4^+$, $\times 10^9$ /л	0,8 $\pm$ 0,04	0,6 $\pm$ 0,03	<0,05
$CD8^+$, %	25,3 $\pm$ 0,71	24,5 $\pm$ 0,64	>0,05
$CD8^+$, $\times 10^9$ /л	0,4 $\pm$ 0,02	0,4 $\pm$ 0,01	<0,01
$CD4^+/CD8^+$	1,9 $\pm$ 0,09	1,8 $\pm$ 0,08	>0,05
$CD56^+$, %	14,0 $\pm$ 0,72	9,5 $\pm$ 0,71	<0,01
$CD56^+$, $\times 10^9$ /л	0,3 $\pm$ 0,02	0,2 $\pm$ 0,01	<0,01

В проведенных исследованиях и сравнительной характеристике клеточного иммунитета установлено, что у беременных женщин основной группы имеется статистически значимое повышение абсолютного количества Т-хелперов ($CD4^+$), повышение абсолютного количества цитотоксических $CD8^+$ ($p < 0,05$) и повышение натуральных киллерных клеток ($CD56^+$), ($p < 0,01$).

Физиологическая беременность у женщин сравниваемой группы протекала с нормальным балансом популяционного состава лимфоцитов.

Вследствие повышения Т-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических клеток CD8⁺ иммунореактивный индекс (ИРИ) у женщин основной группы не отличался от его величины беременных группы сравнения.

Таким образом, при невынашивании беременности наблюдается изменение популяционного состава лимфоцитов. Повышенное количество цитотоксических лимфоцитов CD8⁺ и CD56⁺ NK у матери, способствует повреждению плодного яйца и прогрессированию его отторжению.

При определении иммуноглобулинов в периферической крови отличающихся различий среди основных классов IgA, IgG и IgM не выявлено, однако имелась тенденция к увеличению содержания IgM, концентрация которых была повышенной у 13 (16,3 %) женщин основной группы. Количество В-лимфоцитов между группами также не различалось (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели гуморального иммунитета у беременных женщин основной группы и группы сравнения (M±m)

Показатели	Основная группа, n=80	Группа сравнения, n=37	Достоверность различий, p
CD19 ⁺ , %	10,3±0,38	10,2±0,73	>0,05
CD19 ⁺ , ×10 ⁹ /л	0,2±0,01	0,2±0,02	>0,05
Ig A, г/л	2,1±0,11	2,1±0,16	>0,05
Ig G, г/л	10,0±0,35	10,8±0,31	>0,05
Ig M, г/л	1,4±0,11	1,3±0,09	>0,05

Формирование иммунной системы зависит от биологической активности небольших 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.

Различные субпопуляции клеток трофобласта продуцируют цитокины: IL-1, IL-4, IL-6, IL-10 и др. Они оказывают пара- и аутокринное влияние на функциональную активность трофобласта и их взаимодействие с клетками микроокружения. Это взаимодействие лежит в основе контроля развития плаценты и поддержания иммунологической толерантности в системе «мать-плацента-плод».

Нами проведено исследование цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6) при невынашивании беременности, угрожающем выкидыше и неразвивающейся беременности (таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация интерлейкинов в сыворотке крови беременных женщин обследуемых групп (M±m)

Показатели, пг/мл	Основная группа, n=50	Группа сравнения, n=37	Достоверность различий, p
Интерлейкин – 2	8,4±1,73	2,2±0,77	<0,01
Интерлейкин – 4	32,3±2,08	18,6±0,78	<0,001
Интерлейкин – 6	1,2±0,18	0,5±0,08	<0,01

Как видно из представленных результатов исследования 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».

Известно, что ключевой функцией ИЛ-2 является усиление и поддержание цитотоксической активности субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD8^+$, $CD56^+$) [4]. Абсолютное количество цитотоксической популяции Т-лимфоцитов у беременных женщин основной группы было достоверно повышено.

Одной из функций ИЛ-4 является дифференцировка и созревание $CD3^+$ $CD4^+$ Т-лимфоцитов, активация эндотелия, экспрессия молекул адгезии [5]. Повышение количества Т-хелперов у беременных с репродуктивными потерями, связано с увеличением уровня ИЛ-4 в периферической крови, которые продуцируются также трофобластом, эндотелиальными клетками плода, Т-лимфоцитами.

Острофазный ответ организма на повреждение тканей любыми агентами обусловлен увеличением в крови ИЛ-6, который продуцируется моноцитами, фибробластами, Т- и В-клетками лимфоидной ткани. Источником ИЛ-6 являются цитотрофобласт, эндометрий, децидуальные и плацентарные макрофаги, децидуальные $CD8^+$ Т-клетки. В свою очередь, пролиферация, дифференцировка и цитотоксичность Т-клеток связана с ИЛ-6. Естественные киллерные клетки (НК-клетки) активируются в присутствии ИЛ-2 и секретируют широкий спектр хемокинов и белки-цитотоксины (перфорины и гранзимы). Повышенное количество цитотоксических $CD56^+$ лежит в основе нарушения развития плода.

Для углубленной оценки и уточнения нарушений иммунного механизма у беременных женщин с репродуктивными потерями нами проведено вычисление индексов (соотношения) концентрации иммуноглобулинов IgA, IgG, и IgM к популяциям Т-лимфоцитов, к натуральным киллерным клеткам, а также индексы содержания провоспалительных цитокинов (интерлейкин-2, интерлейкин-6) к нейтрофилам, моноцитам, к $CD56^+$ лимфоцитам и к сумме иммуноглобулинов.

Полученный индекс соотношения провоспалительного цитокина ИЛ-6 к нейтрофилам у беременных основной группы был повышен в 2,75 раз ($p < 0,01$), к моноцитам – 1,2 раз ($p < 0,05$) и к НК-клеткам – 1,3 раз ($p < 0,05$) по отношению к таковому у женщин к группы сравнения.

Данные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на повышение фагоцитирующих клеток (сегментоядерный нейтрофилез, моноцитоз и повышение НК-клеток) естественная неспецифическая (врожденная) система иммунитета у беременных женщин с осложненным течением беременности снижена. Следовательно, изменение цитокинового и клеточного профиля на периферии у женщин с осложненным течением беременности может сопровождаться локальными изменениями в системе «мать-плацента-плод».

Сравнительная оценка количества иммуноглобулинов в сопоставлении с Т-лимфоцитами ($CD4$, $CD8$ и НК клетками) показала, что у женщин с осложненным течением беременности показатели соотношения значительно ниже, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью, особенно снижен уровень IgG к $CD4$ ($p < 0,05$) к $CD8$ ($p < 0,05$) и к НК клеткам ($p < 0,05$). Эти результаты свидетельствуют о нарушении иммунного механизма и снижении гуморального иммунитета у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями.

Индекс соотношения интерлейкинов как к В-лимфоцитам, так и к показателям субпопуляций Т-лимфоцитов у женщин основной группы был достоверно выше, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью. Уровень провоспалительных цитокинов по отношению к В-лимфоцитам у женщин основной группы превышал таковой группы сравнения в 3,6 раза ($p < 0,01$), к сумме иммуноглобулинов – в 3,8 раза ($p < 0,01$). Достоверным индексом явилось соотношение суммы иммуноглобулинов к цитотоксическим $CD56^+NK$.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что под влиянием цитокинов происходит нарушение как клеточного, так и гуморального иммунитета у женщин с осложненным течением беременности. Активированные Т-клетки памяти (повы-

шенное количество CD4⁺ и CD8⁺) способствуют повышенному синтезу цитокинов макрофагами.

Индексы соотношения (ИЛ-2+ИЛ-6)/CD19⁺>15,70 и (ИЛ-2+ИЛ-6)/(Ig A+IgG+IgM)>0,186 можно использовать как диагностические критерии нарушений иммунного механизма у беременных женщин.

Выводы. Комплексный подход к исследованию показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, цитокинового баланса у беременных женщин с осложненным течением беременности позволяет оценить состояние как естественного неспецифического, так и адаптивного иммунитета и формирование материнской толерантности к плоду.

Метод диагностики нарушений иммунного механизма включает диагностические критерии, позволяющие выявить на ранних этапах нарушение иммунного статуса у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями.

Литература

1. Марковская Т.В. и соавт. Факторы риска преждевременных родов // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. // Т.В. Марковская, С.И. Михалевич, В.Л. Селява, Л.Ч. Недень, С.Л. Якутовская, А.В. Мардас и др. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сб. научн. трудов, выпуск 10. 2017. – С. 75–79.
2. Можейко Л.Ф., Тихоненко И.В. Роль изменений гемодинамики и гормонального баланса в развитии и диагностике ранних осложнений беременности / Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Рецепт. – 2008. – № 9. – С. 180–186.
3. Кухарчик Ю.В. Прогнозирование невынашивания беременности в I триместре // Здоровоохранение – 2013. – № 2. – С. 50–52.
4. Нефедова Д.Д. Иммунологические аспекты беременности / Д.Д. Нефедова, В.А. Линде, М.А.Левкович // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 4. – С. 16–21.
5. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели / Э.К. Айламазян, О.И. Степанова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Вестник РАМН, 2013. – № 11. – С. 12–21.

DIAGNOSIS OF VIOLATIONS OF THE IMMUNE MECHANISM IN WOMEN WITH COMPLICATED PREGNANCY OF PREGNANCY AND REPRODUCTIVE LOSSES

Kurlovich I. V., Vilchuk K. U., Beluga M. V., Zubovskaya E. T., Yurkevich T.Yu., Mitroshenko I. V. Demidova R.N.

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

Summary. In order to clarify the violations of the immune mechanism in women with complicated pregnancy and reproductive losses, a study was made of cellular and humoral immunity, the content of cytokines, and the ratios (indices) between the indices were derived. Diagnostic criteria for violations of the immune mechanism in pregnant women of the first trimester are proposed.

Key words: pregnant, miscarriages, laboratory indicators.

Поступила 20.07.2018

БЕРЕМЕННОСТЬ И ТРОМБОФИЛИЯ: РИСКИ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Курлович И.В., Дашкевич Э.В., Белуга М.В., Матач Е.А., Демидова Р.Н.,
Митрошенко И.В., Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Бухвальд Н.А.

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

Резюме. В настоящее время представления о патогенезе ТЭО тесно связаны с понятиями «тромбофилия» и «состояние тромботической готовности». Тромбофилия – врожденное (наследственное) или приобретенное состояние, длительно (возможно, на протяжении всей жизни) предрасполагающее к патологическому тромбообразованию. Состояние тромботической готовности – клинически оправданное понятие, которое объединяет в себе подтвержденную лабораторными методами гиперкоагуляцию или гипокоагуляцию, повышение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови, а также ряд клинических признаков предтромбоза (увеличение вязкости крови, замедление кровотока по данным дуплексного сканирования венозного кровотока, перманентные признаки органной дисфункции, тромбирование иглы при венопункции, нарушение фетоплацентарного кровотока, гипотрофия плода, нарушение сроков миграции или частичная отслойка плаценты и др.) [1].

Таким образом, клиническому проявлению тромбоза в значительной части случаев предшествует состояние, характеризующееся повышенным риском развития неконтролируемого тромбообразования.

Введение. Впервые предположения о существовании наследственных причин тромбофилии возникли ещё в 1956 году в связи с наблюдением семейных случаев тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Вскоре были установлены изменения в системе гемостаза, характерные для этого заболевания – дефициты естественных антикоагулянтов: антитромбина (АТ), протеинов С и S (ПС и PS) [1].

Учение о тромбофилиях стало стремительно развиваться в конце XX столетия, когда для поиска генетических маркёров тромбоза начали использоваться принципиально новые технологии исследования, в частности – метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Внедрение ПЦР в клиническую практику позволило значительно интенсифицировать и существенно облегчить процесс установления новых вариантов наследственной тромбофилии. Благодаря использованию современных методов молекулярной биологии уже охарактеризовано значительное число генов, являющихся маркёрами генетической предрасположенности к тромбозу [2]. Кроме того, существует множество приобретенных факторов риска, которые могут носить временный и/или постоянный характер. Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск развития венозных тромбозов увеличивается в 5–6 раз [3].

Фактически, для физиологической беременности характерны все признаки триады Вирхова. В течение беременности наблюдается прогрессивное увеличение содержания прокоагулянтных факторов (VIII, VII, V, X, XII, VII, фибриногена), снижение активности антикоагулянтной системы за счет развития резистентности к активированному протеину С и снижения уровня протеина S на 40 %. Торможение фибринолиза при беременности связано с продукцией плацентой ингибитора активатора плазминогена 2 типа (PAI-2), а также с трехкратным увеличением его экспрессии на эндотелии. Состояние гипофибринолиза усугубляется вследствие повышения уровня антиплазмина и ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (TAFI).

Однако скрининг на наличие наследственных дефектов в системе гемостаза является неоправданным с медицинской и экономической точки зрения.

Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности у пациенток с различными мутациями в генах гемостаза представлен в таблице 1 (согласно Green-top Guideline No. 37a April 2015 «Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium»).

Таблица 1 – Риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности у пациенток с различными мутациями в генах гемостаза

Мутации в генах гемостаза	Распространенность в общей популяции (проценты)	Риск ВТЭО во время беременности (у пациенток без предшествующей истории ВТЭО)	Риск ВТЭО во время беременности (у пациенток с предшествующей историей ВТЭО)	Процент среди всех ВТЭО во время беременности
Фактор V Лейден гетерозигота	1–15	0,5–1,2	10	40
Фактор V Лейден гомозигота	Менее 1	4	17	2
Мутация в гене протромбина гетерозиготная	2–5	Менее 0,5	Больше 10	17
Мутация в гене протромбина гомозиготная	Менее 1	2–4	Более 17	0,5
Сочетание гетерозиготных мутаций в гене протромбина и в гене фактора V Лейден	Менее 1	4–5	Более 20	1–3
Дефицит антитромбина III	0,02	3–7	40	1
Дефицит протеина C	0,2–0,4	0,1–0,8	4–17	14
Дефицит протеина S	0,03–0,13	0,1	0–22	3

Как видно из таблицы 1, распространенность генетических мутаций в популяции не высока, к тому же, реализация тромбогенного потенциала происходит далеко не во всех случаях [4].

Влияние имеющегося полиморфизма генов приводит к реализации предрасположенности в виде венозных тромбоэмболических осложнений. Поэтому вопросы оценки факторов риска и необходимости тромбопрофилактики и терапии венозных тромбоэмболических осложнений имеют важное значение, поскольку определяют качество жизни [5].

Исследования, позволяющие выявить наличие тромбофилии, далеко не всегда широко доступны в связи с их относительно высокой стоимостью, поэтому для проведения данных тестов необходимы четкие показания.

Показаниями к диагностике наследственных тромбофилий являются:

- венозные тромбоэмболические осложнения в анамнезе или при настоящей беременности, а также венозные тромбоэмболические осложнения у родственников первой линии родства в возрасте до 50 лет;
- тяжелая степень фетоплацентарной недостаточности (в анамнезе и при настоящей беременности) при исключении других причин указанного состояния;
- привычное невынашивание (2 и более самопроизвольных выкидыша или неразвивающиеся беременности в сроке 10 недель и более) при исключении других причин указанного состояния;
- преэклампсия тяжелой степени, HELLP-синдром (в анамнезе или при настоящей беременности);

- антенатальная гибель плода (в анамнезе или при настоящей беременности) при исключении других причин данного состояния;
- состояние тромботической готовности без подтвержденной причины.

Диагноз наследственной тромбофилии следует выставить пациентам при наличии у них тромбогенных мутаций (высокого или низкого риска) и/или дефицита естественных антикоагулянтов (антитромбин III, протеины C и S) в сочетании с состоянием тромботической готовности и/или факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений (неблагоприятная наследственность, особенно у родственников первой линии, хирургические операции или травмы с длительной иммобилизацией, возраст старше 35 лет, курение, высокий паритет родов, акушерские осложнения, соматическая патология и др.) [6].

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) по профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений при беременности выделил следующие факторы риска развития венозных тромбоэмболий при беременности:

- индекс массы тела больше 30,
- возраст старше 35 лет,
- паритет родов 3 и более,
- клинически значимый варикоз,
- текущая преэклампсия,
- многоплодная беременность,
- длительный период режима bed-rest,
- многоплодная беременность,
- чрезмерная рвота беременных,
- экстракорпоральное оплодотворение,
- сопутствующая тяжелая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, артериальная гипертензия),
- курение,
- синдром гиперстимуляции яичников,
- системная инфекция.

В родах и послеродовом периоде такими факторами являются:

- оперативное родоразрешение (вакуум-экстракция плода, наложение акушерских щипцов),
- мертворождение,
- длительные роды,
- кесарево сечение,
- преждевременные роды,
- кровотечение свыше 1 литра и/или гемотрансфузия.

Все пациентки с наследственными тромбофилиями должны пройти индивидуализированную оценку риска, которая может корректировать лечебные решения касательно профилактики венозной тромбоэмболии.

Материалы и методы исследования. За период 1 полугодия 2017 года на базе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» проведено проспективное наблюдение за 30 беременными женщинами, роженицами и родильницами, которым был выставлен диагноз наследственная тромбофилия на основании наличия протромбогенных мутаций, дефицита естественных антикоагулянтов, наличия «состояния тромботической готовности». Помимо этого, оценивалось наличие дополнительных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст обследованных составил $31,3 \pm 4,16$ года. Среди пациенток наследственные тромбофилии высокого риска (дефицит АТ-III) диагностированы в 4 (13,3 %) случаях, причем в 2-х из них имело место сочетание с дефицитом PS. В 26 (86,7 %) случаях имела место наследственная

тромбофилия низкого тромбогенного риска: 8 (26,7 %) – мутация в гене протромбина (в 2-х случаях в сочетании с гомозиготной мутацией в гене MTHFR), 15 (50,0 %) – гетерозиготная мутация Лейдена (в 2-х случаях в сочетании с гомозиготной мутацией в гене MTHFR), в 2-х случаях (6,7 %) имел место изолированный дефицит протеина S, в 1-м случае (3,3 %) – протеина C. Среди пациенток одна была первобеременной, 29 (96,7 %) – повторнобеременные. Первородящими были 17 (56,7 %) пациенток, у 13 (43,3 %) предстояли повторные роды. Акушерский анамнез у 3 (10,0 %) пациенток отягощен антенатальной гибелью плода.

Гинекологическая патология (синдром поликистозных яичников, эрозия шейки матки, миома матки, инфекции, передающиеся половым путем, хронический аднексит, эндометриоз, цервицит, полип цервикального канала, кольпит, бесплодие) отмечена в 90,0 % (27) случаев. Сопутствующая тяжелая экстрагенитальная патология (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая патология) диагностирована у 3 (10,0 %) пациенток. Варикозное расширение вен нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность имели место в 7 (23,3 %). Тромбоз в анамнезе имели 3 (10,0 %) пациентки. Отягощенный семейный анамнез (родственники первой линии) по тромбоэмболическим осложнениям был у 2 (6,7 %) беременных. Анализ состояния пациенток обследованных групп показывает наличие акушерской и/или экстрагенитальной патологии у 100 % беременных.

Очаги хронической инфекции (хронический тонзиллит, фарингит, герпетическая инфекция, бессимптомная бактериурия, кольпит, уреаплазмоз, хронический аднексит) отмечены у 23 (76,7 %) беременных женщин.

Во время течения настоящей беременности такие осложнения, как угрожающий выкидыш диагностирован у 18 (60,0 %) пациенток, угрожающие преждевременные роды – у 23 (76,7 %) пациенток. Диагноз хронической фетоплацентарной недостаточности выставлен в 3 (10,0 %) случаях, гестоз – в 2 (6,7 %) случаях. Тромбоз глубоких вен левой нижней конечности диагностирован у 1 пациентки с дефицитом антитромбина-III в сроке беременности 8–9 нед. Среднее значение продолжительности гестации составило 268 ± 16 дней.

Путем операции кесарево сечение были родоразрешены 14 (46,7 %) беременных женщин. Показаниями для родоразрешения путем операции кесарево сечение у пациенток являлись следующие: оперированная матка, неполноценность рубца на матке, хроническая фетоплацентарная недостаточность, смешанное ягодичное предлежание плода, тройня и гестоз тяжелой степени, первичная слабость родовой деятельности, острая внутриматочная гипоксия плода. В одном случае имело место прерывание беременности в сроке до 12 нед. по медицинским показаниям у пациентки с дефицитом антитромбина-III. 15 (50,0 %) пациенток родоразрешены через естественные родовые пути. Средняя кровопотеря при родоразрешении через естественные родовые пути составила $240,4 \pm 54,12$ мл, при оперативном родоразрешении – $628,6 \pm 82,54$ мл, что не выходит за рамки физиологических показателей.

Послеродовый период у 27 (90 %) пациенток протекал без осложнений, у 2-х пациенток осложнился субинволюцией матки, в одном случае – гематометрой.

Венозных тромбоэмболических осложнений в послеродовом/послеоперационном периоде не отмечено.

От матерей с наследственной тромбофилией был рожден 31 ребенок. Средняя масса при рождении составила $3134 \pm 888,2$ г, оценка по шкале Апгар на 1-й минуте $7,8 \pm 0,61$, на 5-й (без учета детей на искусственной вентиляции легких) – $8,4 \pm 0,50$. Проведение искусственной вентиляции легких потребовалось 4-м детям ввиду недоношенности. В раннем неонатальном периоде здоровыми были 21 (67,7 %) новорожденных. На второй этап выхаживания переведены 10 (32,3 %) новорожденных с диагнозами респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, недоношенность, внутриутробная инфекция, внутриматочная гипоксия.

С ранних сроков беременности все пациентки с целью профилактики тромбоэмболических осложнений получали низкомолекулярные гепарины (дальтепарин натрия) в профилактической или промежуточной дозе в зависимости от массы тела. Оценка эффективности проводилась на основании показателей коагулограммы, Д-димеров, агрегатограммы, наличия таких осложнений беременности как гестоз, хронической фетоплацентарной недостаточности (по данным кардиотокограммы, ультразвукового исследования, доплерометрии). Оценка риска развития тромбоэмболических осложнений проводилась индивидуально каждой пациентке при изменении клинической ситуации. Корректировка дозы в сторону повышения потребовалась у 2-х пациенток в связи с наличием состояния тромбофобической готовности и увеличением числа факторов риска развития тромбоэмболических осложнений. Снижение дозы в течение беременности проведено в 1 случае у пациентки с нормализацией активности естественных антикоагулянтов. 1 пациентка получала дальтепарин в дозе 10000 МЕ в сутки в связи с тромбозом глубоких вен левой нижней конечности на фоне дефицита антитромбина-III. В послеродовом периоде 27 (90 %) получали терапию низкомолекулярными гепаринами, из них 22 – надропарин в дозе 0,3 мл 2850 МЕ, 1 пациентка – дальтепарин в дозе 2500 МЕ, 3 пациентки – дальтепарин в дозе 5000 МЕ, 1 пациентка получала дальтепарин в дозе 10000 МЕ в сутки после прерывания беременности. 3 пациентки в послеродовом периоде наблюдались без терапии низкомолекулярными гепаринами.

При наличии гомозиготных мутаций в гене MTHFR все пациентки получали дополнительно фолиевую кислоту в дозировке 4 мг в сутки.

Заключение. Таким образом, следует отметить, что беременным женщинам с носительством тромбогенных мутаций необходимо проведение медицинской профилактики тромбоэмболических осложнений. На выбор метода профилактики тромбоэмболических осложнений влияют степень тромбогенного риска выявленного полиморфизма генов, дополнительные факторы риска (возраст старше 35 лет, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии и др.). Ведение беременности у таких женщин также требует применения современных лабораторных методов контроля гемостаза и антикоагулянтной терапии – динамика маркеров внутрисосудистого свертывания, тромбоэластография, агрегатометрия. Индивидуальный дифференцированный подход к тромбопрофилактике у пациенток с носительством тромбогенных мутаций позволяет избежать тромбоэмболических осложнений и репродуктивных потерь.

Изучение проблемы тромбофилии активно продолжается. Большое число исследований посвящены влиянию тромбофилии на течение беременности. Это указывает на актуальность проблемы. Дальнейшие исследования в данном направлении позволят избежать множества осложнений в акушерстве и гинекологии.

Тем не менее, все же существует множество нерешенных вопросов. Во-первых, нельзя отвергать тот факт, что женщины с неблагоприятными исходами беременности и тромбоэмболическими осложнениями во время беременности потенциально могут быть носительницами генов тромбофилии. Однако, какие именно тромбофилии причастны к тем или иным осложнениям, остается неясным.

Во-вторых, неизвестен вклад гемостаза плода в свертывающую систему матери. И, наконец, в-третьих, во многих исследованиях в критериях включения не учтена сопутствующая патология: гинекологические нарушения, наследственность, гормональный статус.

Литература:

1. Момот А.П. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. «Проблема тромбофилии в клинической практике» – 2015. – № 2(1). – С. 36–48.
2. Блинов М.Н., Каргин В.Д., Папаян Л.П., Капустин С.И., Салтыкова Н.Б., Дрижун Ю.С. Молекулярные основы предрасположенности к венозному тромбоэмболизму: роль «ген-генных взаимодействий». Тромбоз гемостаз и реология, 2008. – № 3. – С. 24–31.
3. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy // Thromb. Res. 2004. 114. (5–6): 409–14.

4. Alfrevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systemic review. Eur J Obstet Gynecol. 2002;101(1): 6–14.
5. «Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе». Макацария А.Д. Сибирский научный медицинский журнал, том 33. – № 6 – С. 99–108.
6. Курлович И.В., Можейко Л.Ф. «Наследственные тромбофилии и беременность: диагностика и тромбопрофилактика» // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в Беларуси, 2018. – № 5. – С. 3–7.

PREGNANCY AND THROMBOPHILIA: RISKS OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

Kurlovich I.V., Daschkevich E.V., Beluga M.V., Matach E.A., Demidova R.N., Mitroshenko I.V., Zubovskaya E.T., Yurkevich T.Y., Buchvald N.A.

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

Minsk, Republic of Belarus

*Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Currently, the concept of the pathogenesis of TEO is closely related to the concepts of "thrombophilia" and "state of thrombotic readiness". Thrombophilia is a congenital (inherited) or acquired condition, long-term (possibly throughout life) predisposing to pathological thrombus formation. The state of thrombotic readiness is a clinically justified concept that combines laboratory-confirmed hypercoagulation or hypocoagulation, increased level of markers of intravascular coagulation, and a number of clinical signs of prethrombosis (increased blood viscosity, slowed blood flow from duplex scanning of venous blood flow, permanent signs of organ dysfunction, thrombosis of the needle with venipuncture, violation of fetoplacental blood flow, fetal hypotrophy, violation Rokoff migration or partial detachment of the placenta, etc.).

Thus, the clinical manifestation of thrombosis in a significant part of cases is preceded by a condition characterized by an increased risk of developing uncontrolled thrombosis.

Поступила 06.08.2018

ЗДОРОВЬЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Кухарчик Ю.В.¹, Гутикова Л.В.¹, Русина А.В.², Колесникова Т.А.²

¹*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

²*УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Резюме. Объект исследования: доношенные новорожденные, рожденные с применением репродуктивных технологий (ВРТ) (n=57) и от спонтанной беременности (n=82). Дети, рожденные с применением ВРТ, значительно чаще имели во время беременности внутриутробную гипоксию плода, при рождении перинатальное поражение центральной нервной системы, синдром дыхательных расстройств.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, спонтанная беременность, здоровье новорожденных.

Введение. Бесплодный брак – важная социально-экономическая проблема, которая заслуживает внимания медиков, экономистов, социологов, политиков. Число бесплодных браков, по данным разных авторов, составляет от 10 до 20 %. При частоте бесплодия 15 % и более возникают социально-демографические проблемы государственного масштаба. Решение вопроса бесплодного брака является важным

резервом улучшения демографической ситуации [3–6].

Кроме того, после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) отмечается повышение частоты многоплодия, досрочного прерывания беременности, врожденной патологии, что может отрицательно сказаться на состоянии плода и новорожденного [1, 4, 5].

Изучение состояния здоровья детей, родившихся в результате ВРТ, носит противоречивый характер. Одни авторы утверждают, что показатели здоровья детей, родившихся от матерей с бесплодием, значительно отличаются от общепопуляционных [1, 5, 6]. Другие исследователи считают, что физическое развитие не отличается от такового у младенцев, зачатых естественным способом [2, 3, 4]. По мнению ряда специалистов, наиболее частой патологией у детей, рожденных от матерей с бесплодием, являются генетические нарушения, врожденные аномалии развития, недоношенность, отставание в дальнейшем развитии [1, 6].

Известно, что по статистике в развитых индустриальных странах рождается от 2 до 4 % детей после ВРТ, поэтому эти технологии из чего-то «редкого и эксклюзивного» стали рутинным и доступным методом лечения бесплодия. Однако, когда пара принимает решение о лечении бесплодия с использованием методов ВРТ, как правило, возникает 2 основных вопроса: насколько такое лечение безопасно для здоровья женщины, и будет ли здоров малыш [1, 2, 4]. Вопрос, связанный со здоровьем ребенка, зачастую бывает самым главным и стоит по значимости на первом месте.

Цель работы: Определить основные показатели здоровья у доношенных новорожденных, рожденных с применением ВРТ и от спонтанной беременности.

Материалы и методы исследования. На основании письменного информированного согласия женщин на участие в исследовании нами обследованы доношенные новорожденные, рожденные с применением ВРТ (первая группа, $n=57$) и от спонтанной беременности (вторая группа, $n=82$). Критерии включения в первую группу: доношенные новорожденные, рожденные с применением ВРТ. Критерии исключения из первой группы: доношенные новорожденные от спонтанно наступившей беременности, недоношенные новорожденные. Критерии включения во вторую группу: доношенные новорожденные от спонтанно наступившей беременности. Критерии исключения из второй группы: недоношенные новорожденные, доношенные новорожденные, рожденные с применением ВРТ. Исследование проводилось на базе УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», г. Гродно.

Женщины обеих групп, в зависимости от пола новорожденных, поделены на подгруппы: 1А – 27 девочек и 1В – 30 мальчиков, рожденных с применением ВРТ; 2А – 38 девочек и 2В – 44 мальчика от спонтанной беременности.

Основные критерии состояния здоровья новорожденных – антропометрические показатели, соматическое здоровье, строение наружных половых органов.

Общеклиническое обследование новорожденных проводилось врачом-неонатологом.

Для статистического анализа данных использован пакет прикладных программ Microsoft Office Excel и StatSoft Statistica 6.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для представления качественных признаков использовали относительные показатели – «%». Количественные данные, в случае распределения величин, отличного от нормального, представлены: медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам проводилось с помощью критерия Mann-Whitney U-test. Для оценки различий относительных величин использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2). Различия частот считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В ходе исследования установлено, что показаниями к проведению ВРТ было трубно-перитонеальное бесплодие у 59,6 %, эндокринное – у 3,5 % женщин, мужской фактор бесплодия – у 21,1 %, смешанное –

у 12,3 % обследованных. Новорожденные, зачатые после применения ВРТ, появились на свет с помощью ЭКО у 70,2 % женщин, ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов в яйцеклетку – в 21,1 %, искусственной инсеминации – у 3,5 %.

Следует отметить, что родители девочек, рожденных с применением ВРТ, были старше по возрасту: средний возраст матерей – $31,2 \pm 1,73$ года против $27,6 \pm 1,36$ года ($p < 0,05$); отцов – $33,5 \pm 1,91$ года против $30,8 \pm 1,54$ года ($p < 0,01$). Матери новорожденных девочек, рожденных с применением ВРТ, чаще имели гинекологические заболевания – 77,8 % против 26,3 % ($p < 0,01$); соматическую патологию – 85,2 % против 23,7 % ($p < 0,01$). В первой группе осложненное течение беременности было зарегистрировано у 100 % обследованных женщин против 89,5 % ($p = 0,036$). В этой же группе пациентов осложненное течение родов отмечено у 96,3 % против 0 % ($p < 0,000$). Родоразрешены путем операции кесарева сечения 81,5 % женщин 1А группы против 0 % ($p < 0,000$). Среди пациентов, родивших мальчиков отмечено, что эти женщины были старше по возрасту. Так средний возраст матерей – $32,62 \pm 1,34$ года против $26,64 \pm 1,82$ года ($p < 0,05$); отцов – $35,52 \pm 1,62$ года против $31,46 \pm 1,76$ года ($p < 0,01$). Матери мальчиков, рожденных с применением ВРТ, чаще имели гинекологические заболевания – 66,7 % против 25 % ($p < 0,01$); соматическую патологию – 63,3 % против 22,7 % ($p < 0,01$). Течение беременности было осложненным у 96,7 % против 81,8 % ($p < 0,05$). Осложненное течение родов – 93,3 % против 0 % ($p < 0,01$). Кесарево сечение – 90 % против 0 % ($p < 0,01$).

На основании оценки функциональных параметров по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни было проанализировано клиническое состояние детей при рождении. Так, на первой минуте на 7 баллов и выше оценено 66,7 % детей, рожденных матерями с излеченным бесплодием, что было в 1,5 раза меньше, чем во второй группе (98,8 %, $p < 0,05$). Следовательно, каждый 3–4-й ребенок основной группы получил оценку 4–6 баллов и каждый десятый – 3 и менее баллов. Во второй группе состояние новорожденных было значительно лучше, и с оценкой 6 баллов родилось только 2,4 % детей.

Наибольшее количество новорожденных с оценкой по шкале Апгар 7 и более баллов было у пациенток после оперативного лечения бесплодия (87,7 %), меньше их было после консервативного лечения (65 %, $p < 0,05$) и еще меньше – после ВРТ (36,8 %, $p < 0,05$), соответственно количество новорожденных с оценками 4–6 и 3 и менее балла наибольшим было после ВРТ (43,9 % и 19,3 %), а достоверно меньшим – после консервативного (24,6 % и 10,5 %) и оперативного лечения (10,5 % и 3,5 %).

Результаты оценки по шкале Апгар на пятой минуте были выше. При сравнении их в зависимости от методов лечения бесплодия отмечена тенденция, аналогичная таковой на первой минуте. Основным критерием благоприятного завершения родов является удовлетворительное состояние новорожденного, которое при бесплодии у матери регистрировалось значительно реже, чем у детей, рожденных женщинами с ненарушенной репродуктивной функцией.

В ходе исследования проведен анализ антропометрических показателей, состояния здоровья и строения наружных половых органов доношенных новорожденных девочек и мальчиков, рожденных с применением ВРТ и от спонтанной беременности.

Так, доношенные новорожденные девочки, рожденные с применением ВРТ, имели достоверно более низкие антропометрические показатели (массы тела, роста, окружности грудной клетки) при рождении в сравнении с доношенными девочками от спонтанной беременности.

Установлено, что среди заболеваний у доношенных девочек, рожденных с применением ВРТ, чаще, чем у девочек, рожденных от спонтанной беременности, встречались внутриутробная гипоксия, перинатальное поражение центральной нервной системы, синдром дыхательных расстройств, внутриутробное инфицирование. Проведенный анализ показал, что все доношенные новорожденные девочки имели

правильное строение половых органов независимо от метода зачатия.

Следует отметить, что доношенные мальчики, рожденные с применением ВРТ, также, как и девочки, имели достоверно более низкие антропометрические показатели (массы тела, роста, окружности головы и грудной клетки) при рождении в сравнении с доношенными мальчиками от спонтанной беременности.

На основании полученных нами данных установлено, что у 63,3 % доношенных мальчиков, рожденных с применением ВРТ, выявлены заболевания. Во 2В группе мальчиков от спонтанной беременности 84,1 % были здоровыми.

Среди заболеваний у доношенных мальчиков, рожденных с применением ВРТ, чаще, чем у мальчиков, рожденных от спонтанной беременности, встречались перинатальная внутриутробная гипоксия, поражение центральной нервной системы, аспирационный синдром, синдром дыхательных расстройств.

Один доношенный новорожденный мальчик из 1В группы имел отклонение в строении половых органов в виде крипторхизма. Все доношенные новорожденные 2В группы имели правильное строение половых органов.

Заключение. Дети, рожденные с применением ВРТ, значимо чаще имели внутриутробную гипоксию плода, при рождении перинатальное поражение центральной нервной системы, синдром дыхательных расстройств. Несмотря на выявленную тенденцию в ухудшении физического развития доношенных новорожденных как девочек, так и мальчиков, рожденных с применением ВРТ, их антропометрические показатели не имели отличий между собой.

Полученные результаты о состоянии детей от матерей после излеченного бесплодия указывают на необходимость улучшения наблюдения и усовершенствования комплекса мероприятий по ведению данной категории беременных, плодов и новорожденных.

Литература

1. Боброва, Л.В. Анализ неврологической патологии у детей, родившихся в результате процедуры экстракорпорального оплодотворения в г. Красноярске в период с 2005 по 2009 гг. / Л.В. Боброва, О.А. Панферова, А.В. Андрианов // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск : Версо, 2011. – С. 10–13.
2. Здоровье детей, рожденных после ЭКО / Г.М. Савельева [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2010. – № 5. – С. 49–54.
3. A meta-analysis of the impact of IVF and ICSI on major malformations after adjusting for the effect of subfertility / A.A.Rimm [et al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2011. – № 28 (8). – P.699–705.
4. Barnhart, K.T. Assisted reproductive technologies and perinatal morbidity: interrogating the association / K.T. Barnhart// Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 99. – N 2. – P. 299–302.
5. Hyrapetian, M. Health and disease in children born after assistive reproductive therapies (ART) / M. Hyrapetian, E.M. Loucaides, A.G. Sutcliffe // J. Reprod. Immunol. – 2014. – Vol. 106. – P. 21–26.
6. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study / J.Fedder [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – № 28(1). – P. 230–240.

THE HEALTH OF NEWBORN AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Kukharchyk Y.V.¹, Gutikova L.V.¹, Rusina A.V.², Kolesnikova T. A.²

¹*Grodno State Medical University
Grodno, Republic of Belarus*

²*Grodno Regional Clinical Perinatal Center
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. Worldwide, there is an increase in the number of children born after the use of assisted reproductive technologies (ART). The aim of the work is to determine the main health indicators in term infants born with ART and spontaneous pregnancy. Object of the

study: full-term newborns born with ART (n=57) and spontaneous pregnancy (n=82). Methods of research: clinical, instrumental, statistical. Children born with ART were significantly more likely to have intrauterine fetal hypoxia during pregnancy, perinatal central nervous system damage, respiratory distress syndrome at birth. Despite the revealed tendency in the deterioration in the physical development of full-term newborns, both girls and boys born with ART, their anthropometric indicators were not odious.

Key words: assisted reproductive technologies, spontaneous pregnancy, neonatal health.

Поступила 26.07.2018

ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА: ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА

Милош Т.С., Гуляй И.Э.

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

Резюме. На базе учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» у 25 женщин с тотальной овариэктомией исследованы прооксидантно-антиоксидантный баланс и синтез оксида азота до лечения и через 6 месяцев оптимизирующей терапии с приемом льняного масла. В результате у прооперированных пациенток выявлено увеличение активности перекисного окисления липидов в плазме крови: концентрации диеновых конъюгатов в 5,5 ($p<0,001$) раз, триеновых конъюгатов – в 2,4 раза ($p<0,05$) и снижением содержания α -токоферола в 1,2 ($p<0,05$) раза, наряду с уменьшением содержания нитритов и нитратов [NO_x] до 1,75 (1,44; 1,95) $\mu\text{M}/\text{л}$ ($p<0,05$) по сравнению с NO_x в контрольной группе 4,18 (3,4; 4,9) $\mu\text{M}/\text{л}$. Использование льняного масла участницами с удаленными яичниками снизило уровень диеновых конъюгатов на 43 % ($p<0,05$), триеновых конъюгатов – на 46 % ($p<0,05$), малонового диальдегида – на 48 % ($p<0,05$) наряду с увеличением на 15 % ($p<0,05$) концентрации NO_x в плазме крови.

Ключевые слова: овариэктомия, прооксидантно-антиоксидантный баланс, оксида азота.

Введение. Известно, что хирургическая менопауза (ХМ) приводит к более тяжелым климактерическим расстройствам у женщин в сравнении с естественной. Тотальная овариэктомия (ТО), проведенная до 55 лет повышает смертность пациенток к 80 годам на 8,58 %, а до 59 лет – на 3,92 % [1].

Считается, что патогенез постовариэктомического синдрома сложный, до конца не изучен, играет роль дисбаланс и цитотоксическое влияние свободных радикалов из-за повреждения тканей избыточно образующимися продуктами оксидативных реакций [2]. После ТО из-за недостатка половых гормонов страдает эндотелий сосудов, играя лидирующую роль в патогенезе артериальной гипертензии, вследствие эндотелийзависимых и эндотелийнезависимых механизмов вазодилатационного действия эстрогенов. Установлено, что рост числа инфарктов миокарда и инсультов, наблюдающихся в это время у женщин, сопряжен с дисфункцией эндотелия [3], приводя к возникновению застойной сердечной и хронической почечной недостаточности.

Для корригирования прооксидантно-антиоксидантного статуса и синтеза оксида азота потенциально значимым было выбрано льняное масло (ЛМ). Оно принадлежит к числу незаменимых факторов питания, в составе которого представлена омега 3-полиненасыщенная жирная кислота, обладающая гиполипидемическим, гипо-

коагуляционным, антиагрегантным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и противоопухолевым эффектами. В литературе имеются единичные указания на их возможное антиоксидантное действие [4].

Цель работы: улучшить антиоксидантную защиту и продукцию оксида азота женщин в условиях хирургической менопаузы путем использования льняного масла.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 25 женщин с тотальной овариэктомией изолированно либо в сочетании с гистерэктомией в течение 6 месяцев после операции на базе учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Контрольную группу составили 14 неоперированных пациенток (средний возраст $45,3 \pm 1,3$ года) с сохранившимся регулярным менструальным циклом.

Критерии включения: возраст 47,0 (1,4; 2,3) лет ($p > 0,05$), хирургическое наступление менопаузы > 6 месяцев, наличие информированного согласия пациенток. Критерии исключения из исследования: наличие злокачественных новообразований. Состояние женщин оценивалось до лечения и через 6 месяцев оптимизирующей терапии с приемом ЛМ по 1 десертной ложке 2 раза в день.

Прооксидантно-антиоксидантное состояние изучали по концентрации в плазме крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновые конъюгаты (ДК), триеновые конъюгаты (ТК) определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре «СФ-46», Россия [5], уровень оснований Шиффа (ОШ) – спектрофлуориметрическим методом по интенсивности флуоресценции хлороформного экстракта [6], малоновый диальдегид (МДА) – на основании концентрации его комплексов с тиобарбитуровой кислотой на спектрофотометре «СФ-46», Россия [7]. Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по концентрации церулоплазмينا по методу Равина, который базируется на окислении р-фенилендиамина [8], изучали по уровню α -токоферола (α -Т) и ретинола, используя способность их соединений флуоресцировать в гексановой среде на спектрофлуориметре «F-4010» фирмы «Hitachi» (Япония) [9].

В венозной крови исследовали концентрацию нитритов и нитратов (NO_x) как стабильных метаболитов оксида азота. Определение NO_x осуществляли фотометрически на КФК-3 при $\lambda = 540$ нм по общепринятому методу с использованием кадмия и реактива Грисса [10]. Суммарную концентрацию нитритов выражали для плазмы крови ($\mu\text{M}/\text{л}$), используя коэффициент молярной экстинкции для нитритов, равный $36,900 \text{ моль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6.0». 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. Возраст прооперированных женщин составил 49,0 (0,8; 1,4) лет. Среди них экстирпация матки с придатками составила 52 % (95 % ДИ 31,3–72,2) случая, надвлагалищная ампутация матки с придатками – у 24 % (95 % ДИ 9,4–45,1) женщин, ТО – у 14 % (95 % ДИ 4,6–36,1) участниц.

Установлено увеличение активности ПОЛ в плазме крови (таблица 1): концентрации ДК в 5,5 ($p < 0,001$) раз, ТК – в 2,4 раза ($p < 0,05$) и тенденция к увеличению МДА ($p > 0,05$), концентрации ОШ ($p > 0,05$). Наряду с этим, у пациенток в условиях ХМ установлено снижение в плазме крови уровня показателя АОЗ – содержания α -токоферола – в 1,2 ($p < 0,05$) раза, отмечена тенденция к снижению уровня церулоплазмينا и ретинола ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Содержание диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов, оснований Шиффа, малонового диальдегида, церулоплазмينا, ретинола и α -токоферола в плазме крови женщин с тотальной овариэктомией (ТО) и применения льняного масла (ЛМ), Ме (25-й; 75-й процентиля)

Показатели	Единицы	Группы женщин		
		Контроль (n=14)	ТО (n=25)	ЛМ (n=25)
Диеновые конъюгаты	ЕД/мл	1,1 (0,8; 1,4)	6,1 (3,3; 8,1)**	2,6 (1,6;3,3) #
Триеновые конъюгаты	ЕД/мл	0,35 (0,25; 0,49)	0,84 (0,48; 1,2)*	0,39 (0,23;0,49) #
Основания Шиффа	ЕД/мл	0,28 (0,22;0,33)	0,3 (0,08;0,44)	0,14 (0,09;0,24)
Малоновый диальдегид	мкмоль/л	2,5 (2,0; 3,8)	4,4 (2,4; 5,0)	2,1 (1,6; 2,5) #
Церулоплазмин	мг/мл	127,8 (114,6;148,8)	123,4 (114;147,6)	125,6 (114,9;146,8)
Ретинол	мкмоль/л	1,0 (0,9; 1,2)	0,9 (0,8; 1,3)	1,1 (1,0; 1,3)
α -токоферол	мкмоль/л	18,5 (16,8; 21,9)	15,0 (10,6; 16,4)*	15,2 (13,9; 16,9)

Примечания:

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями основной и контрольной групп;

– $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями основной группы.

У прооперированных женщин отмечено снижение содержания нитритов и нитратов NO_x до 1,75 (1,44; 1,95) $\mu\text{M}/\text{л}$ ($p < 0,05$) по сравнению с NO_x в контрольной группе 4,18 (3,4; 4,9) $\mu\text{M}/\text{л}$. Снижение концентрации NO_x можно расценивать как результат недостаточной NO-продуцирующей способности сосудистого эндотелия в условиях дефицита эстрогенов.

После приема ЛМ участницами с удаленными яичниками отмечено снижение уровня ДК на 43 % ($p < 0,05$), ТК – на 46 % ($p < 0,05$); МДА – на 48 % ($p < 0,05$) наряду с тенденцией к повышению концентрации церулоплазмينا, ретинола и α -Т на ($p > 0,05$). При этом использование ЛМ прооперированными женщинами увеличило на 15 % ($p < 0,05$) уровень концентрации NO_x в плазме крови.

Выводы. Итак, одномоментное удаление придатков активирует процессы липопероксидации наряду со снижением общей антиоксидантной защиты организма. Снижение продукции нитритов и нитратов в плазме крови женщин с удаленными яичниками свидетельствует о нарушении гомеостаза оксида азота. Установленные показатели указывают на развитие на фоне постовариэктомиического синдрома дисфункции эндотелия кровеносных сосудов, отягощающей сердечно-сосудистые параметры женского организма.

Способность льняного масла влиять на прооксидантно-антиоксидантный статус, улучшая показатели антиоксидантной системы наряду с повышением синтеза оксида азота, делает его перспективным средством для коррекции проявлений постовариэктомиического синдрома.

Литература

1. Parker, W. H. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease / W.H. Parker [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 106 (2). – P. 219–226.
2. Колесникова, Л. И. Оценка системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с нарушениями сна в перименопаузальном периоде / Л.И. Колесникова [и др.] // *ВЕСТНИК РАМН* – 2014. – № 11–12. – С. 11–16.
3. Ларева, Н. В. Функциональное состояние эндотелия у женщин с климаксом различного генеза / Н. В. Ларева, А. В. Говорин, Т. В. Калинкина // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2008. – № 1. – С. 56–58.

4. Farooqui, A. A. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders / A. A. Farooqui, L. A. Horrocks, T. Farooqui // *Chemistry and physics of lipids*. – 2000. – Vol. 106. № 1. – P. 1–29.
5. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // *Лабораторное дело*. – № 3. – 1983. – С. 33–35.
6. Fletcher, B. L. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues / B. L. Fletcher, C. J. Dillard, A. L. Tappel // *Anal. Biochem.* – 1973. – Vol. 52., № 1. – P. 1–9.
7. Rice-Evans, C. A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research / C. A. Rice-Evans, A. T. M. Diplock, C. R. Symons // Elsevier. – Elsevier Amsterdam-London-New York-Tokyo. – 1991. – 291 p.
8. Камышников, В. С. Методы клинических лабораторных исследований / В. С. Камышников // Минск, «Белорусская наука», – 2002. – 775 с.
9. Черняускене, Р. Ч. Одновременное флюориметрическое определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови / Р. Ч. Черняускене, З. З. Варшкявичене, П. С. Грибаускас // *Лабораторное дело*. – 1984. – Т. 6. – С. 362–365.
10. Granger, D. N. Nitric oxide as antiinflammatory agent / D. N. Granger, P. Kubes // *Methods in Enzymology*. – 1996. – V. 269. – P. 434–442.

SURGICAL MENOPAUSE: OPTIMIZATION OF ANTIOXIDANT DEFENSE AND NITRIC OXIDE PRODUCTION

Milos T.S., Gulaity I.E.

*Grodno State Medical University
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. Pro-oxidant-antioxidant balance and synthesis of nitric oxide before treatment and after 6 months of optimizing therapy with Flaxseed oil were studied in 25 women with total ovariectomy on the basis of the healthcare institution "Grodno regional clinical perinatal center". As a result, the operated patients were found to have an increase in the activity of lipid peroxidation in blood plasma: the concentration of diene conjugates in 5.5 ($p < 0.001$) times, triene conjugates – in 2.4 times ($p < 0.05$) and a decrease in the content of α -tocopherol in 1.2 ($p < 0.05$) times, along with a decrease in the content of nitrites and nitrates [NOx] to 1.75 (1.44; 1.95) $\mu\text{m/l}$ ($p < 0.05$) as compared with NOx control group 4.18 (3.4; 4.9) $\mu\text{m} / \text{L}$. The use of linseed oil by participants with removed ovaries reduced the level of diene conjugates by 43 % ($p < 0.05$), triene conjugates – by 46 % ($p < 0.05$), Malon dialdehyde – by 48 % ($p < 0.05$) along with an increase of 15 % ($p < 0.05$) NOx concentration in blood plasma.

Key words: women, ovariectomy, pro-oxidant-antioxidant balance, nitric oxide.

Поступила 27.07.2018

РОЛЬ ВНУТРИСЕМЕЙНЫХ ОТНОШЕНИЙ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ БРАКОМ В ТЕЧЕНИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Милош Т.С.¹, Сайковская В.Э.², Кузьмич И.И.²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь

²УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В ходе тестирования 80 родильниц, находившихся в послеродовых отделениях учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», проанализированы их внутрисемейные отношения и уровень удовлетворенности браком на течение родовой деятельности. Применялись тест-опросник (ТО) удовлетворенности браком и опросник изучения социально-психологической совместимости супругов. В результате тестирования у женщин с осложненным течением родов показатель удовлетворенности браком составил 29,1 балла, указывая на состояние семейных отношений ближе к переходному, 20 % (95 % ДИ 11,9–30,4) пациенток не удовлетворены своим браком, в отличие от контрольной группы, где средний показатель составил 31,2 балла, не удовлетворенность своим браком составила 5 % (95 % ДИ 1,4–12,3), что подтверждает благополучные взаимоотношения в семье.

Ключевые слова: родильницы, тест-опросник, удовлетворенность браком, роды.

Введение. В настоящее время укрепление брака и улучшение брачной структуры населения приобретает важнейшее государственное значение в связи с проблемой рождаемости. Для решения таких проблем важно изучение механизмов внутрисемейных отношений. Социально-психологический климат в семье определяет устойчивость этих отношений, оказывает значительное влияние на развитие и детей, и взрослых. Современный брак основывается на совместимости современных людей как личностей.

Однако стресс приобрел первостепенное значение в жизни современной женщины. Частота психологического стресса непрерывно увеличивается. Стрессы могут быть одиночными или накладываться друг на друга, быть периодическими или постоянными, в связи с научно-техническим прогрессом, информационными перегрузками, природными и социально-экономическими катаклизмами. Большое количество острых и хронических стрессов оказывает непосредственное влияние на здоровье людей.

Проблема психологических стрессов стала актуальной в акушерстве, так как беременные женщины очень восприимчивы к различным изменениям в период беременности.

В современном мире зачатие, вынашивание беременности и роды происходят в условиях психосоциального стресса. Все большее распространение в отечественной и зарубежной литературе приобретает термин «адаптация к беременности» [1].

Беременность ставит организм женщины в новые условия существования, и, хотя она является физиологическим процессом, происходящие изменения функционального состояния нервной системы создают повышенную чувствительность и ранимость психики у женщин. В процессе развития даже самой желанной и осмысленной беременности у женщин имеются условия для возникновения целого ряда негативных изменений в эмоциональной сфере [2].

Эмоциональный стресс матери оказывает негативное влияние, прежде всего, на течение беременности, а затем родов и развитие плода. Влияние различных дополнительных стрессогенных факторов нарушает естественные процессы психологической адаптации беременной женщины и негативно влияет на гестационный процесс. Большинство авторов, описывая в своих работах влияние стресса на течение беременности (развод, плохие отношения в семье, психологическая несовместимость

супругов и т.д.), указывают на наличие у беременных женщин высокого уровня тревоги, повышенного нервно-психического напряжения, эмоциональной лабильности, желание быть опекаемыми и защищенными.

Стрессовые ситуации во время беременности, могут повлечь за собой ряд осложнений в течении родов, а именно: патологический прелиминарный период, первичную слабость родовой деятельности, вторичную слабость родовой деятельности, чрезмерно сильную родовую деятельность, дискоординацию родовой деятельности, кровотечения [3].

Цель работы: Изучить роль внутрисемейных отношений и уровня удовлетворенности браком на течение родовой деятельности.

Материалы и методы исследования. Для изучения проводилось исследование, эмпирической базой которого выступили 80 женщин, находящихся в послеродовых отделениях учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр».

Был использован ТО удовлетворенности браком, описанный в 1984 году В.В. Столиным и др. [4], который предназначен для диагностики степени удовлетворенности-неудовлетворенности браком обоих супругов. Опросник представляет собой одномерную шкалу, состоящую из 24 утверждений, относящихся к различным сферам: восприятия себя и партнера, мнения, оценки, установки и т. д. Каждому утверждению соответствуют три варианта ответа: а) верно, б) трудно сказать, в) неверно.

Для исследования брака и семьи применили ТО, описанный в 1987 году Ю.Е. Алешиной и др., используемый для изучения социально-психологической совместимости супругов [5].

Результаты обрабатывались при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0», рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение. При описании относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95 % ДИ) по формулам Клоппера-Пирсона (Clopper-Pearson interval).

Результаты исследования и обсуждение. В ходе исследования были сформированы две группы пациенток, которые прошли тестирование. В первую группу (n=40) вошли женщины с осложненным течением родов (патологический прелиминарный период, первичная слабость родовой деятельности, вторичная слабость родовой деятельности, чрезмерно сильная родовая деятельность, дискоординированная родовая деятельность, кровотечения), средний возраст которых $29,5 \pm 1,9$ лет, в контрольную группу (n=40) – женщины с физиологическим течением родов, средний возраст $26,7 \pm 1,2$ лет.

У пациенток, отнесенных в первую группу, по ТО удовлетворенности браком средний показатель составил 29,1 балла, что свидетельствует о переходном состоянии семейных отношений. У женщин контрольной группы средний показатель тестирования составил 31,2 балла, что говорит об относительно благополучных взаимоотношениях в семье.

При определении уровня социально-психологической совместимости супругов по ТО, были получены следующие данные: в экспериментальной группе в 40 % (95 % ДИ 29,2–51,6) случаев пациентки удовлетворены своим браком, наряду с равным процентом женщин считающими, что их отношения находятся в переходном состоянии, 20 % (95 % ДИ 11,9–30,4) пациенток не удовлетворены своим браком. В контрольной группе женщин результаты сложились следующим образом: 60 % (95 % ДИ 48,4–70,8) участниц удовлетворены своим браком, 35 % (95 % ДИ 24,7–46,5) женщин считают, что их отношения находятся в переходном состоянии, 5 % (95 % ДИ 1,4–12,3) пациенток не удовлетворены своим браком.

Выводы. Таким образом, эмпирическое исследование позволило выявить, что женщины, у которых роды протекали с осложнением, были большей своей частью не удовлетворены браком. Эмоциональное состояние этих пациенток значительно хуже,

чем у женщин контрольной группы, подтверждая, что стресс у беременных вызывает серьезные психологические изменения, которые могут быть вредными для благополучного вынашивания ребенка и течения родов. Такие пациентки нуждаются в специальной психодиагностике и психологической помощи по преодолению психологического стресса.

Сохранение психического здоровья беременных и рожениц не менее важно, чем оказание специализированной акушерско-гинекологической помощи. Ранняя диагностика источников и проявлений психологических изменений, своевременная их психокоррекция, позволяет проводить профилактику акушерских и соматических осложнений, возникающих в течение родов как последствий стресса.

Литература

1. Брехман, Г.И. Психологические проблемы беременных женщин / Г.И. Брехман, С.Л. Угрюмова // Материалы Всероссийской конференции с международным участием. – 2001. – С. 249–251.
2. Мальгина, Г.Б. Психоэмоциональный стресс в период беременности и перинатальные проблемы / Г.Б. Мальгина, Е.Г. Ветчанина // Материалы республиканской научно-практической конференции. – 2000. – С. 20–22.
3. Филиппова, Г.Г. Материнство и основные аспекты его использования в психологии / Г.Г. Филиппова // Психологический журнал. – 2000. – № 6(21) – С. 47–56.
4. Столин, В.В. Опросник удовлетворенности браком / В.В. Столин, Т.Л. Романова, Г.П. Бутенко // Вестник Московского ун-та. Сер.14. Психология. – 1984. – № 2. – С. 54–61.
5. Алешина, Ю.Е. Социально-психологические методы исследования супружеских отношений: спецпрактикум: учебно-методическое пособие / Ю.Е. Алешина, Л.Я. Гозман, Е.М. Дубовская // Москва : Издательство Московского университета, 1987. – 120 с.

THE ROLE OF FAMILY RELATIONS AND MARRIAGE SATISFACTION DURING LABOR

Milosh T.S.¹, Sikovskay V.E.², Kuzmich. I.I.²

*¹Grodno state medical University
Grodno, Republic of Belarus*

*²Grodno regional clinical perinatal center
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. During the testing of 80 women who were in the postpartum departments of the health care institution "Grodno regional clinical perinatal center", their intra-family relations and the level of satisfaction with marriage during the labor activity were analyzed. The test-questionnaire of satisfaction with marriage and the questionnaire of studying of social and psychological compatibility of spouses were applied. As a result of testing in women with complicated course of labor, the rate of satisfaction with marriage was 29.1 points, indicating the state of family relations closer to the transition, 20 % (95 % CI 11.9–30.4) of patients are not satisfied with their marriage, unlike the control group, where the average rate was 31.2 points, dissatisfaction with their marriage was 5 % (95 % CI 1.4–12.3), which confirms the good relationship in the family.

Key words: women, questionnaire, satisfaction with marriage, birth.

Поступила 27.07.2018

АНОМАЛИИ ИНВАЗИИ ПЛАЦЕНТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Нагибович С.Ю., Курлович И.В., Ещенко А.В., Сушкова О.С.

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

Резюме. Актуальность тематики обусловлена постоянно растущим количеством хирургических манипуляций и родоразрешений путем операции кесарева сечения, что, в свою очередь, приводит к возрастанию аномалий инвазии плаценты при последующих беременностях, с которыми связаны материнские и перинатальные осложнения.

Ключевые слова: аномалии инвазии плаценты, диагностика, родоразрешение.

Актуальность. По результатам крупного исследования Baldwin H.J. et al., 2017, проведенного в Австралии между 2003 г. и 2012 г. установлено, что аномальная инвазия (placenta accreta, increta и percreta) ассоциирована с тяжелыми осложнениями беременности и родов (кровотечение и гистерэктомия), заболеваемостью матери (ОР 17.6, 99 % ДИ 14.5–21.2), и плода (ОР 3.1, 99 % ДИ 2.7–3.5), повышает риск мертворождения (ОР 5.4, 99 % ДИ 4.0–7.3) и неонатальной смертности (ОР 8.0, 99 % ДИ 1.5–41.6). Общий риск аномальной инвазии плаценты составил 24,8 на 10000 родов, в том числе 22,7 среди первородящих; также наблюдается тенденция увеличения заболеваемости на 30 % (от 20,6 до 26,9 на 10000 родов) за 10 лет исследования [1].

По результатам систематического обзора и метатанализа (Fan D. et al., 2017) 23 исследований (350939 пациентов), проведенного в Китае, было установлено, что распространение аномалий инвазии плаценты зависит от географических особенностей и возраста матери. Сделан вывод о необходимости разработки протоколов ведения беременности и внедрения адекватных систем здравоохранения и программ лечения в материковом Китае [2].

В другом систематическом обзоре и метаанализе 13 исследований (Busa D. et al., 2018) оценивался гестационный возраст при рождении, величина кровопотери, объем перелитых компонентов крови, продолжительность пребывания стационаре и в палате интенсивной терапии, травмы мочевых путей и инфекции. Было установлено, что у женщин с пренатальной диагностикой аномалий инвазии плаценты, отмечалась меньшая величина кровопотери во время операции, требовалась меньшая инфузия компонентов крови, срок родоразрешения был меньше, по сравнению с пациентами, у которых аномалии инвазии были установлены в родах. Риск нахождения в отделении интенсивной терапии и продолжительность пребывания в стационаре и в отделении интенсивной терапии не отличались между группами [3].

Пренатальная диагностика аномалий инвазии плаценты была связана с более высоким риском повреждения мочевыводящих путей (ОШ 2,5; 95 % ДИ, 1,3–4,6) во время родоразрешения, главным образом, из-за более высокой распространенности плаценты percreta в группе с аномалиями инвазии плаценты, диагностированными пренатально.

Дискутируются сроки родоразрешения пациентов с аномалиями инвазии плаценты (Perlman N.C. et al., 2017) Было установлено, что пациенты с предлежанием плаценты с подозрением на вращение и, не имеющие факторов риска по преждевременным родам, имеют низкий риск экстренного родоразрешения в сроке до 36 недель беременности. Пациенты с предлежанием плаценты, без подозрения на плаценту percreta или increta, или не имеющие кесарева сечения в анамнезе, могут быть родоразрешены в более поздние сроки [4].

Факторы риска. При оценке факторов риска в развитии аномалий инвазии плаценты (Cali G. et al., 2018), начиная с I триместра беременности, было установлено, что решающее значение на развитие интра- и послеоперационных осложнений (величина кровопотери, необходимость переливания компонентов крови во время или

после операции, среднее время операции и срок родоразрешения) у пациентов с аномалиями инвазии плаценты, имеет место имплантации плодного яйца, состояние эндометрия и рубца на матке, что оценивает ультразвуковое исследование в 7–8 недель беременности [5].

Аналогичные результаты получены и в другом исследовании (Kaelin Agten A. at al., 2018), в котором было установлено, что ключевым моментом в тяжести исходов при аномалиях инвазии плаценты считают место и состояние эндометрия. Пациенты с рубцом на матке после кесарева сечения при имплантации плодного яйца в «нишу» (когда имеется неполноценность послеоперационного рубца) имеют худший прогноз, при сравнении с пациентами, когда имплантация произошла в хорошо заживший рубец. Истончение миометрия в области рубца на матке менее 2 мм при проведении УЗИ в I триместре ассоциировано с последующими аномалиями инвазии плаценты [6].

В другом исследовании (Baldwin H.J. at al., 2018) изучали взаимосвязь между предшествующими инвазивными гинекологическими процедурами, их количеством и риском последующей аномальной инвазии плаценты (плацента accreta, increta и percreta). Было установлено, что у пациентов, имеющих в анамнезе предшествующую беременности инвазивную гинекологическую процедуру (включая лапароскопию, с выскабливанием полости матки; гистероскопию, включая оперативную гистероскопию; кюретаж, аблацию эндометрия), повышен риск аномалий инвазии плаценты, который увеличивается с возрастанием количества этих процедур (ОР составлял 1,5 для одной процедуры (99 % ДИ 1,1–1,9); 2,7 для двух процедур (99 % ДИ 1,7–4,4) и 5,1 для трех или более процедур (99 % ДИ 2,7–9,6)). Аномальная инвазия плаценты также положительно коррелировала с возрастом матери, социально-экономическим статусом, географическими особенностями, с предлежанием плаценты, гипертонией, повторными родами, использованием вспомогательных репродуктивных технологий и женским полом плода [1].

В результате проведения логистического регрессионного анализа (Yang J. at al., 2017) по течению и исходам 492 родов, 162 из которых имели отягощенный акушерский анамнез (прерывание беременности в I триместре), была установлена связь между самопроизвольным прерыванием беременности в I триместре беременности и последующим развитием гестационных и перинатальных осложнений, в том числе placenta accreta, increta, percreta, родоразрешением путем операции кесарево сечение [7].

Биохимические маркеры. Активный научный поиск идет и в отношении биохимических маркеров, характеризующих степень инвазии, распространенность инвазивных процессов (Gözükara İ. at al., 2017). Установлено, что экспрессия YKL-40 (секреторный гликопротеин, участвует в пролиферации и дифференцировке злокачественных клеток, ремоделировании внеклеточных тканей, неоваскуляризации, ингибировании апоптоза раковых клеток и стимуляции, связанных с опухолью фибробластов) напрямую связана с placenta percreta и коррелирует со степенью инвазии ворсин ($r=0,49$; $p=0,003$) [8]. Сниженная секреция еще одного белка – растворимой тирозинкиназы-1 (sFlt-1) была выявлена в плацентах accreta/increta (Shainker S.A. at al., 2017) при сравнении с уровнем, обнаруженным в плацентах без аномалий инвазии. При этом, глубина инвазии не была связана с концентрацией sFlt-1 [9].

Методы диагностики. За последние 35 лет сообщалось о нескольких пренатальных ультразвуковых признаках, связанных с диагностикой аномалий инвазии плаценты, среди которых наличие «прозрачной зоны», признаки истончения миометрия и сосудистых изменений внутри плаценты (лакуны), субплацентарная гиперваскуляризация. Однако, не было обнаружено ни одной комбинации ультразвуковых признаков, специфичных для определения глубины инвазии и точного дифференциального диагноза между плацента accreta/increta/percreta. Корреляция клинических данных с пренатальной визуализацией имеет важное значение для улучшения скрининга, диагностики и динамического наблюдения, обуславливает необходимость

разработки стандартизированных протоколов (Jauniaux E. at al., 2018). Широкая гетерогенность в терминологии, используемая для описания вариантов аномальной инвазии ограничивает оценку точности ультразвуковой визуализации при скрининге и диагностике этих состояний. В этом обзоре подчеркивается необходимость дальнейших исследований с использованием стандартизированного подхода, основанного на корреляции между ультразвуковыми признаками и подробными клиническими и патологическими исследованиями в родах [10].

При проведении систематического обзора и метаанализа (Pagani G. at al., 2018) 12 исследований по ультразвуковой диагностике различных видов аномалий инвазии плаценты (3209 беременностей) было установлено, что УЗ-диагностика обладает довольно высокой чувствительностью по отношению placenta accreta, increta, accreta/increta и percreta – 90,6 %, 93,0 %, 89,5 %, и специфичностью – 97,1 %, 98,4 %, 94,7 %, 98,9 % соответственно [11].

Наличие признака «межворсинчатых лакун» имеет чувствительность 74,8 %, 88,6 %, и 76,3 % для диагностики placenta accreta, increta, percreta. Чувствительность и специфичность для признака «отсутствия гипозхогенной ретроплацентарной зоны» применительно к placenta accreta были 74,9 % и 92,0 %, для placenta increta и placenta percreta были 91,6 % и 76,9 % и 88,1 %, 71,1 %. Наличие лакунарного турбулентного потока характеризовалось чувствительностью 81,2 %, 84,3 %, and 45,2 % для определения placenta accreta, increta, and percreta и специфичностью 84,0 %, 79,7 %, and 75,3 % соответственно.

Чувствительность гиперваскуляризации нижнего маточного сегмента была низкой для диагностики placenta accreta (12,3 %), но высока для диагностики placenta increta (94,4 %) и percreta (86,2 %).

При сравнении диагностической точности цистоскопии и УЗИ (Liu Y. at al., 2017) не было обнаружено различий в чувствительности или специфичности между цистоскопией и ультрасонографией у пациентов с разными вариантами аномалий инвазии плаценты при пренатальной диагностике аномальной инвазии плаценты [12].

В исследовании (Bertucci E. at al., 2017) также рассматриваются новые УЗ-маркеры плацентарной инвазии – «знак медузы» – отсутствие линейной демаркационной линии между плацентой и шейкой матки при предлежании плаценты. Сделан вывод о применимости этого признака для увеличения качества диагностики и снижения материнской заболеваемости: объема трансфузии, направление в ОИТР и гистерэктомий связанных с интраоперационным кровотечением у пациентов с предлежанием плаценты [13].

Поднят еще один спорный вопрос соответствия УЗ-признаков, включая параметры серого и цветного доплеровского изображения, и результатов гистологического исследования (Zosmer N. at al., 2018). Был обнаружен самый высокий уровень их соответствия для отсутствия прозрачной зоны (100 %) и существенного истончения миометрия (96–100 %) при визуализации серого цвета, наличие лакун в межворсинчатом пространстве (100 %) – при двухмерном УЗИ, и пересекающих сосудов и лакун (92–95 %) на трехмерном УЗИ (100 %) [14].

Современное акушерство располагает возможностями магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике аномалий инвазии плаценты. В систематический обзор и метаанализ (Familiari A. at al., 2017) были включены 20 исследований (1080 беременностей), по результатам МРТ у пациентов при подозрении на аномалии инвазии плаценты. Целью исследования состояла в выяснении диагностической точности пренатальной МРТ при распознавании глубины и топографии, а также силы ассоциации между каждым знаком МРТ и глубиной плацентарной инвазии. МРТ показала чувствительность 94,4 % (95 % ДИ 15,8–99,9), 100 % (95 % ДИ 75,3–100) и 86,5 % (95 % ДИ 74,2–94,4) для обнаружения placenta accreta, increta и percreta соответственно; соответствующие значения для специфичности составили 98,8 %

(95 % ДИ 70,7–100), 97,3 % (95 % ДИ 93,3–99,3), 96,8 % (95 % ДИ 93,5–98,7). МРТ выявила 100 % случаев с S1 и 100 % пациентов с инвазией S2, подтвержденной результатами гистологии [15].

Среди различных признаков МРТ внутриплацентарные расширенные сосудистые лакуны показали лучшую чувствительность для обнаружения плаценты placenta accreta, increta и percreta; аномальная внутриплацентарная васкуляризация и выбухание стенки матки было связано с более высоким риском плацента increta и percreta; выбухание стенки матки в месте прикрепления плаценты и отсутствие четкой границы между стенкой матки и мочевым пузырем – для диагностики плацента percreta. Тем не менее, эти результаты получены в основном из исследований, в которых МРТ проводилась как инструмент вторичной визуализации у женщин, уже прошедших скрининг на аномальную инвазию на УЗИ.

Выделение признаков, наиболее характерных для каждого вида инвазии плаценты three (placenta accrete, increta, percreta), стало предметом еще одного исследования (Liu Z.Z. at al., 2018): истончение миометрия ($p=0,036$), аномальные плацентарные лакуны ($p=0,032$) и толщина плаценты на уровне нижнего сегмента матки ($p=0,010$) – наиболее значимы для диагностики этих состояний. Прямая корреляция была установлена между толщиной плаценты на уровне нижнего сегмента матки и величиной кровопотери при последующем КС ($r=0,669$, $p=0,002$), что, в свою очередь, также зависело от вида инвазии плаценты ($U=118,500$, $p=0,000$) [16].

Получены данные о повышении качества УЗ-диагностики аномалий инвазии плаценты при проведении его с наполненным мочевым пузырем (Maynard H. at al., 2018). Были найдены объективные доказательства количественной разницы в васкуляризации миометрия с наполненным объемом мочевого пузыря у женщин с нарушениями инвазии плаценты. Это различие имеет достаточную величину, чтобы влиять на потенциал диагностического маркера [17].

Обсуждается вопрос возможности использования 3-мерных доплеровских индексов для улучшения пренатальной диагностики при подозрении на инвазию плаценты при её предлежании (Haidar Z.A. at al., 2018), уточняются преимущества в сравнении с традиционным 2-х мерным сканированием. Установлено, что определение сосудистых индексов можно использовать в прогнозировании аномалий инвазии плаценты при предлежании плаценты. Кроме того, 3-х мерные энергетические доплеровские сосудистые индексы и потоковые индексы более точны для диагностики глубины инвазии по сравнению с 2-х мерным ультразвуковым сканированием [18].

Хирургические методики родоразрешения и снижения объёма кровопотери. Идет активный поиск оптимальных хирургических методик при родоразрешении пациентов с аномалиями инвазии плаценты с целью снижения величины кровопотери, улучшения исходов для матери и плода и сохранения репродуктивной функции: интраоперационная временная перевязка общих подвздошных артерий в случаях placenta percreta (Heinze S. at al., 2016) [19], профилактическая интраоперационная эмболизация маточных артерий при аномалиях инвазии плаценты (Pan Y. at al., 2017) [20], аортальная баллонная окклюзия для контроля над величиной кровопотери при placenta previa increta/percreta (Wang Y.L. at al., 2017) [21], временное лигирование почечного отдела брюшной аорты и тампонада баллоном Bakri во время кесарева сечения при placenta previa, placenta increta/percreta (Huang S. at al., Zeng C. at al., 2017) [22], размещение баллонных катетеров во внутренних подвздошных артериях при placenta accreta (Feng S. at al., 2017, Petrov D.A. at al., Angileri S.A. at al., 2017) [23].

Большой систематический обзор и метаанализ был проведен в 2018 году, целью которого было изучить доказательства эффективности и безопасности эндоваскулярных интервенционных методов контроля над кровотечением при аномалиях инвазии плаценты (Shahin Y. at al., 2018) [24]. Были получены следующие результаты: эндоваскулярное вмешательство было связано с меньшей величиной кровопотери,

в сравнении с кровопотерей без эндоваскулярного вмешательства ($p < 0,001$), самая низкая величина кровопотери и более низкая частота гистерэктомии ($p = 0,030$) была у пациентов, которым была выполнена профилактическая баллонная окклюзия брюшной аорты ($p < 0,001$). Установлено, что эндоваскулярное вмешательство не приводит к увеличению оперативного времени или длительности пребывания в стационаре.

Оперативная тактика ведения сравнивается с консервативным ведением таких пациентов (Su H.W. et al., 2017, Kutuk M.S. et al., 2018) [25], которое рекомендуется только для женщин с сильным желанием реализации репродуктивного потенциала, так как в результате консервативного ведения наблюдали низкий уровень сохранения матки и высокий уровень осложнений у матери.

Современное акушерство располагает возможностью осуществить мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с аномалиями инвазии плаценты, что позволяет уменьшить величину кровопотери (в среднем 1400 мл (диапазон 400–3000 мл) против – среднее 8000 мл (2300–40000 мл); $p < 0,000$), количество послеоперационных осложнений и необходимость переливания компонентов крови, а итоге – улучшает исходы для матери и плода.

Исходя из этого, существует необходимость в создании укомплектованных стабильных междисциплинарных команд, которые должны выполнять значительное количество этих процедур на постоянной основе (Shamshirsaz A.A. et al., 2017, Lekic Z. et al., 2017) [26].

Литература

1. Baldwin, H.J. Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated With Gynecologic Procedures / H.J. Baldwin [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 131, № 2. – P. 227–233.
2. Fan, D. Prevalence of abnormally invasive placenta among deliveries in mainland China: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis / D. Fan [et al.] // *Medicine Baltimore.* – 2017. – Vol. 96, № 16.
3. Buca, D. Influence of prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta on maternal outcome: systematic review and meta-analysis / D. Buca [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 16.
4. Perlman, N.C. Patient selection for later delivery timing with suspected previa-accreta. / N.C. Perlman [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2017. – Vol. 96, № 8. – P. 1021–1028.
5. Cali, G. First-trimester prediction of surgical outcome in abnormally invasive placenta using the cross-over sign. / G. Cali [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 184–188.
6. Kaelin, Agten A. The clinical outcome of cesarean scar pregnancies implanted "on the scar" versus "in the niche" / Agten A. Kaelin [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 216, № 5.
7. Yang, J. Adverse Pregnancy Outcomes of Patients with History of First-Trimester Recurrent Spontaneous Abortion / J. Yang [et al.] // *Biomed Res. Int.* – Date of access: 25.07.2017.
8. Gözükar, İ. YKL-40 expression in abnormal invasive placenta cases / Gözükar İ. [et al.] // *J Perinat. Med.* – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 571–575.
9. Shainker, S.A. Down-regulation of soluble fms-like tyrosine kinase 1 expression in invasive placenta / S.A. Shainker [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 296, № 2. – P. 257–262.
10. Jauniaux, E. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging / E. Jauniaux [et al.] // *Am J Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 1. – P. 75–87.
11. Pagani, G. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placenta: a systematic review and meta-analysis / G. Pagani [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 97, № 1. – P. 25–37.
12. Liu, Y. Diagnostic accuracy of cystoscopy and ultrasonography in the prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta / Y. Liu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97, № 15.
13. Bertucci, E. The Jellyfish Sign: A New Sonographic Cervical Marker to Predict Maternal Morbidity in Abnormally Invasive Placenta Previa / E. Bertucci [et al.] // *Ultraschall Med.* – 2017. – Vol. 21.
14. Zosmer, N. Interobserver agreement on standardized ultrasound and histopathologic signs for the prenatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorders / N. Zosmer [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 140, № 3. – P. 326–331.
15. Familiari, A. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting the severity of abnormal invasive placenta: a systematic review and meta-analysis / A. Familiari [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 97, № 5. – P. 507–520.
16. Liu, Z.Z. Antenatal Sonographic Diagnosis and Clinical Significance of Placenta Previa Accreta after Cesarean Section / Z.Z. Liu [et al.] // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2017. – Vol. 30, № 39 (5). – P. 693–698.

17. Maynard H. The importance of bladder volume in the ultrasound diagnosis of placenta accreta spectrum disorders / H. Maynard [et al.] // J Gynaecol. Obstet. – 2018. – Vol. 140, № 3. – P. 332–337.
18. Haidar, Z.A. Can 3-dimensional power Doppler indices improve the prenatal diagnosis of a potentially morbidly adherent placenta in patients with placenta previa? / Z.A. Haidar [et al.] // Am J Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 217, № 2. – P. 202–213.
19. Heinze, S. Intraoperative Intermittent Blocking of the Common Iliac Arteries in Cases of Placenta Percreta without the Use of Fluoroscopy. / Heinze S. [et al.] // Rofo. – 2016. – Vol. 188, № 12. – P. 1151–1155.
20. Pan, Y. Retrospective cohort study of prophylactic intraoperative uterine artery embolization for abnormally invasive placenta / Y. Pan, [et al.] // Int. J Gynaecol. Obstet. – 2017. – Vol. 137, № 1. – P. 45–50.
21. Wang, Y.L. Aortic balloon occlusion for controlling intraoperative hemorrhage in patients with placenta previa increta/percreta / Y.L. Wang [et al.] // J Matern. Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, № 21. – P. 2564–2568.
22. Huang, S. Efficacy of temporary ligation of infrarenal abdominal aorta during cesarean section in pernicious placenta previa / S. Huang [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2017. – Vol. 28, № 3. – P. 313–319.
23. Feng, S. Effect of prophylactic placement of internal iliac artery balloon catheters on outcomes of women with placenta accreta: an impact study / S. Feng [et al.] // Anaesthesia. – 2017. – Vol. 72, № 7. – P. 853–858.
24. Shahin, Y. Endovascular interventional modalities for haemorrhage control in abnormal placental implantation deliveries: a systematic review and meta-analysis / Y. Shahin [et al.] // Eur Radiol. – 2018. – Vol. 28, № 7. – P. 2713–2726.
25. Su, H.W. Maternal outcome after conservative management of abnormally invasive placenta / H.W. Su [et al.] // Taiwan J Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 56, № 3. – P. 353–357.
26. Shamshirsaz, A.A. Multidisciplinary team learning in the management of the morbidly adherent placenta: outcome improvements over time / Shamshirsaz A.A. [et al.] // Am J Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 216, № 6. – P. 612–617.

ANOMALIES OF INVASION PLACENTS (REVIEW OF LITERATURE)

Nagibovich S.Y., Kurlovich I.V., Yeshenka A.V., Sushkova O.S., Doroshevich V.V.

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

Summary. The relevance of the subject is due to the ever-increasing number of surgical manipulations and deliveries by cesarean section, which in turn leads to an increase in anomalies of placental invasion in subsequent pregnancies with which maternal and perinatal complications are associated.

Key words: cesarean section, anomalies of placental invasion, diagnosis, delivery.

Поступила 06.08.2018

АНОМАЛИИ ИНВАЗИИ ПЛАЦЕНТЫ (АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ПО ДАННЫМ ГУ «РНПЦ «МАТЬ И ДИТЯ»)

**Нагибович С.Ю.¹, Курлович И.В.¹, Семенчук В.Л.¹, Ещенко А.В.¹, Сушкова О.С.¹,
Дорошевич В.В.¹, Римашевский В.В.²**

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

г. Минск, Республика Беларусь

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведен ретроспективный анализ за период 2013–2017 года по данным ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» 87 случаев беременности и родов у пациентов с центральным предлежанием плаценты, с центральным предлежанием плаценты и рубцом на матке без вставания, с центральным предлежанием плаценты и рубцом на матке с вставанием.

Ключевые слова: плацента, центральное предлежание плаценты, вращение плаценты.

Введение. Аномалии плацентации чрезвычайно серьезное осложнение беременности, сопряженное с риском массивного маточного кровотечения. Особого внимания заслуживает тот факт, что из года в год наблюдается неуклонный рост данной патологии. По данным различных авторов частота предлежания плаценты колеблется от 0,1 % до 3 % [1], вращений – от 0,04 % до 0,2 % всех родов [2].

Факторами риска являются возраст, частые аборт, многократные роды, эндометрит, что приводит к возникновению травм эндометрия и нарушению его васкуляризации [1]. Однако, несмотря на некоторые различия данных о частоте и факторах риска, все исследователи справедливо указывают на четкую причинную связь аномалий плацентации с ростом частоты кесаревых сечений и наличием рубцов на матке [3].

Как предлежание, так и вращение плаценты являются лидирующей причиной массивных акушерских кровотечений. Угрожающая жизни кровопотеря становится причиной для гистерэктомии [4]. В настоящее время альтернативой удалению матки становятся реконструктивные операции, однако, обязательным условием для их выполнения является использование современных методов эндоваскулярной хирургии [3].

В связи с возрастающей частотой вращений плаценты в последние десятилетия, возникла необходимость разработки комплексного подхода и четкого алгоритма в диагностике и оперативном родоразрешении беременных с аномалией плацентации, который должен включать как современные методы предотвращения и остановки кровотечения, так и инновационные хирургические техники.

Цель работы: оценить анамнез, течение и исходы беременностей у пациентов с патологией плацентации.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ за период 2013–2017 года по данным ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» 87 случаев беременности и родов у пациентов с аномалией плацентации.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной базы данных MS Excel, пакета прикладных программ «Statistica 10.0».

Результаты исследования и обсуждение. Все пациенты были разделены на три группы. В I группу вошло 28 (32,2 %) пациентов с центральным предлежанием плаценты без рубца на матке, во II группу вошло 12 (13,8 %) пациентов с центральным предлежанием плаценты и рубцом на матке без вращений, в III группу вошло 47 (54 %) пациентов с центральным предлежанием плаценты и рубцом на матке с вращением.

Динамическое увеличение количества пациентов анализируемых групп за 2013–2017 гг. представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов анализируемых групп за 2013–2017 гг., % (абс.)

Год анализа	I группа, n=28	II группа, n=12	III группа, n=47	Всего, n=87
2013 год	11,5 % (10)	3,5 % (3)	2,3 % (2)	17,2 % (15)
2014 год	2,3 % (2)	1,2 % (1)	3,5 % (3)	6,9 % (6)
2015 год	10,3 % (9)	3,5 % (3)	5,8 % (5)	19,5 % (17)
2016 год	5,8 % (5)	3,5 % (3)	16,1 % (14)	25,3 % (22)
2017 год	2,3 % (2)	2,3 % (2)	26,4 % (23)	31 % (27)
Всего	32,2 % (28)	13,8 % (12)	54 % (47)	100 % (87)

По результатам анализа количества случаев с центральным предлежанием плаценты и рубцом на матке с вращением за анализируемый период имеет тенденцию к росту почти в 11 раз, так в 2013 году были родоразрешены 2 (2,3 %) беременные, а в 2017 году 23 (26,4 %).

Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.01.2010 г. № 52 «Об утверждении Положения о равноуровневой системе перинатальной помощи и порядке ее функционирования в Республике Беларусь», беременные с центральным предлежанием и рубцом на матке госпитализируются на IV уровень оказания перинатальной помощи. Количество пациентов, родоразрешенных в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», составило 62 (71,3 %), в 9 ГKB – 25 (28,7 %). Родоразрешение в 9 ГKB осуществлялось с применением эндоваскулярных методов хирургии (эмболизации маточных артерий и внутрисосудистой окклюзии подвздошных артерий) с целью минимизации кровотечения у пациентов с центральным предлежанием плаценты с рубцом на матке и вращением плаценты.

Средний возраст пациентов $Me (Q_{25}-Q_{75})$ в I группе составил 31,5 (28,0–35,0) года, во II группе – 29,5 (29,0–34,5) лет, в III группе 32,0 (28,0–35,0) года. При проведении сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых отличий по возрасту пациентов анализируемых групп ($p=0,823$; $N=0,388$).

Средний вес пациентов $Me (Q_{25}-Q_{75})$ в I группе составил 58,0 (52,5–61,5) кг, во II группе – 66,5 (59,0–72,5) кг, в III группе 67,0 (58,0–76,0) кг. При проведении сравнительного анализа были выявлены статистически значимые отличия в показателях массы тела пациентов анализируемых групп ($p=0,000$; $N=15,160$).

Средний рост пациентов $Me (Q_{25}-Q_{75})$ в I группе составил 166,0 (162,5–170,0) см, во II группе – 167,0 (162,5–169,5) см, в III группе 164,0 (160,0–167,0) см; При проведении сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых отличий в показателях роста пациентов анализируемых групп ($p=0,107$; $N=4,458$).

Распределение пациентов анализируемых групп по паритету беременностей и родов представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов анализируемых групп по паритету беременностей и родов, % (абс.)

Паритет беременности и родов	I группа, n=28	II группа, n=12	III группа, n=47	Всего, n=87
Первобеременные	35,7 % (10)	–	–	11,5 % (10)
Повторнобеременные	64,3 % (18)	100 % (12)	100 % (47)	88,5 % (77)
Первородящие	57,1 % (16)	–	–	18,4 % (16)
Повторнородящие	42,9 % (12)	100 (12)	100 % (47)	81,6 % (71)

Среди пациентов анализируемых групп преобладали повторнобеременные женщины – 77 (88,5 %) и повторнородящие – 71 (81,6 %).

Количество родов у пациентов анализируемых групп представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Паритет родов у пациентов анализируемых групп, % (абс.)

Количество родов в анамнезе	I группа, n=28	II группа, n=12	III группа, n=47	Всего, n=87
1-е роды	57,1 % (16)	8,3 % (1)	–	19,5 % (17)
2-е роды	39,3 % (11)	75 % (9)	34 % (16)	41,4 % (36)
3-е роды	–	16,7 % (2)	46,8 % (22)	27,6 % (24)
4-е роды	–	–	17 % (8)	9,2 % (8)
5-е роды	3,6 % (1)	–	2,1 % (1)	2,3 % (2)

Анализируя данные по паритету беременности у пациентов с центральным предлежанием плаценты с рубцом на матке и вращением плаценты, обращает на себя внимание высокий удельный вес 3-х родов в анамнезе – 46,8 % (22), а у пациентов

с центральным предлежанием плаценты и рубцом на матке без вставания 2-х родов в анамнезе – 75 % (9).

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациентов анализируемых групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Структура особенностей акушерско-гинекологического анамнеза, % (абс.)

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза у пациентов с аномалиями инвазии плаценты	I группа, n=28	II группа, n=12	III группа, n=47	Всего, n=87
Не оперированная матка	100 % (28)	–	–	32,2 % (28)
Одно кесарево сечение в анамнезе	–	75,0 % (9)	40,4 % (19)	32,2 % (28)
Два кесаревых сечения в анамнезе	–	25,0 % (3)	44,7 % (21)	27,6 % (24)
Три кесаревых сечения в анамнезе	–	–	14,9 % (7)	8,0 % (7)
Преждевременные роды в анамнезе	–	25,0 % (3)	17,0 % (8)	12,6 % (11)
Вакуум аспирация в анамнезе	14,3 % (4)	16,7 % (2)	14,9 % (7)	14,9 % (13)
Медицинский аборт в анамнезе	10,7 % (3)	8,3 % (1)	23,4 % (11)	17,2 % (15)
Неразвивающаяся беременность	28,6 % (8)	16,7 % (2)	23,4 % (11)	24,1 % (21)
Самопроизвольный выкидыш	3,6 % (1)	1,2 % (1)	8,5 % (4)	6,9 % (6)
Внематочная беременность	3,6 % (1)	1,2 % (1)	2,1 % (1)	3,5 % (3)
Аntenатальная гибель плода	3,6 % (1)	–	2,1 % (1)	2,3 % (2)

При анализе полученных данных обращает внимание высокая частота развития аномалий инвазии плаценты у женщин с одним кесаревым сечением в анамнезе, в сравнении с пациентами с двумя кесаревыми сечениями в анамнезе, а также после неразвивающейся беременности в анамнезе.

Структура и удельный вес гинекологической патологии в анализируемых группах представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Структура и удельный вес гинекологической патологии, хирургические вмешательства % (абс.)

Гинекологическая патология и хирургические вмешательства	I группа, n=28	II группа, n=12	III группа, n=47	Всего, n=87
Инфекции, передаваемые половым путем	17,9 % (5)	16,7 % (2)	6,4 % (3)	11,5 % (10)
Воспалительные заболевания органов малого таза	14,3 % (4)	16,7 % (2)	19,1 % (9)	17,2 % (15)
Миома матки	17,9 % (5)	–	4,3 % (2)	8,0 % (7)
Кисты яичников	10,7 % (3)	–	4,3 % (2)	5,8 % (5)
Полип эндометрия	10,7 % (3)	–	–	3,5 % (3)
Экстракорпоральное оплодотворение	14,3 % (4)	8,3 % (1)	–	5,8 % (5)
Лапароскопия	7,1 % (2)	–	4,3 % (2)	4,6 % (4)
Гистероскопия	14,3 % (4)	–	–	4,6 % (4)

Анализируя данные, представленные в таблице, было выявлено, что формированию патологической плацентации с последующим возможным вращением способствовали воспалительные процессы в полости матки, так при ретроспективном анализе было выявлено: удельный вес инфекций, передаваемых половым путем, составил 11,5 % (10), воспалительные заболевания органов малого таза 17,2 % (15).

Структура и удельный вес экстрагенитальной патологии в анализируемых группах отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Структура и удельный вес экстрагенитальной патологии, % (абс.)

Экстрагенитальная патология	I группа, n=28	II группа, n=12	III группа, n=47	Всего, n=87
Сердечно-сосудистые заболевания	7,1 % (2)	16,7 % (2)	12,8 % (6)	11,5 % (10)
Эндокринные заболевания	17,9 % (5)	16,7 % (2)	19,1 % (9)	18,4 % (16)
Заболевания мочевыводящих путей	14,3 % (4)	33,3 % (4)	17 % (8)	18,4 % (16)
Заболевания ЛОР-органов	7,1 % (2)	16,7 % (2)	8,5 % (4)	9,2 % (8)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	3,6 % (1)	–	10,6 % (5)	6,9 % (6)
Заболевания дыхательных путей	–	–	4,3 % (2)	2,3 % (2)
Наследственные тромбофилии	10,7 % (3)	–	4,3 % (2)	5,8 % (5)
Антифосфолипидный синдром	–	–	2,1 % (1)	1,2 % (1)
Порок митрального клапана	10,7 % (3)	16,7 % (2)	12,8 % (6)	12,6 % (11)
Варикозная болезнь	10,7 % (3)	8,3 % (1)	6,4 % (3)	8,0 % (7)
Миопия	14,3 % (4)	25 % (3)	27,7 % (13)	23 % (20)
Гестационный сахарный диабет	3,6 % (1)	16,7 % (2)	4,3 % (2)	5,8 % (5)

Анализ экстрагенитальной патологии показал, что в структуре преобладают заболевания эндокринной системы, которые выявлены у 18,4 % (16) пациентов, мочевыводящих путей – 18,4 % (16), обращает на себя внимание высокий удельный вес миопии – 23 % (20), порока митрального клапана – 12,6 % (11) и варикозной болезни – 8,0 % (7), что позволяет предположить наличие дисплазии соединительной ткани, как возможного механизма, способствующего развитию патологической плацентации.

Средний срок родоразрешения Ме (Q_{25} – Q_{75}) в I группе составил 36,5 (32,0–37,0) недель, во II группе – 37,0 (36,0–37,0) недель, в III – 37,0 (36,0–37,0) недель, при проведении сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых отличий в показателях срока родоразрешения пациентов анализируемых групп ($p=0,688$; $N=0,746$).

Исходы беременностей у пациентов анализируемых групп представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Исходы беременностей у пациентов анализируемых групп, % (абс.)

Срок и экстренность родоразрешения	I группа, n=28	II группа, n=12	III группа, n=47	Всего, n=87
Преждевременные роды	50,0 % (14)	41,7 % (5)	46,8 % (22)	47,1 % (41)
Срочные роды	50,0 % (14)	58,3 % (7)	53,2 % (25)	52,9 % (46)
Экстренное кесарево сечение	42,9 % (12)	25,0 % (3)	10,6 % (5)	23,0 % (20)
Плановое кесарево сечение	57,1 % (16)	75,0 % (9)	89,4 % (42)	77,0 % (67)

Показанием для экстренного родоразрешения явилось кровотечение в 19,5 % (17) случаев, в том числе в III группе – 10,6 % (5), что послужило причиной родоразрешения в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Среди пациентов с кровотечением преобладали пациенты с центральным предлежанием – в 35,7 % (10) случаев.

Неонатальные исходы в анализируемых группах представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Неонатальные исходы в анализируемых группах, % (абс.)

Неонатальные исходы в зависимости от срока родов	I группа, n=28	II группа, n=12	III группа, n=47	Всего, n=87
Недоношенные новорожденные	50,0 % (14)	41,7 % (5)	46,8 % (22)	47,1 % (41)
Доношенные новорожденные	50,0 % (14)	58,3 % (7)	53,2 % (25)	52,9 % (46)

Средняя масса тела новорожденных $Me (Q_{25}-Q_{75})$ в I группе составила 2310,0 (1770,0–2980,0) грамм, во II группе – 2975,0 (1910,0–3065,0) грамм, в III группе – 2945,0 (2560,0–3395,0); при проведении сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых отличий в показателях массы тела новорожденных от пациентов анализируемых групп ($p=0,062$; $N=5,545$).

Структура видов оперативного родоразрешения и эндоваскулярных вмешательств в анализируемых группах представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Структура видов оперативного вмешательства в анализируемых группах, % (абс.)

Виды оперативного родоразрешения и эндоваскулярных методик	I группа, n=28	II группа, n=12	III группа, n=47	Всего, n=87
Кесарево сечение в нижнем сегменте	96,4 % (27)	83,3 % (10)	14,9 % (7)	50,6 % (44)
Корпоральное кесарево сечение	3,6 % (1)	16,7 % (2)	85,1 % (40)	49,4 % (43)
Метропластика	–	–	34 % (16)	18,4 % (16)
Экстирпация матки	–	–	53,2 % (25)	28,7 % (25)
Надвлагалищная ампутация	–	–	12,8 % (6)	6,9 % (6)
Эмболизация маточных артерий	–	–	48,9 % (23)	26,4 % (23)
Баллонная тампонада общей подвздошной артерии	–	–	6,4 % (3)	3,5 % (3)
Хирургическая деваскуляризация маточных артерий	25,0 % (7)	50,0 % (6)	10,6 % (5)	20,7 % (18)
Баллонная тампонада полости матки баллоном Бакри	10,7 % (3)	8,3 % (1)	2,1 % (1)	5,8 % (5)
Хирургическая стерилизация маточных труб	3,6 % (1)	50,0 % (6)	29,8 % (14)	24,1 % (21)
Ушивание дефекта мочевого пузыря	–	–	19,1 % (9)	10,3 % (9)

Средний объем кровопотери $Me (Q_{25}-Q_{75})$ в I группе составила 800,0 (600,0–950,0) мл, во II группе – 700,0 (600,0–900,0) мл, в III группе – 1000,0 (800,0–1500,0) мл; при проведении сравнительного анализа были выявлены статистически значимые отличия в показателях объема кровопотери пациентов анализируемых групп ($p=0,009$; $N=9,293$).

Заключение. Задача сохранения репродуктивной функции у пациентов с вращением плаценты на сегодняшний день далека от своего окончательного решения. Необходима разработка четкого алгоритма диагностики аномалий вращаения, сроков и методов оперативного родоразрешения, предотвращения и снижения величины кровопотери, который должен включать инновационные хирургические техники.

Литература

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е. и др. Акушерство: Национальное руководство. М.: ГОЭТАР – Медиа, 2014. – С. 1218.
2. Опыт использования временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при органосохраняющих операциях у пациенток с вращением плаценты / М.А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 7. – С. 80–84.
3. Опыт осуществления органосохраняющих операций при вращении плаценты / М.А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 8. – С. 86–90.
4. Obstetric hysterectomy. A review of cases over 16 years / Christopoulos P.J. // Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 31(2). – P. 139–141.

ANOMALIES OF PLACENTA INVASION (ANALYSIS OF CLINICAL CASES ACCORDING TO THE REPUBLICAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CENTER «MOTHER AND CHILD»)

Nagibovich S.Y.¹, Kurlovich I.V.¹, Semenchuk V.L.¹, Yeshenko A.V.¹, Sushkova O.S.¹
Doroshevich V.V.¹, Rimashevskij V.V.²

¹*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"*
Minsk, Republic of Belarus

²*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education*
Minsk, Republic of Belarus

Summary. A retrospective analysis was carried out for the period 2013–2017 according to the data of the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", 87 cases of pregnancy and childbirth in patients with anomalies of placenta invasion.

Key words: placenta, anomalies of placenta invasion.

Поступила 06.08.2018

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ В АНАМНЕЗЕ

Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Петрова Е.В., Жукович А.С.,
Синькевич Ю.М.

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

Резюме. В статье представлены особенности течения беременности, родов у женщин с установленным до беременности диагнозом генитального эндометриоза. Проанализирован исход родов при данной патологии, оценена кровопотеря в родах по сравнению с контрольной группой исследования. Ретроспективно изучены клиничко-анамнестические, лабораторные, морфометрические показатели у женщин с эндометриозом в анамнезе.

Ключевые слова: беременные, эндометриоз, кровопотеря, невынашивание.

Введение. За последнее десятилетие наблюдается увеличение частоты эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости (занимает третье место по частоте встречаемости после воспалительных процессов и миомы матки) [1, 5]. Среди всех случаев женского бесплодия на долю эндометриоза приходится около 25–40 %, что существенно снижает репродуктивную функцию популяции [3, 4]. Ни медикаментозное лечение, ни радикальное лечение не гарантируют полного излечения. Течение беременности в случае её наступления у женщин с эндометриозом в анамнезе в настоящее время изучена недостаточно, что делает невозможным предупреждение осложнений, связанных с данным заболеванием [1, 2, 3].

Цель: изучить особенности течения беременности и исход родов у женщин с эндометриозом в анамнезе, оценить кровопотерю в родах.

Задачи исследования:

- изучить клиничко-анамнестические, лабораторные, морфометрические показатели у женщин с эндометриозом в анамнезе;
- изучить особенности течения беременности при эндометриозе по сравнению с течением беременности у здоровых женщин (контрольная группа);
- изучить особенности исхода родов при эндометриозе по сравнению с исходом родов у здоровых женщин (контрольная группа);
- оценить кровопотерю в родах у женщин с эндометриозом;

– исследовать особенности гематологических показателей крови, липидного спектра у женщин с эндометриозом.

Материалы и методы исследования: Проведен ретроспективный анализ 63 историй родов за 2017 г. на базе УЗ «1 ГКБ» г. Минска. Нами было сформировано 2 группы обследуемых пациентов: 1 – основная группа (составили 28 пациенток с подтвержденным диагнозом эндометриоз в анамнезе), 2 – контрольная группа (35 пациенток без диагноза эндометриоз, т.е. практически здоровые женщины). Проведен анализ особенностей течения беременности и родов. Для решения поставленных задач использовалась учебная и научная литература. Для исследования отбирались истории рожениц с диагностированным генитальным эндометриозом, при этом исключались случаи клинических проявлений онкологических заболеваний, тяжелых соматических заболеваний и преэклампсии.

Результаты исследования и обсуждение. Возраст беременных колебался от 19 до 41 лет и составил в среднем $28,2 \pm 1,1$ года (возраст беременных основной составил $34 \pm 4,96$, а контрольной – $25 \pm 3,2$) года.

При анализе массо-ростовых соотношений у обследованных женщин отклонений от популяционных норм не выявлено, средняя масса тела перед наступлением беременности $68,4 \pm 1,9$ кг, средний рост $167,6 \pm 0,9$ см. Все они имели правильный тип телосложения.

В ходе проведенного научного исследования выявлено, что 25,0 % беременных с эндометриозом – первородящие (7 пациентов), 28,6 % – повторнородящие (8 пациентов), у 46,4 % роды по счету были третьи и более (12 пациентов).

При анализе репродуктивной функции выявлены следующие осложнения беременности: самопроизвольный выкидыш в анамнезе у 47,7 % – 13 женщин, причем среди повторно беременных самопроизвольный выкидыш встречался у 28,6 % случаев – 8 человек, у 14,2 % – 4 пациенткам выставлен диагноз «Привычное невынашивание беременности», что свидетельствует о несомненной роли эндометриоза как отягощающего фактора при данных видах патологии. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Осложнения предыдущих беременностей у обследуемых пациенток

Осложнения беременности	Основная группа (28 пациенток)	Контрольная группа (35 пациенток)
Самопроизвольный выкидыш	(8) – 28,6 %	(3) – 8,6 %
Преждевременные роды	(3) – 10,7 %	(1) – 2,9 %
Неразвивающаяся беременность	(1) – 4,8 %	–
Привычное невынашивание	(4) – 14,2 %	–

У 71,4 % женщин проводилась гормональная поддержка во время беременности согласно протоколам МЗ РБ (дюфастон, сустен, утрожестан). Причем дюфастон принимали женщины в основном до 19 недель беременности, с последующим переходом на сустен или утрожестан до 34 недель беременности, дозировка препаратов зависела от степени угрозы и проводимой ранее гормональной поддержки (от 200 мг до максимальной дозировки 600 мг в сутки с постепенной отменой препарата после 30 недель беременности, если явления угрозы купировались).

При сборе анамнеза выявлено, что в основной группе экстрагенитальная патология диагностирована у 29 беременных, из которых заболевания мочевыделительной системы были самыми распространенными и составили 66 %, лор-органов 25 %, заболевания органов пищеварения 6 %.

В контрольной группе экстрагенитальная патология была диагностирована у 4 беременных, из которых заболевания лор-органов и заболевания мочевыделительной системы встречались у 13 % женщин.

У 28 беременных из основной группы выявлены гинекологические заболевания, из которых кольпит составил 47 %, эрозия шейки матки 33 %. В контрольной группе гинекологические заболевания выявлены у 3 беременных, эрозия шейки матки 20 %.

Был проанализирован спектр урогенитальной инфекции у обследованных женщин. Часто встречались микст-инфекции: уреаплазма и микоплазма; уреаплазма и кандиды; микоплазма и гарднереллы; ВПГ 1,2 типа и ВПЧ 16,18 типа; хламидии и ВПЧ 16,18 типа.

Заболевания инфекционно-воспалительного характера (ОРЗ, ринит) наиболее часто встречались в основной группе – 83 %, также часто встречалась: угроза прерывания беременности в 1 триместре – 67 %; обострение цистита, пиелонефрита, кольпит – по 63 %; угроза преждевременных родов в 47 %; обострение герпес-вирусной инфекции у 23 %; угроза прерывания беременности во 2 триместре в 17 % случаях.

В контрольной группе осложнения встречались значительно реже (ОРВИ, ранний токсикоз (13 %)).

Результаты проведенного исследования при анализе беременности показывают, что у женщин с эндометриозом чаще встречается угроза прерывания беременности, кольпит. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Осложнения беременности у обследованных пациенток

Осложнения беременности	Основная группа		Контрольная группа	
Угроза прерывания беременности	7	25,0 %	3	8,6 %
Анемия лёгкой степени	6	21,4 %	8	22,9 %
Кольпит	18	64,2 %	17	48,6 %

При анализе родов выявлено, что в основной группе частота своевременных родов составила 46,3 %, преждевременных родов у пациенток составила 24 %, частота кесарева сечения составила 53,6 %, что, по-видимому, связано с исходным неблагоприятным фоном и наибольшей частотой осложнений гестационного периода у пациенток с эндометриозом в анамнезе. В контрольной группе частота своевременных родов составила 93 %, преждевременных родов – 7 %, частота кесарева сечения – 25,7 %, роды через естественные родовые пути произошли у 74,3 % пациенток. Преждевременное излитие околоплодных вод было у 10,7 % беременных основной группы и 2,8 % беременных контрольной группы.

Следующим этапом нашей работы явилась оценка кровотечения в родах.

Согласно литературным данным эндометриоз увеличивает вероятность кровотечения во второй половине беременности. Обычно данная патология вызвана предлежанием плаценты или преждевременной отслойкой нормально- или низкорасположенной плаценты.

При оценке кровопотери в родах (через естественные родовые пути или путем операции кесарево сечение) у женщин из обеих групп мы не получили достоверных различий (что подтверждается теорией о том, что беременность является одним из методов лечения эндометриоза). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка кровопотери в родах

Группы	Роды через естественные родовые пути, n= 46	Роды путем операции кесарево сечение, n= 24
Основная группа	290±30 мл.	610±150 мл.
Контрольная группа	280±30 мл.	640±130 мл.

Состояние детей при срочных родах в обеих группах достоверно не отличалось, рождались в удовлетворительном состоянии, с оценкой по Апгар 8/8 баллов – 40 новорожденных, 8/9 баллов – 30 новорожденных.

Среди детей от матерей из основной группы у 7,1 % была диагностирована врожденная пневмония, у 3,6 % морфофункциональная незрелость. Эти показатели значительно не отличаются от данных у женщин, не страдающих эндометриозом.

Одной из задач исследовать у нас было определение особенностей гематологических (гемостазиограмма) показателей крови, липидного спектра у женщин с эндометриозом. При анализе результатов в обеих группах достоверных различий мы не получили, кроме повышенного уровня в крови холестерина, но он был одинаково повышен в обеих группах $6,6 \pm 0,67$ ммоль/л.

Выводы.

1. Частота встречаемости эндометриоза невелика среди беременных, рожениц и родильниц в сравнении с другими гинекологическими заболеваниями в проведенных нами исследованиях, что подтверждается литературными данными.

2. В случае наступления беременности эндометриоз увеличивает вероятность выкидышей и развития угрозы прерывания беременности на разных сроках, поэтому назначается гормональная поддержка беременности.

3. Беременность не может рассматриваться в качестве возможной терапии эндометриоза, так как приводит лишь к временным исчезновениям симптомов эндометриоза и возможному возвращению их после родов и лактации. Поэтому пациентка не должна быть упущена из виду врача после родоразрешения в виду развития в последующем осложнений.

4. В силу этих обстоятельств каждая женщина с эндометриозом должна наблюдаться у врача и получать медикаментозную поддержку, а не пускать свою беременность на самотек. В противном случае она с высокой вероятностью может прерваться в первом триместре.

Согласно литературным данным (что подтверждено нашими исследованиями) высокая частота выкидышей при эндометриозе связана главным образом с двумя факторами:

1. Повышение сократительной активности миометрия, что вызвано усиленным образованием простагландинов $F_{2\alpha}$ в очагах эндометриоза (согласно литературным данным, что подтверждено нашими проведенными исследованиями).

2. Частой сопутствующей недостаточностью лютеиновой фазы (в связи с этим назначается гормональная поддержка беременности).

Литература

1. Бурлеев В.А., Лец Н.И. Роль брюшины в патогенезе наружно-генитального эндометриоза // Проблемы репродукции – 2001. – № 1 – С. 24–30.

2. Дамиров М.М., Слюсарь Н.Н., Шабанов А.М., Сюч Н.И., Полетова Т.Н., Бабков К.В., Бойчук В.С. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении больных аденомиозом // Акушерство и гинекология – 2003. – № 1 С. 34–37.

3. Кудрина Е.А., Ищенко А.И., Гадаева И.В., Шадыев А.Х., Коган Е.А. Молекулярно-биологические характеристики наружного генитального эндометриоза // Акушерство и гинекология – 2000. – № 6 – С. 24–27.

4. Кузмичев Л.Н., Леонов Б.В., Смольникова В.Ю., Киндарова Л.Б., Беляева А.А. Эндометриоз : этиология и патогенез, проблема бесплодия и современные пути ее решения в программе экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология – 2001. – № 2 – С. 8–11.

5. Филонова Л.В., Александрова Н.Н., Брусницина В.Ю., Чистякова Г.Н., Мазуров А.Д. Способ доклинической диагностики генитального эндометриоза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 1 – С. 69–72.

PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS IN HISTORY

Savickaya V.M., Korshikova R.L., Akulich N.S. Petrova E.V., Zhukovich A.S.,
Sinkevich Yu.M.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. This article presents the features of the course of pregnancy, childbirth in women with a diagnosis of genital endometriosis established before pregnancy. The outcome of labor in this pathology is analyzed, blood loss in childbirth is estimated in comparison with the control group of the study. Clinical, anamnestic, laboratory, morphometric parameters in women with endometriosis in history were retrospectively studied.

Key words: pregnant women, endometriosis, blood loss, miscarriage.

Поступила 27.07.2018

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДВОЙНЕЙ

Семенчук В.Л.

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

Резюме. Беременность монохориальной (МХ) двойней продолжает оставаться группой высокого риска антенатальных и перинатальных осложнений. Антенатальными осложнениями при беременности МХ двойней являются фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), диссоциированное развитие плодов, внутриутробная гибель плодов, синдром обратной артериальной перфузии. Прогнозирование, своевременная диагностика и лечение осложнений позволяют снизить число неблагоприятных исходов при беременности МХ двойней.

Ключевые слова: монохориальная двойня, фето-фетальный трансфузионный синдром, диссоциированное развитие плодов.

Введение. Многоплодные беременности составляют 0,7–1,5 % из общего числа беременностей. Пациентки с многоплодной беременностью продолжают оставаться группой высокого риска перинатальных осложнений. Даже при современном развитии медицины перинатальная смертность при беременности двойней в 5 раз выше, чем при одноплодной беременности. Монохориальная беременность может осложняться задержкой внутриутробного роста (ЗВУР) плодов, врожденными пороками развития (ВПР), фето-фетальным трансфузионным синдромом (ФФТС), внутриутробной гибелью одного или обоих плодов и синдромом обратной артериальной перфузии (СОАП), неразделившейся двойней [1, 2]. ЗВУР одного или обоих плодов при многоплодной беременности встречается в 10 раз чаще, чем при одноплодной, и составляет при монохориальных (МХ) и бихориальных (БХ) двойнях 30 % и 20 %, соответственно. ФФТС осложняет 5–25 % МХ беременностей, а перинатальная смертность при ФФТС может достигать 60–100 % [3].

Цель работы: определить прогностические критерии развития антенатальных осложнений при беременности МХ двойней.

Материал и методы исследования. Проспективно обследованы 183 женщины, беременные МХ двойней, родоразрешенные в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2012 года по 2018 год. Первую группу составили 87 (47,5 %) МХ двоен с ФФТС,

вторую – 40 (21,9 %) МХ двоен с диссоциированным развитием плодов (различие в массе 20 % и более) и третью группу – 56 (30,6 %) МХ двоен с нормальным развитием плодов.

Возраст беременных в группе 1 составил 28 (25–30) лет, в группе 2 – 27 (23–30) лет, в группе 3 – 29 (25–31) лет, ($p>0,05$). У всех женщин беременность двойней наступила спонтанно без использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Всем беременным выполнена оценка состояния плодов в I, II, III триместрах беременности с использованием ультразвуковых аппаратов Voluson E8 Expert.

Основными УЗ-критериями МХ двойни явились: единая плацента, одинаковый пол плодов, отсутствие ткани хориона между амниотическими перегородками близнецов (отсутствие «лямбда-признака») и тонкая (менее 2 мм) межамниотическая мембрана. В I (11/0 – 13/6 недель) триместре беременности измеряли толщину воротничкового пространства (ВП), копчиково-теменные размеры (КТР) и разницу между размерами ВП и КТР плодов.

Во II и III триместрах беременности УЗ-исследование включало биометрию плодов, диаметров пуповин и размеров мочевых пузырей, а также доплерометрию в артерии пуповины, срединной мозговой артерии, венозном протоке, оценку индексов амниотической жидкости или максимального вертикального пакета околоплодных вод обоих плодов и состояния плацент.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0», база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2007. 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. В случае если ожидаемая частота признака составляла менее 5, применяли двусторонний критерий Фишера (F). Проводили ROC-анализ для получения численного значения клинической значимости. Данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95 % ДИ, Se (чувствительность, %) и Sp (специфичность, %). Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Средний срок исследования в группах был сопоставим и составил в 1 группе 86 (84–89) дней беременности, во 2 группе – 85 (83–88), в 3 – 84 (82–86) дней ($p>0,05$). Срок беременности по размерам, толщина ВП, КТР, разница между данными показателями первого и второго плодов в группах исследования представлены в таблице 1. Статистически значимые различия установлены в разнице толщины ВП между группой двоен с ФФТС и группой с диссоциированным развитием плодов; а также и между группой двоен с ФФТС и нормально протекающей беременностью.

Таблица 1 – Ультразвуковые параметры плодов исследуемых групп в I (11/0 – 13/6 недель) триместре беременности

Показатели	Группа 1 Me ($Q_{25}-Q_{75}$)	Группа 2 Me ($Q_{25}-Q_{75}$)	Группа 3 Me ($Q_{25}-Q_{75}$)	Статистическая значимость результатов
Срок беременности по менструации, дни	86 (84–89)	85 (83–88)	84 (82–86)	Группа 1–2: U=221; p=0,550 Группа 2–3: U=183; p=0,276 Группа 1–3: U=218; p=0,067
Срок 1 плод, дни	84 (80–88)	84 (78–85)	84 (80–88)	Группа 1–2: U=289; p=0,502 Группа 2–3: U=277; p=0,467 Группа 1–3: U=464; p=0,988

Показатели	Группа 1 Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	Группа 2 Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	Группа 3 Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	Статистическая значимость результатов
Срок 2 плод, дни	85 (82–90)	85 (82–88)	84 (81–88)	Группа 1–2: U=301; p=0,585 Группа 2–3: U=328; p=0,970 Группа 1–3: U=405; p=0,501
Разница, дни	2 (1–4) ^{1–3}	3 (1–4) ^{2–3}	1 (0–2)	Группа 1–2: U=431; p=0,869 Группа 2–3: U=273; p=0,017 Группа 1–3: U=348; p=0,008
ВП 1 плода, мм	1,4 (1,2–1,5) ^{1–2,1–3}	1,2 (1,0–1,2)	1,2 (1,0–1,4)	Группа 1–2: U=352; p=0,007 Группа 2–3: U=384; p=0,660 Группа 1–3: U=518; p=0,016
ВП 2 плода, мм	0,9 (0,8–1,0)	0,9 (0,8–1,0)	1,0 (0,8–1,2)	Группа 1–2: U=544; p=0,709 Группа 2–3: U=292; p=0,058 Группа 1–3: U=613; p=0,147
Разница ВП, мм	0,4 (0,2–0,5) ^{1–2,1–3}	0,2 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,2)	Группа 1–2: U=398; p=0,033 Группа 2–3: U=342; p=0,268 Группа 1–3: U=358; p<0,001
Разница КТР, мм	4,0 (1,0–6,8)	5,0 (2,0–8,0) ^{2–3}	2,1 (1,0–3,3)	Группа 1–2: U=216; p=0,278 Группа 2–3: U=140; p=0,006 Группа 1–3: U=285; p=0,078

Примечание:

^{1–2} – статистически значимые различия между группами 1 и 2;

^{2–3} – статистически значимые различия между группами 2 и 3;

^{1–3} – статистически значимые различия между группами 1 и 3.

В различиях по размерам КТР в группах статистически значимые различия получены между группой с диссоциированным и нормальным развитием плодов при двойне.

Для оценки клинической значимости различий в значениях КТР и ВП между плодами был проведен ROC-анализ (рисунок 1, 2).

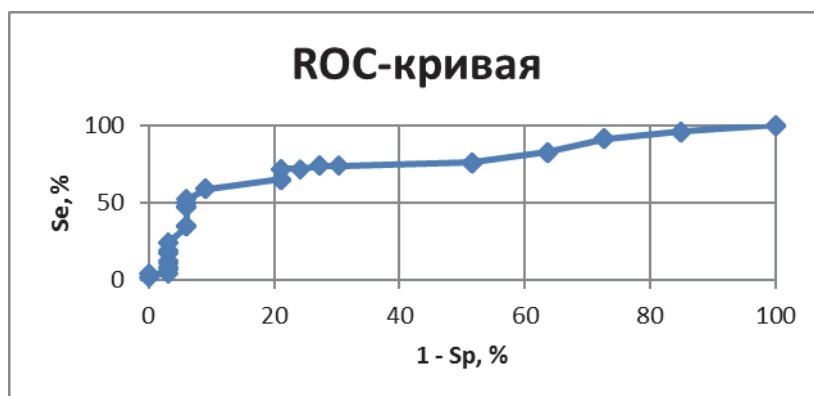


Рисунок 1 –ROC-кривая прогнозирования развития ФФТС при МХ двойне

При МХ двойне шансы развития ФФТС выше при различии в размерах воротникового пространства 0,3 мм и более между плодами (AUC 0,76, 0,66–0,87, p<0,001, чувствительность 71,7 %, специфичность 78,8 %). Увеличение воротникового пространства является следствием увеличения ОЦК у одного из плодов при ФФТС при МХ двойне.

На рисунке 2 представлены результаты ROC-кривой прогнозирования диссоциированного развития плодов при МХ двойне.

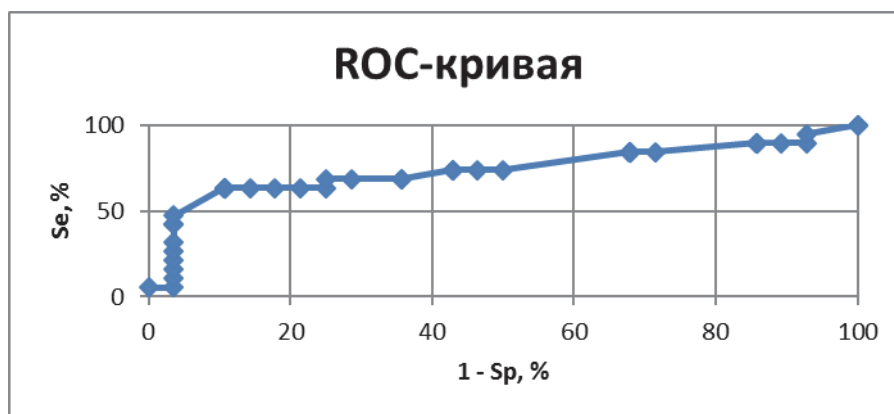


Рисунок 2 – ROC-кривая прогнозирования диссоциированного развития плодов при МХ двойне

При МХ двойне шансы развития диссоциированного развития плодов выше при различии в размерах КТР 5 мм и более между плодами (AUC 0,74, 0,59–0,89, $p=0,020$, чувствительность 63 %, специфичность 89 %). Возможной причиной диссоциированного развития плодов при МХ двойне является первичная фетоплацентарная недостаточность и патологическое прикрепление пуповины у одного из плодов.

Заключение. Совокупность ультразвуковых критериев в I триместре беременности (расширение воротникового пространства, уменьшение КТР одного из плодов) позволяют сформировать группу риска по возможному развитию фето-фетального синдрома и диссоциированного развития плодов. При монохориальной двойне в первом триместре беременности маркером развития фето-фетального синдрома является разница в размерах воротникового пространства 0,3 мм и более. Различие в размерах КТР 5 мм и более между плодами является маркером диссоциированного развития плодов.

Литература

1. Sebire, N. / N. Sebire [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol, 1997. – Vol. 10. – P. 86–89.
2. Stamilio, D. / D. Stamilio [et al.] // Twin-twin transfusion syndrome: an ethics-based and evidence-based argument for clinical research // Am. J. Obstet. Gynecol, 2010. – Vol. 203. – P. 3–16.
3. Quintero, R. / R. Quintero Ultrasound Obstet. Gynecol, 2010. – Vol. 36. – P. 6–9.

PREDICTION OF ANTENATAL COMPLICATIONS WITH PREGNANCY OF MONOCHORIONIC TWINS

Semenchuk V.L.

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

Summary. Pregnancy of monochorionic twins continues to be a group of high-risk antenatal and perinatal complications. Antenatal complications in monochorionic twins pregnancy are Twin-twin transfusion syndrome, dissociated development of fetuses, intrauterine fetal death, reverse arterial perfusion syndrome. Forecasting, timely diagnosis and treatment of complications can reduce the number of adverse outcomes in pregnancy monochorionic twins.

Key words: monochorionic twins, Twin-twin transfusion syndrome, dissociated development of fetuses.

Поступила 31.07.2018

ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ И ИНДИВИДУАЛЬНО-ХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Сидоренко В.Н.¹, Аринчина Н.Г.²

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

²УО «Белорусский государственный университет физической культуры»
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Обследовано 200 беременных женщин. В сроке беременности от 12 до 20 недель. Были использованы методики: оценка личностных особенностей по опроснику Р. Кеттелла; самооценочный тест «Характеристика эмоциональности» Е. П. Ильина; методика «Мотивы сохранения беременности» Рабовалюк Л.Н., Кравцова Н.А., а также были рассмотрены некоторые социальные факторы. Выявлено, что женщины с угрозой прерывания беременности, имели личностные особенности, изменённый (повышенный) уровень эмоциональности, особенности мотивации к сохранению беременности на фоне несколько сниженной готовности к материнству. Важно отметить, что в этой группе женщины были моложе, реже состояли в браке, чаще имели незаконченное образование и карьерные перспективы в данное время по сравнению с группой женщин с физиологически протекающей беременностью.

Ключевые слова: беременные женщины, угроза прерывания беременности, личностные особенности, эмоциональность, мотивация сохранения беременности.

Введение. В современной психологии приоритетной задачей не так давно стало изучение психологического статуса женщины в период беременности. Последние исследования в области медицинской и перинатальной психологии позволяют качественнее описать различные психологические особенности, сопровождающие внутриутробное развитие ребёнка и физиологические изменения в организме беременной женщины [1, 2]. Происходят изменения психоэмоционального состояния женщины, её настроения, появление тревоги и страхов, становление образа младенца, осознание женщиной своей материнской роли. Актуальность изучения психологии материнства и беременности продиктована остротой демографических проблем, связанных с падением рождаемости; ростом статистики неблагополучных и преждевременных родов; большим числом случаев нарушения протекания беременности (до 65 %); и случаев летального исхода родов для женщины или новорожденного; устойчивым высоким числом беременностей, протекающих с угрозой прерывания. Актуальность развития психологического подхода к изучению беременности связана с тем, что, несмотря на современные достижения в области физиологии, гинекологии и акушерства, повышение научного уровня и применение различных форм психотерапии, психологические проблемы материнства и беременности, возможности их решения средствами психологической помощи остаются во многом нерешёнными [1, 2, 3].

Невынашивание беременности продолжает оставаться актуальной проблемой современного акушерства. Частота этого осложнения остаётся стабильной – от 10 % до 25 %. Это мультифакторная патология, в возникновении которой имеют значение инфекционные, метаболические, эндокринные, иммунологические и другие факторы [4, 5]. Наряду с этим ряд исследователей подчёркивают значение социальных и психоэмоциональных факторов в возникновении невынашивания беременности [5, 6].

Цель работы: изучить особенности психоэмоционального состояния женщин, имеющих угрозу прерывания беременности.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимали участие 200 беременных женщин (срок беременности 12–20 недель). С угрозой невынашивания

беременности – 70 человек (I группа); с нормальным физиологическим течением беременности – 130 человек (II группа).

Были использованы следующие методики: 16-факторный личностный опросник Р. Кеттелла [7], самооценочный тест «Характеристика эмоциональности» Е. П. Ильина [8], методика «Мотивы сохранения беременности» Рабовалюк Л.Н., Кравцова Н.А. [9]. Кроме того оценивали семейное положение, возраст, уровень образования, уровень доходов, социально-бытовые условия. Для оценки достоверности различий количественных показателей применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. Изучена факторная структура личности беременных женщин. В группе женщин, имевших угрозу прерывания беременности, были выявлены следующие особенности: эти женщины были замкнутыми, с трудностью установления контактов; конкретными с ригидностью мышления; эмоционально неустойчивые, раздражительные, утомлённые; независимые, упрямые, конфликтные; пессимистичные; суровые и практичные; недисциплинированные, консервативные; зависимые от своих желаний и настроений, с низким уровнем социальной адаптированности.

Данные оценки личностных качеств беременных представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели факторной структуры личности беременных женщин

Факторы первичные	Группы пациенток	
	I группа	II группа
A	2,10±0,89	5,84±1,21*
B	2,12±0,74	5,41±1,27*
C	3,37±0,83	5,11±1,12
E	6,37±0,64	4,96±1,26
F	3,62±0,50	5,33±1,47*
G	4,74±0,61	6,40±1,16*
H	5,11±0,54	5,48±1,35
I	1,49±0,36	6,13±1,44*
L	2,53±0,52	5,70±1,33*
M	5,46±0,84	3,89±1,50
N	1,10±0,38	6,40±1,40*
O	6,52±0,86	6,00±0,93
Q ₁	3,54±0,77	4,11±0,91
Q ₂	1,66±0,71	5,10±1,10*
Q ₃	3,18±0,39	5,68±1,20*
Q ₄	2,67±0,73	5,80±1,10*
SD	6,04±1,94	6,00±1,78
Факторы вторичные		
QI	5,80±0,49	5,49±1,61
QII	4,89±0,53	6,12±1,11
QIII	7,99±0,81	4,88±0,79*
QIV	4,94±0,48	4,16±1,43

Примечание: * – отмечено достоверное отличие, $p < 0,05$.

Женщины с физиологически протекающей беременностью имели следующие особенности: общительные, открытые; с развитым абстрактным мышлением, сообразительные, с достаточно высоким культурным уровнем; с некоторой эмоциональной неустойчивостью и раздражительностью; мягкие, уступчивые; зависимые; впечатлительные, дипломатичные и осторожные; изобретательные в сложных ситуациях; умеющие контролировать свои эмоции; собранные; с высоким уровнем социальной адаптации.

При сопоставлении показателей факторной структуры личности были выявлены достоверные отличия ($p < 0,05$) факторов А, В, I, L, N, Q₂, Q₃, Q₄, Q_{III}. Определено, что женщины, имеющие угрозу прерывания беременности достоверно более замкнутые, скрытные, более конкретны, суровы и рациональны, не дипломатичны и с более низким уровнем социальной адаптированности; более недисциплинированы, зависимы от своих желаний по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью.

Было выявлено, что в группе женщин с угрозой невынашивания беременности отмечался повышенный уровень эмоциональности и повышенный уровень интенсивности эмоций; средний уровень длительности эмоций; высокий уровень отрицательного влияния эмоций на эффективность деятельности и общения. В группе женщин с физиологически протекающей беременностью отмечался средний уровень эмоциональности и средний уровень интенсивности эмоций; пониженная длительность эмоций; средний уровень негативного влияния эмоций на эффективность деятельности и общения. При сопоставлении показателей эмоциональности были выявлены достоверные отличия их уровня: у женщин с угрозой невынашивания беременности выше эмоциональная возбудимость, больше и длительнее эмоции, более сильное негативное влияние эмоций по сравнению с женщинами второй группы, $p < 0,05$. Показатели качественных характеристик эмоциональности беременных женщин представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели состояния эмоциональной сферы беременных женщин

№ п/п	Показатели эмоциональности беременных женщин	I группа	II группа
1	Эмоциональная возбудимость	$5,6 \pm 0,73$	$3,9 \pm 0,68^*$
2	Интенсивность эмоций	$6,4 \pm 0,46$	$4,4 \pm 0,83^*$
3	Длительность эмоций	$5,4 \pm 0,70$	$3,2 \pm 0,40^*$
4	Отрицательное влияние эмоций на эффективность деятельности и общения	$7,7 \pm 0,59$	$4,4 \pm 0,60^*$

Примечание: * – отмечено достоверное отличие, $p < 0,05$.

Выявлены следующие особенности мотивов сохранения беременности: у женщин первой группы отмечался средний уровень субъективной тревожности по поводу материальных затруднений, вызванных появлением (ожиданием) ребёнка; средний уровень готовности к материнству и любви к детям; средний уровень ощущения ограничения свободы, повышенный приоритет карьеры и учёбы над семейными и материнскими ценностями; снижена готовность к материнству, некоторый пессимистический настрой; стремление к сохранению беременности не из-за социального одобрения; невысокая степень желания реализоваться в будущем ребёнке; тенденция к сохранению отношений в семье за счёт манипулирования беременностью и ребёнком; низкий уровень страхов беременности. В таблице 3 представлены особенности мотивов сохранения беременности.

Таблица 3 – Особенности мотивов сохранения беременности у обследованных женщин

Наименование мотивов	Группы пациенток	
	1 группа	2 группа
Уровень субъективной тревожности	15,85±0,50	12,01±0,40*
Готовность к материнству	33,64±0,63	38,98±1,35*
Субъективное ощущение ограничения свободы	20,00±0,89	16,41±1,28*
Влияния беременности на здоровье	16,45±0,63	16,89±0,40
Оценка неготовности к материнству	19,48±1,00	16,55±0,65*
Социальная направленность беременности	21,37±0,50	23,46±0,40*
Степень реализации себя в ребенке	32,02±0,74	35,12±0,88
Влияние беременности на сохранение отношений в семье	14,28±0,51	15,44±0,66*
Страхи беременности	12,59±0,47	12,35±0,52

Примечание: * – отмечена достоверность отличий, $p < 0,05$.

У женщин второй группы также отмечался средний уровень субъективной тревожности из-за финансовых проблем; высокий уровень готовности к материнству (конструктивные мотивы сохранения беременности); низкий уровень ощущения ограничения свободы; низкий уровень ощущения проблем, касающихся материнства; стремление сохранить беременность не из-за социального одобрения; средняя степень желаний реализоваться в будущем ребёнке; средняя степень влияния беременности на сохранение отношений в семье; низкий уровень страхов беременности.

При сопоставлении показателей мотивов сохранения беременности были выявлены достоверные отличия, $p < 0,05$: у женщин с угрозой прерывания беременности отмечалась более выраженная тревожность по поводу финансового положения; более низкий уровень готовности к материнству; большее ощущение ограничения свободы из-за беременности; пессимистический настрой; более выраженная неготовность к материнству по сравнению с женщинами второй группы.

Важно отметить, что женщины выделенных групп существенно отличались социально-бытовыми условиями. Женщины первой группы были достоверно моложе ($22,13 \pm 0,45$ и $25,26 \pm 0,48$ лет, $p < 0,05$); они чаще имели незаконченное образование, они реже состояли в зарегистрированных отношениях; имели значительно более худшие жилищные и материальные условия по сравнению с женщинами второй группы.

Выводы. Выявлены психологические особенности беременных с угрозой невынашивания беременности: замкнутость, суровость, конфликтность, низкий уровень социальной адаптированности; повышенный уровень эмоциональной возбудимости, интенсивности и длительности эмоций, преобладание негативных эмоций; повышенная тревожность, невысокий уровень готовности к материнству. В значительной степени некоторые психологические особенности связаны с влиянием сложных социально-бытовых факторов. Всё вышеперечисленное свидетельствует о необходимости и актуальности оказания этим женщинам своевременной психологической поддержки и необходимости разработки новых форм социальной поддержки, нуждающимся в ней беременным женщинам.

Литература

1. Хломов, К. Д. Исследование психоэмоциональных и индивидуально- характерологических особенностей беременных с угрозой прерывания/ К. Д. Хломов, С. Н. Ениколопов // «Перинатальная психология и психология родительства». – 2007, № 3. – С. 38–49.
2. Хломов, К. Д. Влияние психоэмоциональных и индивидуально-характерологических особенностей на течение беременности у женщин с угрозой прерывания/ К. Д. Хломов, С. Н. Епифанцев // Сибирский психологический журнал. – 2007, № 26. – С. 148–153.

3. Епифанцева, М. В. Психоэмоциональные и индивидуально-характерологические особенности женщин с угрозой прерывания беременности / М.В. Епифанцева, Н.В. Дейнека // Междисциплинарные исследования: сб. ст. по мат. XI междун. Науч.-практ. конф. № 8.
4. Северный, А.А. Психосоматические аспекты беременности / А.А. Северный, Т.А. Баландина, К.В. Солод, Р.И. Шалина // Социальная и клиническая психиатрия. – 1995, № 4. – С. 17–22.
5. Шмуклер, А. Б. Психозы беременности: обзор литературы/ А. Б. Шмуклер // Проблемы «продукции». – 1995, № 2. – С. 19–22.
6. Баз, Л. Л. Исследование восприятия психологической поддержки беременными женщинами / Л. Л. Баз // Психологический журнал. – 1994, Т.15. – № 4. – С. 137–146.
7. Батаршев, А.В. Темперамент и характер: Психологическая диагностика. / А. В. Батаршев – М.: Изд-во ВЛАДОС-ПРЕСС, 2001.– 336 с.: ил. – (Психология для всех).
8. Ильин, Е.П. Эмоции и чувства / Е.П. Ильин. – СПб.: 2001.– С. 549–550.
9. Рабовалюк Л.Н. Методика исследования мотивов сохранения беременности (МИМСБ) / Л. Н. Рабовалюк // Молодой ученый. – 2012. – № 6. – С. 350–356.

PSYCHOEMOTICAL AND INDIVIDUAL-CHARACTEROLOGICAL FEATURES OF WOMEN WITH THREAT OF PREGNANCY OF PREGNANCY

Sidorenko V.N.¹, Arincina N.G.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus
Belarusian State University of Physical Culture
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. 120 pregnant women were examined. The gestation period was from 12 to 20 weeks. Methods were used: the evaluation of personality characteristics according to R. Cattell's questionnaire; self-evaluation test "Characteristic emotion" EP Il'in; technique "Motives for the Preservation of Pregnancy" Rabovulyuk LN, Kravtsova NA, and also some social factors were considered. It was revealed that women with the threat of abortion had personal characteristics, altered (increased) level of emotionality, had motivation peculiarities to preserve pregnancy against the background of somewhat reduced readiness for motherhood. It is important to note that in this group, women were younger, less likely to be married, more likely to have incomplete education and career prospects at a given time compared to a group of women with a physiologically pregnant pregnancy.

Key words: pregnant women, threat of abortion, personality traits, emotionality, motivation for maintaining pregnancy.

Поступила 27.07.2018

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ РЕЛАКСИНА, ИЛ-6, ИЛ-8 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Сушкова О.С.

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

Резюме. Вынашивание беременности при истмико-цервикальной недостаточности происходит в условиях ремоделирования структурных компонентов шейки матки на фоне изменения уровня концентрации релаксина, ИЛ-6, ИЛ-8, что может приводить к преждевременному прерыванию беременности. Поиск новых биохимических показателей, характеризующих степень изменения структурных компонентов шейки матки при истмико-цервикальной недостаточности, является приоритетным направлением в современном акушерстве.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, релаксин, ИЛ-6, ИЛ-8.

Введение. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – одна из частых причин преждевременного прерывания беременности.

ИЦН является причиной 15–40 % поздних самопроизвольных выкидышей и до 30 % преждевременных родов. По данным ВОЗ 15 миллионов детей ежегодно рождаются преждевременно, и это число увеличивается. В 184 странах частота преждевременных родов варьирует от 5 до 18 % от числа рожденных детей [1].

Механизм прерывания беременности при ИЦН состоит в том, что в связи с укорочением и размягчением шейки матки, зиянием внутреннего зева и цервикального канала плодное яйцо не имеет опоры в нижнем сегменте матки. При повышении внутриматочного давления по мере развития беременности плодные оболочки выпячиваются в расширенный цервикальный канал, инфицируются и вскрываются [2].

Релаксин – пептидный гормон, синтезирующийся в тканях яичников и плаценте. Одной из важных физиологических функций релаксина в организме является обеспечение регуляции репродуктивной системы. Релаксин, как гормон – регулятор беременности, индуцирует изменения в составе соединительной ткани, регулирует процесс имплантации, тонус миометрия и роды [3].

Стенка истмической части матки состоит из мышечной и соединительной тканей. Шейка матки является соединительнотканым образованием и состоит из коллагеновых волокон и внеклеточного матрикса, в состав которого входят протеогликаны. Молекула протеогликана состоит из двух частей: белковой (протеины) и полисахаридной (гликозаминогликаны). Гликозаминогликаны поддерживают структурную стабильность коллагеновых волокон, фиксируют воду и обеспечивают прочность на сжатие. Релаксин увеличивает гидратацию и уровень гликозаминогликанов, что способствует поддержанию упругости и эластичности шейки матки [4].

Данные современной литературы указывают на то, что развитие преждевременного прерывания беременности связано с наличием воспалительного процесса во всех структурах маточно-плацентарного комплекса. При этом роль провоспалительных цитокинов является неоспоримой в процессе созревания шейки матки, разрыве плодных оболочек, развитии маточных сокращений [5].

Цель работы: Установить концентрацию и определить взаимосвязь уровня биохимических показателей релаксина, ИЛ-6, ИЛ-8 с развитием истмико-цервикальной недостаточности у беременных.

Материалы и методы исследования. Обследовано 60 беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (I группа) и 20 беременных с физиологически протекающей беременностью (II группа).

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной базы данных MS Excel, пакета прикладных программ «Statistica 10.0». Для сравнения двух независимых групп для количественных признаков применяли непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных и количественных признаков применялся нелинейный регрессионный анализ. Различия между величинами считали значимыми при величине ошибки менее ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Средняя концентрация сывороточного релаксина ($Me (Q_{25}–Q_{75})$) в группе пациентов с ИЦН составил 88,6 (75,0–126,1) пг/мл, в группе беременных с физиологически протекающей беременностью составил 347,4 (330,46–368,08) пг/мл. При проведении сравнительного анализа выявлены статистически значимые отличия в показателях концентрации сывороточного релаксина в I и II группах ($p < 0,001$, $U_{M-W} = 1,5$). Данные представлены на рисунке 1.

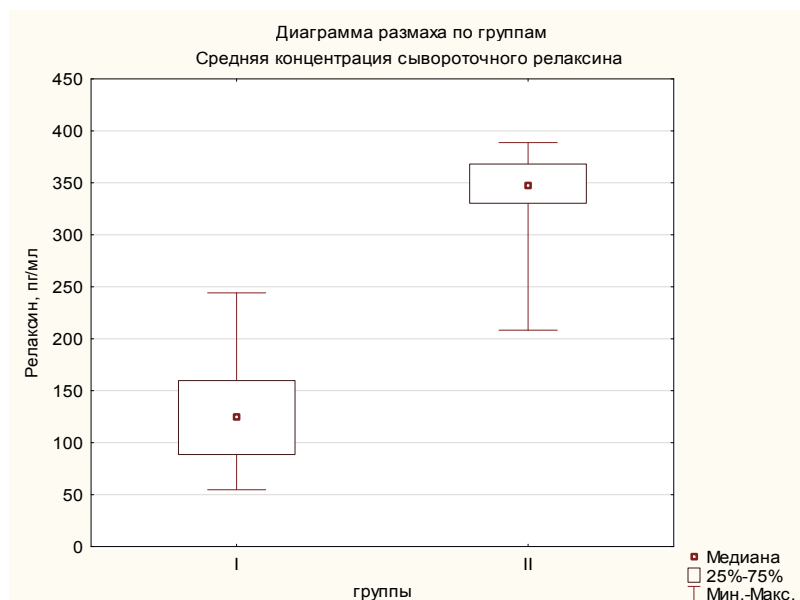


Рисунок 1 – Средняя концентрация релаксина (пг/мл) в сыворотке крови в I и II группах

Средняя концентрация ИЛ-6 (Ме (Q₂₅–Q₇₅)) в сыворотке крови в группе пациентов с ИЦН составила 5,99 (4,1–7,61) пг/мл, в группе беременных с физиологически протекающей беременностью – 1,9 (1,03–2,05) пг/мл. При проведении сравнительного анализа выявлены статистически значимые отличия в показателях концентрации ИЛ-6 в I и II группах ($p=0,000$ $U_{M-W}=43,0$). Данные представлены на рисунке 2.

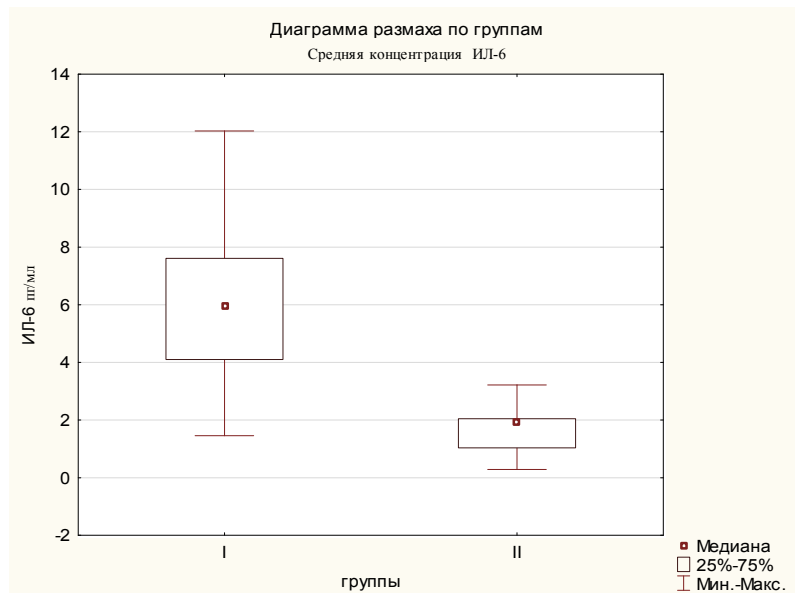


Рисунок 2 – Средняя концентрация ИЛ-6 (пг/мл) в сыворотке крови в I и II группах исследования

Средняя концентрация ИЛ-8 (Ме (Q₂₅–Q₇₅)) в сыворотке крови в группе пациентов с ИЦН составила 55,6 (35,43–64,52) пг/мл, в группе беременных с физиологически протекающей беременностью составила 9,69 (5,59–12,3) пг/мл. При проведении сравнительного анализа выявлены статистически значимые различия в показателях концентрации ИЛ-8 в I и II группах ($p<0,001$, $U_{M-W}=7,0$). Данные представлены на рисунке 3.

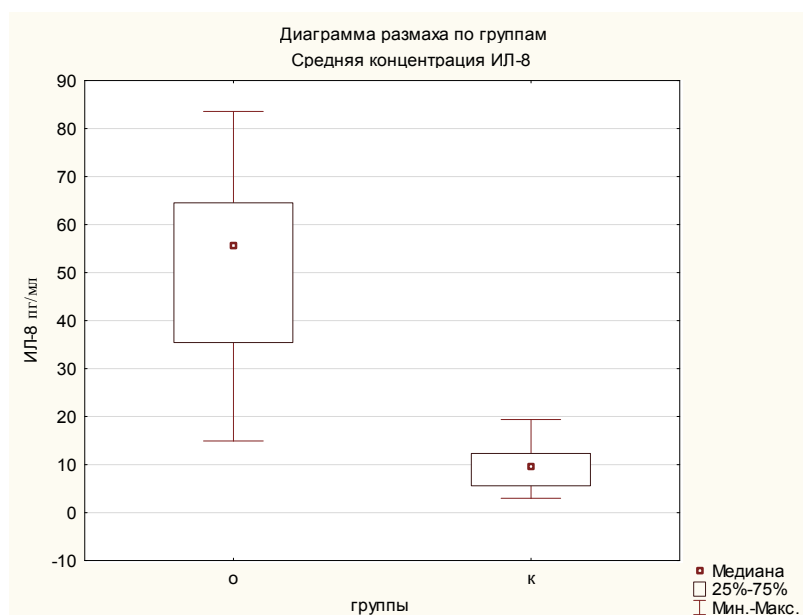


Рисунок 2 – Средняя концентрация ИЛ-8 (пг/мл) в сыворотке крови в I и II группах

Для определения взаимосвязи показателей концентрации релаксина, ИЛ-6, ИЛ-8 с развитием истмико-цервикальной недостаточности проведен логистический регрессионный анализ. Результаты построения логистической регрессионной модели представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Взаимосвязь концентрации релаксина, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крове с развитием истмико-цервикальной недостаточности.

Показатели	Концентрация релаксина, пг/мл	Концентрация ИЛ-6, пг/мл	Концентрация ИЛ-8, пг/мл
ИЦН	$\chi^2=82,895$ $p=0,000$ $B_0=-14,89$	$\chi^2=58,875$ $p=0,000$ $B_0=5,0$	$\chi^2=76,864$ $p=0,000$ $B_0=9,22$

По результатам исследования получены статистически значимые результаты взаимосвязи между показателями концентрации сывороточного релаксина, ИЛ-6, ИЛ-8 и возникновением истмико-цервикальной недостаточности при беременности.

Выводы.

1. Установлено, что средняя концентрация сывороточного релаксина у пациентов с ИЦН была снижена в 3,9 раза по сравнению с физиологически протекающей беременностью и составила 347,4 (330,46–368,08) пг/мл.

2. Установлено, что средняя концентрация ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с ИЦН повышены в 3 и 5 раз соответственно по сравнению с аналогичными показателями при физиологически протекающей беременности и составили 5,99 (4,1–7,61) пг/мл (ИЛ-6), 9,69 (5,59–12,3) пг/мл (ИЛ-8).

3. Определена взаимосвязь уровня концентрации релаксина, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови у беременных с развитием истмико-цервикальной недостаточности при беременности, что может приводить к преждевременному прерыванию беременности.

Литература

1. Беспалова, О.Н. Выбор метод коррекции истмико-цервикальной недостаточности / О.Н. Беспалова, Г.С. Саргсян // Журнал акушерства и женских болезней – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 157–168.
2. Тетруашвили, Н.К. Истмико-цервикальная недостаточность с пролабирование плодного пузыря: новые возможности терапии / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, А.К. Милушева // Медицинский совет – 2015. – № XX – С. 85–89.
3. The role of relaxin in normal and abnormal uterine function during the menstrual cycle and early pregnancy / S.A. Marshall [et al.] // Reprod Sci. – 2017. – Vol. 24(3). – P. 342–354.
4. Horton J.S. Relaxin modulates proinflammatory cytokine secretion from human decidual macrophages / J.S. Horton, S.Y. Yamamotoant, G.D. Bryant-Greenwood // Biol of Reprod. – 2011. – Vol. 85. – P. 788–797.
5. Румянцева В.П. Полиморфизм генов цитокинов при своевременных родах и перенашивании беременности / В.П. Румянцева [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 6. – С. 34–40.

INTERRELATION OF RELAXIN, IL-6, IL-8 CONCENTRATION IN THE SERUM OF PREGNANT WOMEN WITH CERVICAL INSUFFICIENCY.

Sushkova O.S.

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

Summary. The pregnancy in case of cervical insufficiency occurs in conditions of remodeling of structural components of the cervix uteri against the background of a change in the concentration of relaxin, IL-6, IL-8, which can lead to premature termination of pregnancy. The search for new biochemical indicators of changes in the structural components of the cervix in case of cervical insufficiency is a priority in modern obstetrics.

Key words: cervical insufficiency, relaxin, IL-6, IL-8.

Поступила 27.07.2018

ПЛАНИРОВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Ткаченко О.В.¹, Вильчук К.У.¹, Руммо О.О.², Курлович И.В.¹, Калачик О.В.²,
Долголикова А.А.²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,
трансплантологии и гематологии»
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье приведены рекомендации по планированию беременности и прегравидарной подготовке после трансплантации почки. Предложены критерии по определению целесообразности планирования беременности у пациентки и классифицированию степени риска развития осложнений беременности.

Ключевые слова: планирование беременности, трансплантация почки, иммуносупрессия, прегравидарная подготовка.

Введение. Беременность после трансплантации почки классифицируется Европейской ассоциацией акушеров-гинекологов как «беременность высокого риска» [1, 2]. Степень риска и удельный вес осложнений беременности напрямую связан с состоянием здоровья пациентки и сохранностью функции трансплантата на момент планирования беременности, а также объемом и своевременностью прегравидарной подготовки [3–8]. По результатам работы с данной группой пациенток, на основании проведенного анализа перинатальных исходов и состояния здоровья пациенток в отда-

ленном периоде нами разработаны рекомендации по планированию беременности у женщин с трансплантированной почкой [9–12].

Планирование беременности.

1. Планирование беременности у женщин после трансплантации почки является обязательным и основополагающим условием благоприятного исхода беременности без нарушения функции трансплантата и ухудшения прогноза выживаемости трансплантата и пациента.

2. Применение живых вакцин после трансплантации органов и тканей противопоказано, введение других видов вакцин на фоне иммуносупрессивной терапии не сопровождается формированием поствакцинального иммунитета, соответственно, при невыполнении прививок согласно Национальному календарю профилактических прививок, целесообразно проводить иммунизацию против краснухи и других тератогенных инфекций женщинам репродуктивного возраста с ХПН до выполнения трансплантации.

3. При выполнении трансплантации по поводу системных заболеваний, таких как сахарный диабет, системная красная волчанка, планирование беременности возможно только в стадии полной компенсации основного заболевания с референтными значениями лабораторных показателей.

4. Планирование беременности возможно не ранее 12 месяцев после трансплантации, поскольку в течение этого периода вероятность отторжения наиболее высока, применяются повышенные дозы иммунодепрессантов, имеется риск реализации трансплантат-ассоциированных инфекций, а также формируется прогноз дальнейшего функционирования трансплантата почки. Оптимальным временем для наступления беременности является интервал от 2 до 7 лет после трансплантации. Однако, при определении максимально возможного для планирования беременности стажа трансплантата, основополагающим является сохранность функции, подтвержденная данными лабораторной и инструментальной диагностики. При стабильной функции трансплантата возможно планирование беременности и в более позднем сроке.

5. Критерии, определяющие возможность планирования беременности:

- трансплантат первичный, ретрансплантаций не было;
- отсутствие эпизодов острого и хронического отторжения в анамнезе;
- концентрация креатинина в сыворотке крови ≤ 135 мкмоль/л;
- суточная потеря белка $\leq 0,5$ г/сут;
- расчетная скорость клубочковой фильтрации ≥ 70 мл/мин;
- резистивный индекс артерий трансплантата $\leq 0,8$;
- нет сопутствующей фетотоксической инфекции в активной фазе (цитомегаловирус, вирус простого герпеса);
- дозы иммунодепрессантов стабилизированы на поддерживающем уровне: такролимус $\leq 0,1$ мг/кг/сут, азатиоприн ≤ 2 мг/кг/сут, метилпреднизон ≤ 15 мг/сут, циклоспорин ≤ 4 мг/кг/сут, концентрация циклоспорина 100–150 нг/мл;
- при наличии симптоматической артериальной гипертензии достигнут целевой уровень АД 130/80 мм рт. ст. с использованием одного гипотензивного лекарственного средства.

6. При решении вопроса о возможности планирования беременности обязателен персонифицированный подход к пациенту и междисциплинарное взаимодействие врачей-акушеров-гинекологов, врачей-трансплантологов, врачей-нефрологов, врачей-терапевтов.

7. Высокий риск осложнений беременности определяет необходимость медицинского наблюдения и родоразрешения на IV уровне оказания перинатальной помощи (ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»).

8. Обязательным условием является комплаентность пациентки.

9. Прерывание беременности нежелательно, поскольку сопряжено с высоким риском инфекционно-воспалительных осложнений и может стать причиной дисфункции

почечного трансплантата, поэтому, в случаях, когда имеются противопоказания для беременности, обязательным является назначение безопасного метода контрацепции.

Прегравидарная подготовка.

1. Замена лекарственных средств, применяемых для лечения основного и сопутствующих заболеваний, на разрешенные во время беременности до прекращения контрацепции (осуществляется врачом-акушером-гинекологом, врачом-трансплантологом, врачом-нефрологом, врачом-терапевтом).

2. Контролируемая отмена микофенолатов, ингибиторов пролиферативного сигнала (FDA, класс D), замена их иммунодепрессантами, не имеющими эмбриотоксического действия (FDA, класс C) не менее, чем за 6 месяцев до предполагаемого зачатия (осуществляется врачом-нефрологом).

3. Установление референтной концентрации назначенных иммунодепрессантов в сыворотке крови до наступления беременности. Поддержание терапевтической концентрации ингибиторов кальциневрина в крови (осуществляется врачом-нефрологом).

4. В случае анемии нефрогенного генеза – исследование показателей обмена железа, маркеров анемии (уровня фолиевой кислоты и витамина B₁₂), соблюдение принципов рационального питания, назначение антианемических лекарственных средств с установлением референтной концентрации гемоглобина не менее, чем за 1 месяц до предполагаемого зачатия (осуществляется врачом-акушером-гинекологом, врачом-нефрологом, врачом-терапевтом).

5. Санация очагов инфекции мочевых путей и внепочечных очагов инфекции (осуществляется врачом-акушером-гинекологом, врачом-нефрологом, врачом-терапевтом).

Группы риска осложнений беременности.

Пациентки с трансплантированной почкой представляют группу риска:

- по преэклампсии,
- по развитию фетоплацентарной недостаточности,
- по развитию ренальной дисфункции/отторжения трансплантата,
- по инфицированию.

Критерии включения в группу высокого риска развития осложнений беременности:

- наличие сопутствующей соматической патологии (сахарный диабет, системная красная волчанка, кардиомиопатия и др.);
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез;
- наличие, усугубление симптоматической артериальной гипертензии;
- наличие протеинурии до или с ранних сроков беременности;
- рецидивирующая бессимптомная бактериурия;
- концентрация креатинина более 120 мкмоль/л;
- гиперкоагуляционный синдром или состояние тромботической готовности.

Заключение.

1. Обязательным условием благоприятного течения и исхода беременности у пациенток с трансплантированной почкой является персонифицированный подход к возможности планирования беременности и активное междисциплинарное взаимодействие на всех этапах оказания медицинской помощи.

2. Важным этапом является динамический диагностический мониторинг с выделением пациенток групп высокого риска развития осложнений беременности для проведения интенсифицированных схем профилактики и превентивного лечения осложнений, применения дополнительных методов диагностики.

Литература

1. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions / G. Cabiddu [et all.] // J. Nephrol. – 2018. – № 4. – P. 187–191.
2. Vijayan, M. Pregnancy and the kidney transplant recipient / M. Vijayan, M. Pavlakis // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2017. – № 26 (6). – P. 494–500.
3. Reproductive life planning in women after kidney or liver transplantation / M. Szpotanska-Sikorska [et all.] // Clin. Transplant. – 2018. – № 11. – P. 1112–24.
4. Reproductive health in women following abdominal organ transplant / M. Sarkar [et all.] // Am. J. Transplant. – 2018. – № 18 (5) – P. 1068–1076.
5. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation / F.A. Mohammadi [et all.] // Clin. Transplant. – 2017. – № 31 (10). – P. 131–143.
6. Adhere: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus / O.O. Rummo [et all.] // Transplant. International. – 2017. – № 30 (1). – P. 83–95.
7. Калачик, О.В. Трансплантация почки: основные хирургические методы, ультразвуковая визуализация и минимально инвазивная коррекция патологии аллографта почки [Текст] / О.В. Калачик, А.М. Федорук. – Минск : Парадокс, 2016. – 160 с.
8. Kurz J.M. / Pregnancy after Solid Organ Transplantation / J.M. Kurz // MCN Am. J. Matern. Child. Nurs. – 2018. – № 43 (2). – P. 89–96.
9. Опыт ведения беременности и родов у женщин с трансплантированной почкой / О.В. Ткаченко [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. – Минск: Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя», 2016. – Вып. 9. – С. 171–177.
10. Ведение беременности и родов у женщин с трансплантированной почкой / О.В. Ткаченко [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – № 12. – С. 781–794.
11. Первый опыт успешного вынашивания беременности после симультанной трансплантации печени и почки с рено-портальной транспозицией / О.В. Ткаченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – № 19 (2). – С. 52–60.
12. Благоприятный исход беременности после трансплантации почки и аутоотрансплантации ткани паращитовидной железы. Клинический случай / О.В. Ткаченко [и др.] // Медицинские новости. – 2018. – № 5. – С. 29–32.

PLANNING PREGNANCY AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

**Tkachenko O.V.¹, Vilchuk K.U.¹, Rummo O.O.², Kurlovich I.V.¹, Kalachik O.V.²,
Dolgorikova A.A.²**

¹ *Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"*
Minsk, Republic of Belarus

² *Minsk Scientific Practical Center of Surgery, Transplantology And Hematology*
Minsk, Republic of Belarus

Summary. The article presents recommendations for planning pregnancy and preconception preparation after kidney transplantation. The criteria for determining the feasibility of pregnancy planning in the patient and the classification of the risk of pregnancy complications are proposed.

Key words: planning pregnancy, kidney transplant, immunosuppression, preconception preparation.

Поступила 02.08.2018

ДИАГНОСТИКА, МЕДИЦИНСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Ткаченко О.В., Курлович И.В.

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

Резюме. С современных позиций представлены особенности диагностики, медицинской профилактики и лечения осложнений беременности у пациенток с трансплантированной почкой.

Ключевые слова: беременность, трансплантация почки, осложнения беременности, диагностика, медицинская профилактика, лечение.

Введение. Беременность у пациенток с трансплантированной почкой сопряжена с повышенной частотой акушерских и перинатальных осложнений. При сравнении удельного веса акушерских осложнений и исходов беременности по данным Национального регистра беременностей после трансплантации, Neha A. et all., Raauw N. et all., среди реципиентов разных групп органов удельный вес осложнений беременности, в частности симптоматической артериальной гипертензии и преэклампсии, выше у пациенток с трансплантированной почкой, чем у реципиентов других органов и тканей [1, 2].

В настоящее время в Республике Беларусь отсутствуют рекомендации по ведению беременности и родоразрешению пациенток с трансплантированной почкой, международные рекомендации местами противоречивы и все еще оставляют ряд неосвещенных вопросов [3–5]. Это обуславливает необходимость разработки комплекса мероприятий по диагностике, медицинской профилактике и лечению осложнений беременности в данной группе пациенток.

Диагностика осложнений беременности. На основании собственных данных по ведению беременности и родоразрешению пациенток с трансплантированной почкой нами разработан комплекс мероприятий по диагностике, медицинской профилактике и лечению осложнений беременности в этой группе пациенток. Протокол диагностики осложнений беременности у пациенток с трансплантированной почкой помимо обязательного клинического, лабораторного и инструментального обследования беременной*, регламентируемого клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17), включает дополнительные методы диагностики, которые представлены в таблице 1 (* – см. примечание таблицы).

Медицинская профилактика осложнений беременности. Согласно полученным нами результатам и в соответствии с данными других авторов своевременное проведение медицинской профилактики осложнений беременности у пациенток с трансплантированной почкой способствует пролонгированию беременности в этой группе пациенток до срока зрелого плода при сохранной функции трансплантата и отсутствии осложнений беременности, что позволяет улучшить материнские и перинатальные исходы, а также состояние пациенток и прогноз выживаемости трансплантата в отдаленном периоде [6–11]. Рекомендуемая медицинская профилактика осложнений беременности у пациенток с трансплантированной почкой представлена в таблице 2.

Таблица 1 – Диагностика осложнений беременности у пациенток с трансплантированной почкой

Показания к назначению	Лабораторная диагностика		Инструментальная диагностика
	Дополнительное исследование крови	Дополнительное исследование мочи	
Выполняется у всех беременных, рожениц и родильниц с трансплантированной почкой*	– мочевая кислота, – щелочная фосфатаза, – ЛДГ, – альбумин, – фракции билирубина, – ферритин, – железо сыворотки, – Д-димер, – общий холестерин, триацилглицериды, – ЛПВП, ЛПНП; – мониторинг концентрации иммунодепрессантов	– суточный клиренс по эндогенному креатинину, – анализ мочи на суточную потерю белка, – анализ мочи по Нечипоренко, – анализ мочи по Зимницкому, – бактериологический анализ мочи с установлением чувствительности к основному спектру антибиотиков	– профиль АД, – при первичном обследовании и у пациенток с САГ – СМАД; – доплерометрическое исследование сосудов трансплантата с определением резистивного индекса; – доплерометрическое исследование сосудов матки и плода
Анемия средней и тяжелой степени, рефрактерная к лечению	Исследование показателей обмена железа с определением общей железосвязывающей способности сыворотки крови и концентрации: – трансферрина, – цианокобаламина, – фолатов, – эндогенного эритропоэтина		Исключение патологии желудка, двенадцатиперстной кишки, печени, красного костного мозга; наследственных, онкологических заболеваний
Лихорадка неясного происхождения	– определение концентрации СРБ, АСЛО, РФ; – ПЦР-диагностика: ЦМВ, вирус Эбштейна-Барра, вирусы гепатита В, С, Е, герпеса 1-, 2-, 6-, 7-го типов; – ИФА-диагностика: определение иммуноглобулинов Ig A, Ig G, Ig M в динамике		Дополнительные методы инструментальной диагностики при наличии симптомов, характерных для патологии других органов и систем
Подозрение на острое отторжение трансплантата, дифференциальная диагностика с преэклампсией	Определение концентрации NGAL, L-FABP, цистатина С в динамике		В случае невозможности проведения дифференциальной диагностики с использованием неинвазивных методов – выполнение биопсии трансплантата

Примечание:

* – контроль указанных показателей при условии благоприятно протекающей беременности производится не реже 1 раза в 4 недели в I триместре, 1 раза в 3 недели во II триместре и каждые 7–10 дней в III триместре беременности. При развитии осложнений беременности и у пациенток группы высокого риска контроль показателей осуществляется соответственно: не реже 1 раза в 2 недели в I и II триместрах беременности, каждые 4–6 дней в III триместре и по показаниям.

Таблица 2 – Медицинская профилактика осложнений беременности у пациенток с трансплантированной почкой

Патогенетическая точка приложения	Лекарственные средства (ЛС)	Все пациентки с трансплантированной почкой		Пациентки группы высокого риска осложнений беременности	
		Срок назначения	Длительность приема	Срок назначения	Длительность приема
Профилактика преэклампсии, ренальной дисфункции/отторжения трансплантата, фетоплацентарной недостаточности	Антикоагулянтная терапия (предпочтительнее ЛС, обладающие ангиопротекторным действием) в профилактических дозах	С 28 недель беременности (с отменой за 12 часов до родоразрешения / операции и назначением через 8–12 часов в послеродовом / послеоперационном периоде); 7–10 дней послеродового периода	Курсами по 25 дней	С 14 недель беременности (с отменой за 12 часов до родоразрешения / операции и назначением через 8–12 часов в послеродовом / послеоперационном периоде); 6–8 недель послеродового периода	В непрерывном режиме
Уменьшение азотемии	Средства для лечения заболеваний печени: экстракт артишока по 2 драже 3 раза в сутки	С 20 недель беременности; 7–10 дней послеродового периода	Курсами по 14–28 дней	С 14 недель беременности; 6–8 недель послеродового периода	В непрерывном режиме
Нормализация обмена липидов	Метаболические средства, аминокислоты и их производные: Адеметионин	С 28 недель беременности; 7–10 дней послеродового периода 500–800 мг/сутки	Курсами по 10–14 дней	С 28 недель беременности; 6–8 недель послеродового периода 800–1600 мг/сутки	Курсами по 14–28 дней, в непрерывном режиме, в зависимости от результатов БАК, липидограммы
	Гепатопротекторные средства: урсодезоксихолевая кислота 250–500 мг/сутки, эссенциальные фосфолипиды 1800 мг/сутки	С 28 недель беременности; 7–10 дней послеродового периода	Курсами по 10–14 дней	С 14 недель беременности; 6–8 недель послеродового периода	
Улучшение уродинамики, профилактика ренальной дисфункции и инфицирования мочевых путей	Фитопрепараты для профилактики инфекций мочевыводящих путей в акушерстве; При выявлении бессимптомной бактериурии – лечение (см. Таблицу 3)	С 14 недель беременности; 6–8 недель послеродового периода	Курсами по 14–28 дней	С 14 недель беременности; 6–8 недель послеродового периода	В непрерывном режиме

Таблица 3 – Лечение осложнений беременности у пациенток с трансплантированной почкой

Вид осложнения		Препараты выбора	Альтернативные препараты	Особенности назначения
Симптоматическая артериальная гипертензия		Метилдопа, магния сульфат, фитопрепараты для седативной терапии	Селективные бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов	При резистентных формах – сочетание 2–3 ЛС
Инфекционные осложнения, этиология*	Бактериальная	Ингибитор-защищенные полусинтетические пенициллины, цефалоспорины III–IV поколения	Фосфомицина трометамол, карбапенемы (эртапенем, меропенем, дорипенем)	Используются пролонгированные ступенчатые схемы, в случае необходимости назначения макролидов – коррекция доз иммунодепрессантов
	Вирусная (семейство Herpes-вирусов)	Ацикловир	Валацикловир	При системном назначении – коррекция доз иммунодепрессантов и мониторинг клиренса по эндогенному креатинину
	Грибковая (семейство Candida)	Натамицин	Нистатин	В случае необходимости назначения производных имидазола (клотримазол, кетоконазол, флуконазол, итраконазол) – коррекция доз иммунодепрессантов
Бессимптомная бактериурия		Фосфомицина трометамол, амоксициллин / клавуланат, цефалоспорины	Нитрофурантоин	При рецидивирующей бессимптомной бактериурии назначается пролонгированный курс антибактериальной терапии, антибиотикопрофилактика
Анемия		Комбинированные противоанемические средства двухвалентного железа с фолиевой, аскорбиновой кислотой, цианокобаламином	Парентеральное введение препаратов железа, витаминов группы В; при стойком снижении показателей обмена железа, концентрации гемоглобина < 90 г/л – подкожное введение эритропоэтина	Режим дозирования эритропоэтина: 1 этап: 2 000 МЕ/мл 1 мл 3 раза в неделю на фоне парентерального введения препаратов железа до увеличения концентрации гемоглобина ≥ 5 г/л; 2 этап: 2 000 МЕ/мл 1 мл 1 раз в неделю на фоне перорального приема препаратов железа до достижения концентрации гемоглобина ≥ 100 г/л
Отторжение трансплантата**		Метилпреднизолон 500–750 мг внутривенно (пульс-терапия)	Коррекция доз иммунодепрессантов	Исключить вероятность циклоспориновой токсичности при наличии его в схеме иммуносупрессивной терапии

Примечание:

* – с целью медицинской профилактики инфицирования обязательным является предупреждение контакта с пациентами, имеющими: активные формы бактериальных и вирусных респираторных, алиментарных инфекций; кожные и слизистые проявления герпетической инфекции;

** – лечение осуществляется врачом-нефрологом.

Лечение осложнений беременности. Лечение осложнений беременности у пациенток с трансплантированной почкой сопряжено с многофакторностью их этиологии и патогенеза, высокой частотой атипичных клинических форм и коморбидностью течения и должно осуществляться в соответствии с рекомендациями, представленными в таблице 3.

Заключение. Диагностика, медицинская профилактика и лечение осложнений беременности у пациенток с трансплантированной почкой должны иметь многовекторную направленность и учитывать вероятность преобладания каждого этиологического фактора в развитии клинической картины осложнения. Основными точками приложения являются:

- 1) изменение функционирования системы «мать-плацента-плод» в условиях тяжелой соматической патологии;
- 2) присоединение дисфункции трансплантата к симптомам гестационных осложнений;
- 3) развитие побочных эффектов иммуносупрессивной терапии, потенцирующих выраженность осложнений беременности или клинически схожих с ними.

Литература

1. Kidney function after a hypertensive disorder of pregnancy: a longitudinal study / N. Paauw [et all.] // Am. J. Kidney Dis. – 2018. – № 71(5). – P. 619–626.
2. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management / A. Neha [et all.] // Rev. Obstet. Gynecol. – 2016. – № 6 (3/4) – P. 116–125.
3. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions / G. Cabiddu [et all.] // J. Nephrol. – 2018. – № 4. – P. 187–191.
4. Мурашко, Л. Е. Заболевания почек у беременных и беременность после трансплантации почки [Текст] / Л. Е. Мурашко, И. Е. Кандидова, Г. Т. Сухих. – М.: Авторская Академия, 2012. – 202 с.
5. Pregnancy after kidney transplantation: high rates of maternal complications / C. Candido [et all.] // J. Bras. Nefrol. – 2016. – № 38 (4). – P. 421–426.
6. Preeclampsia and long-term renal function in women who underwent kidney transplantation / V. Vannevel [et all.] // Obstet. Gynecol. – 2018. – № 131 (1) – P. 57–62.
7. Shah, P.B. Preeclampsia risks in kidney donors and recipients / P. B. Shah, M. Samra, M. A. Josephson // Curr. Hypertens. Rep. – 2018. – № 20 (7). – P. 59–62.
8. Первый опыт успешного вынашивания беременности после симультанной трансплантации печени и почки с рено-портальной транспозицией / О. В. Ткаченко [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – № 19 (2). – С. 52–60.
9. Опыт ведения беременности и родов у женщин с трансплантированной почкой / О. В. Ткаченко [и др.] // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. – Минск: Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя», 2016. – Вып. 9. – С. 171–177.
10. Благоприятный исход беременности после трансплантации почки и аутооттрансплантации ткани парашитовидной железы. Клинический случай / О.В. Ткаченко [и др.] // Медицинские новости. – 2018. – № 5. – С. 29–32.
11. Ведение беременности и родов у женщин с трансплантированной почкой / О.В. Ткаченко [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – № 12. – С. 781–794.

DIAGNOSIS, MEDICAL PREVENTION AND TREATMENT OF PREGNANCY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANT

Tkachenko O.V., Kurlovich I.V.

*Republican Scientific Practical Center «Mother and Child»
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article presents the features of diagnosis, medical prevention and treatment of pregnancy complications in patients with kidney transplant from the modern point of view.

Key words: pregnancy, kidney transplant, pregnancy complications, diagnosis, medical prevention, treatment.

Поступила 02.08.2018

**РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПАЦИЕНТОК
С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ, ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ
ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
С ИММУНОДЕПРЕССАНТАМИ**

**Ткаченко О.В., Курлович И.В., Нагибович С.Ю., Римашевский В.В., Панкратова
О.А., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В.**

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

Резюме. В статье представлены рекомендации по родоразрешению, анестезиологическому пособию и ведению послеродового периода при трансплантированной почке, указаны критические периоды и сроки госпитализации, особенности назначения лекарственных средств на фоне иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: беременность, трансплантация почки, родоразрешение, послеродовой период, иммуносупрессия.

Введение. В связи с активным развитием отечественной трансплантологии, увеличивающимся количеством беременностей после трансплантации, появлением повторнобеременных женщин с трансплантированной почкой все более актуальным становится вопрос о методе родоразрешения таких пациенток, тактике ведения послеродового периода, а также возможности грудного вскармливания новорожденных. Наличие сопутствующей соматической патологии и медицинское наблюдение пациенток с трансплантированной почкой у специалистов разного профиля определяют необходимость освещения вопросов возможности токсических эффектов и наличия потенциально опасных комбинаций лекарственных средств с иммунодепрессантами, влекущих за собой дисфункцию и повреждение трансплантата [1, 2]. Результаты собственных исследований, как и данные других авторов, свидетельствуют о зависимости благоприятного долгосрочного прогноза выживаемости трансплантата от правильного выбора тактики ведения пациента и согласованности медицинской интервенции на разных этапах оказания врачебной помощи [3-9]. По результатам исследования разработаны практические рекомендации по родоразрешению, ведению послеродового периода и анестезиологическому пособию у пациенток с трансплантированной почкой.

Критические периоды и сроки госпитализации. В течение всей беременности, а также на этапе планирования и в послеродовом периоде осуществляется двойная диспансеризация пациенток с трансплантированной почкой врачом-акушером-гинекологом и врачом-нефрологом. При наличии сопутствующей соматической патологии, развитии осложнений беременности, а также в группе пациенток высокого риска тактика определяется врачебным консилиумом.

Рекомендуемые сроки госпитализации в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»:

10–12 недель – определение персонифицированных референтных уровней лабораторных и инструментальных показателей в условиях отсутствия гемодинамической нагрузки;

18–20 недель – решение вопроса о целесообразности пролонгирования беременности согласно результатам диагностики с учетом комбинированного генетического скрининга II-го триместра.

27–28 недель – диагностический поиск с учетом повышения риска развития пре-эклампсии, фетоплацентарной недостаточности, ренальной дисфункции, отторжения трансплантата, решение вопроса о необходимости досрочного родоразрешения;

33–34 недели – срок манифестации осложнений беременности, дифференциальный диагноз и лечение осложнений, при необходимости досрочного родоразрешения госпитализация является дородовой;

36–37 недель – дородовая госпитализация при благоприятно протекающей беременности.

Родоразрешение. Предпочтительным методом родоразрешения у пациенток с трансплантированной почкой являются роды через естественные родовые пути. Родоразрешение путем операции кесарева сечения выполняется по показаниям при развитии осложнений беременности и родов.

Анестезиологическое пособие. Методом выбора обезболивания при родах через естественные родовые пути является эпидуральная или комбинированная спинально-эпидуральная анальгезия с использованием низкоконцентрированных растворов: эпидурально – ропивакаина гидрохлорида (0,1 %) с адьювантом–суфентанилом (с концентрацией 0,5–1 мкг/мл раствора) со скоростью 6 мл/ч, интратекально – бупивакаина гидрохлорида (2,5 мг) с суфентанилом (5–10 мг) в разведении физиологическим раствором до 2,0–2,5 мл.

При оперативном родоразрешении применяется спинальная (гипербарический раствор бупивакаина гидрохлорида (10 мг) с морфин-спиналом (100 мкг)) или комбинированная спинально-эпидуральная анальгезия (гипербарический раствор бупивакаина гидрохлорида (10 мг) с суфентанилом (5–10 мкг) интратекально с последующим эпидуральным титрованием низкоконцентрированных растворов ропивакаина гидрохлорида (0,1 %) и суфентанила (0,5 мкг/мл раствора) со скоростью 6–8 мл/час).

При наличии противопоказаний к регионарной анестезии используется общая анестезия с искусственной вентиляцией легких по общепринятой методике.

Послеродовой период.

1. Диагностика осложнений в послеродовом периоде осуществляется в соответствии с протоколом диагностики осложнений во время беременности, указанным выше, с выполнением ультразвукового исследования органов малого таза.

2. Устранение эффекта гестационной иммунологической толерантности и изменение объема распределения лекарственных средств (ЛС) в послеродовом периоде может быть сопряжено с риском острого отторжения трансплантата, что требует тщательного мониторинга концентрации иммунодепрессантов в сыворотке крови и своевременной коррекции доз сразу после родоразрешения (осуществляется врачом-нефрологом).

3. Обязательным является назначение антибиотиков широкого спектра действия в лечебных дозах, предпочтительнее ингибитор-защищенных полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов III–IV поколения.

4. Рекомендовано отсроченное снятие швов на 7–8 сутки после операции.

5. Грудное вскармливание не противопоказано при приеме лекарственных средств такролимуса и азатиоприна. При схемах иммуносупрессивной терапии, включающих другие иммунодепрессанты, показано подавление лактации каберголином.

6. Если не проводится грудное вскармливание, возможен возврат к прегестационной схеме иммуносупрессивной терапии и лекарственным средствам, отмененным на этапе планирования беременности.

7. Родильницы и новорожденные дети при отсутствии осложнений могут быть выписаны из родильного дома после родов через естественные родовые пути на 5–6 сутки и после кесарева сечения на 7–8 сутки.

8. Медицинское наблюдение в послеродовом периоде осуществляется по принципу диспансеризации с диагностикой осложнений по вышеуказанному протоколу 1 раз в 3–4 недели в течение 3 месяцев после родоразрешения. Обязательным является

обсуждение вопросов планирования семьи и назначение безопасного метода контрацепции (предпочтительнее применение барьерных методов, микродозированных, низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов).

Фармакологические взаимодействия лекарственных средств с иммунодепрессантами. Иммунодепрессанты, являющиеся базовыми компонентами схем иммуносупрессивной терапии, обладают узким терапевтическим индексом и представляют собой «ЛС критической дозы», соответственно, при назначении ЛС других фармакологических групп необходимо избегать потенциально опасных комбинаций.

При необходимости комбинированного применения ряда ЛС, необходим тщательный индивидуальный подбор доз, постоянный мониторинг концентрации иммунодепрессантов, а так же более частый контроль концентрации креатинина.

Особенности фармакологического взаимодействия иммунодепрессантов с ЛС других групп представлены в таблице.

Заключение.

1. Предпочтительным методом родоразрешения у пациенток с трансплантированной почкой являются роды через естественные родовые пути.

2. Послеродовой период связан с повышенным риском инфекционных осложнений, ввиду чего, рекомендовано назначение лечебных схем антибактериальной терапии и отсроченное снятие послеоперационных швов.

3. Во избежание лекарственной токсичности и клинически значимых колебаний концентрации при назначении пациенткам с трансплантированной почкой лекарственных средств необходимо учитывать фармакологическое взаимодействие их с иммунодепрессантами.

4. Целесообразность грудного вскармливания определяется схемой иммуносупрессивной терапии.

Литература

1. Adhere: randomized controlled trial comparing renal function in de novo kidney transplant recipients receiving prolonged-release tacrolimus plus mycophenolate mofetil or sirolimus / O.O. Rummo [et all.] // *Transplant. International*. – 2017. – № 30 (1). – P. 83–95.
2. Long-term effects of pregnancy on renal graft function in women after kidney transplantation compared with matched controls / S. Svetitsky [et all.] // *Transplant Proc.* – 2018. – № 50 (5). – P. 1461–1465.
3. Lien, Y. H. Top 10 things primary care physicians should know about maintenance immunosuppression for transplant recipients / *Am. J. Med.* – 2016. – № 129 (6). – P. 568–72.
4. Pregnancy and delivery in the sequel of kidney transplantation: single-center study of 8 years' experience / Y. Yuksel [et all.] // *Transplant. Proc.* – 2017. – № 49 (3). – P. 546–550.
5. The effect of pregnancy on the long-term risk of graft loss, cardiovascular disease, and death in kidney transplanted women in Norway: a retrospective cohort study. / G. Majak [et all.] // *Transplantation* – 2018. – № 102 (9). – P. 391–396.
6. Preeclampsia and long-term renal function in women who underwent kidney transplantation / V. Vannevel [et all.] // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – № 131 (1) – P. 57–62.
7. Опыт ведения беременности и родов у женщин с трансплантированной почкой / О. В. Ткаченко [и др.] // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр.* – Минск: Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя», 2016. – Вып. 9. – С. 171–177.
8. Ведение беременности и родов у женщин с трансплантированной почкой / О.В. Ткаченко [и др.] // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2016. – № 12. – С. 781–794.
9. Pregnancy outcome in patients with solitary kidney / V. V. Mishra [et all.] // *J. Obstet. Gynaecol. India.* – 2017. – № 67(3) – P. 168–172.

Таблица – Фармакологические взаимодействия иммунодепрессантов и кортикостероидов с лекарственными средствами других групп

Фармакологическая группа	Токсический эффект (противопоказаны после трансплантации почки)	Клинически значимое повышение концентрации иммунодепрессанта/ кортикостероида	Клинически значимое понижение концентрации иммунодепрессанта/ кортикостероида	Влияние иммунодепрессанта/ кортикостероида на эффективность ЛС	Побочный эффект иммунодепрессанта/ кортикостероида
Ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин)	– НПВС (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак), – аминокликозиды (гентамицин, ванкомицин, тобрамицин), – сульфаниламиды и триметоприм (сульфаметоксазол / триметоприм) – увеличение нефротоксичности	– блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил), – ингибиторы пролактина (бромокриптин), – метоклопрамид, – производные имидазола (метронидазол, бендазол, нафазолин), – кортикостероиды	– лекарственные средства прогестерона, эстрогенов и гестагенов, – метамизол натрия, – противозепептические средства (фенобарбитал, карбамазепин)	Циклоспорин усиливает действие теофиллина, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, повышает концентрацию гормонов в сыворотке крови при сочетании с гормональными контрацептивами	Такролимус: риск нефро-, нейротоксичности, гиперкалиемии, нарушения толерантности к глюкозе, неонатальной анурии Циклоспорин: гипертензия, риск нефротоксичности, задержки роста плода
Антиметаболиты (азатиоприн)	– противовирусные средства прямого действия (ганцикловир), – сульфаниламиды и триметоприм (сульфасалазин, сульфаметоксазол / триметоприм), – блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин, дилтиазем, верапамил), – НПВС (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, диклофенак) – повышение риска развития анемии / лейкопении / тромбоцитопении тяжелой степени	(метилпреднизолон) высокие дозы, – макролиды (азитромицин, эритромицин), – противогрибковые средства, производные имидазола (клотримазол, кетоконазол, флуконазол, итраконазол)		Азатиоприн ингибирует антикоагулянтный эффект варфарина, снижает эффективность миорелаксантов периферического действия недеполяризующих (пипекуроний), усиливает действие депполяризующих миорелаксантов (суксаметоний)	Миелотоксичность: анемия, лейкопения, тромбоцитопения
Кортикостероиды (метилпреднизолон)	– парацетамол – увеличение гепатотоксичности (образование токсического метаболита парацетамола)	– повышение концентрации при приеме на фоне гипотиреоза	– левотироксин натрия, – соединения, содержащие гидроокись алюминия и магния, алюминия фосфат (антацидные средства)	Метилпреднизолон снижает эффективность гипогликемических средств (инсулин).	Нарушение толерантности к глюкозе; риск гипоплазии тимуса, адреналовой недостаточности у новорожденных

DELIVERY IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANT, THE FEATURES OF MANAGEMENT OF POSTPARTUM PERIOD, PHARMACOLOGICAL INTERACTION OF DRUGS WITH IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS

Tkachenko O.V., Kurlovich I.V., Nagibovich S.U., Rimashevski V.V., Pankratova O.A., Beluga M.V., Zubovskaya E.T., Mitroshenko I.V.

*Republican Scientific Practical Center «Mother and Child»
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article presents recommendations on delivery, anaesthesia and postpartum management in patients with kidney transplant, the critical periods and terms of hospitalization, the features of the appointment of drugs on the background of immunosuppression.

Key words: pregnancy, kidney transplant, delivery, postpartum period, immunosuppression.

Поступила 02.08.2018

ВОПРОСЫ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ – ОСНОВА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО СОХРАНЕНИЮ И УКРЕПЛЕНИЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Шилова С.Д.

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

Резюме. Один из приоритетов государственной политики нашей страны – создание условий для качественного развития человеческого потенциала, здоровой и достойной жизни населения, в том числе на основе реализации комплекса мер по укреплению репродуктивного здоровья, увеличению рождаемости и ожидаемой продолжительности жизни. Проведен анализ демографических показателей в Республике Беларусь и определены основные направления образовательного процесса по укреплению репродуктивного здоровья.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, Закон, предбрачное консультирование, профилактика.

Вопросы демографической безопасности не теряют свою актуальность. Происходящие в нашей стране демографические процессы в 2016 году практически приблизились к смыканию «демографических ножниц»:

- коэффициент естественной убыли населения: –0,2 на 100 000 населения;
- стабилизация коэффициента рождаемости на уровне: 12,4 на 100 000 населения;
- коэффициент общей смертности: 12,6 на 100 000 населения.

Однако, развитие этих процессов в 2017 году свидетельствуют, что демографическая ситуация в стране неустойчивая.

По предварительным данным Национального статистического комитета численность населения на 1 января 2018 г. составила 9491,9 тыс. человек и по сравнению с началом 2017 года уменьшилась на 12,8 тыс. человек.

В 2017 году родилось 102 356 детей, что на 15 423 ребенка меньше (на 13,1 процента), чем в 2016 году, коэффициент рождаемости 10,8 на 100 000 населения.

Число умерших составило 119 051 человек и по сравнению с 2016 годом уменьшилось на 328 человек (на 0,3 процента) [1].

В наши дни вступили в репродуктивный возраст дети, рожденные наперекор тяжелым жизненным условиям и нестабильности в 90-е годы прошлого века. Их численность не позволяет надеяться на всплеск рождаемости, поэтому здоровье каждой девушки – подростка и каждую беременность необходимо воспринимать как повод для максимально напряженной работы на всех уровнях от студента до профессорско-преподавательского состава, от главного врача до кабинета врача-специалиста. Наиболее глобальной задачей врача XXI века можно считать профилактическую направленность работы, в самом масштабном понимании заботится о состоянии ребенка на ранних сроках беременности его матери уже очень поздно, поскольку этому необходимо уделить внимание на годы раньше.

В этом аспекте демографическая политика должна сопровождаться наращиванием инвестиций в человеческий капитал с самого раннего возраста, главным образом, в здоровье, образование, всестороннее и гармоничное развитие детей [2].

Сегодня наше население недостаточно ориентировано на охрану собственного здоровья, поддержание здорового образа жизни и отказ от вредных привычек.

Общее ухудшение состояния здоровья влечет за собой и снижение репродуктивного потенциала населения.

Этому способствуют раннее начало сексуальной жизни и недостаточно ответственное отношение к своему здоровью и безопасности, высокий уровень распространения инфекций, передающихся половым путем, недостаточный охват современными методами контрацепции, в том числе среди подростков и молодежи.

Как следствие, наблюдается ухудшение состояния здоровья беременных женщин, рост числа беременных, страдающих инфекциями и другими болезнями мочеполовой системы (на 26,7 % за 2005–2016 гг.).

Несмотря на снижение абсолютного числа аборт, искусственное прерывание беременности по-прежнему остается основным методом регулирования, 11,6 на 1000 женщин в возрасте 15–49 лет в 2017 году. Каждый шестой аборт проводится у первобеременной женщины, 88 % аборт выполняется в возрасте 20–39 лет. Особое внимание необходимо обратить на прерывание беременности в юном и подростковом возрасте.

Доля аборт у девочек-подростков от 14 лет до 19 лет составляет 4,7 % от общего количества аборт (включая мини-аборт). Рискованное поведение приводит к проблемам репродуктивного и сексуального здоровья будущих родителей. По данным статистики сегодня в нашей стране до 16 % бесплодных пар, заболеваемость беременных женщин сохраняется на уровне 62,2 на 100 беременных.

Преждевременные роды колеблются 3,9–4,4 % от общего количества родов в разрезе регионов (увеличение выживаемости детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, на первом году жизни составила 75,4 %).

Результатом неудовлетворительного состояния здоровья беременных женщин и рожениц является рост детской инвалидности на фоне снижения уровня младенческой смертности.

Негативное влияние на ситуацию в области детской заболеваемости и инвалидности оказывает тенденция увеличения и накопления болезней с возрастом и развития хронических заболеваний у школьников: среди учащихся старших классов удельный вес детей с нарушениями осанки, сколиозом, нарушениями зрения и др., а также детей с инвалидностью существенно выше по сравнению с учащимися младших классов. Кроме того, среди детей по-прежнему растет заболеваемость вследствие травм, отравлений и других воздействий внешних причин.

16 июня 2014 года принят Закон «О внесении изменений и дополнений в Закон Республики Беларусь «О здравоохранении».

Для усиления роли профилактической составляющей в области охраны здоровья населения в Закон включены новые статьи: 18¹, 18² и 63¹ регламентирующие

проведение медицинской профилактики, диспансеризации, а также устанавливающие обязанности республиканских органов государственного управления, местных исполнительных и распорядительных органов, иных государственных органов, общественных объединений, юридических и физических лиц, в том числе индивидуальных предпринимателей, в пределах своей компетенции осуществлять меры по охране здоровья населения [3].

Отдельной статьей в законе регламентированы нормы, устанавливающие право врача-специалиста на отказ от проведения искусственного прерывания беременности.

Наряду с этим Законом закрепляется обязанность организаций здравоохранения по созданию условий и проведению преабортного психологического консультирования женщин, обратившихся за проведением искусственного прерывания беременности.

Данное положение закона оказалось эффективным. На преабортное консультирование в республике обратилось в 2017 году 16421 женщин, из них 2743 (14,3 %) отказалось от прерывания беременности.

В Гродненской области 20,7 %, Брестской области 16,5 % женщин сохранили беременность [4].

Заключение. Современная инновационная модель развития здравоохранения предусматривает тесное взаимодействие системы здравоохранения и медицинской науки, планирование научных медицинских исследований в зависимости от потребностей здравоохранения, активное внедрение научных результатов в медицинскую практику, а также целенаправленную подготовку специалистов, способных обеспечить внедрение научных достижений.

Для повышения уровня здоровья подрастающего поколения целесообразно организовать на постоянной основе профессорско-преподавательскому составу вместе с субординаторами и студентами-волонтерами работу со школьниками и молодежью:

- по профилактике заболеваний, отрицательно влияющих на репродуктивное здоровье, и формированию культуры сексуальной жизни с использованием методик, эффективных для указанных возрастных групп;

- обучение будущих родителей навыкам обеспечения безопасности детей в быту и оказания первой помощи в случае травм у детей.

Практическому здравоохранению, и в первую очередь амбулаторно-поликлиническим учреждениям здравоохранения (врачам общей практики, акушерам-гинекологам, педиатрам), необходимо совместно с общественными медицинскими организациями развивать медицинские и социальные услуги по сохранению и укреплению репродуктивного здоровья женщин и мужчин.

Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2006–2016 г.
2. Постановления Совета Министров Республики Беларусь от 14 марта 2016г № 200 «Об утверждении государственной программы «Здоровье народа и демографической безопасности Республики Беларусь» на 2016–2020».
3. Закон Республики Беларусь «О здравоохранении» от 18 июня 1993 г. (в редакции Закона Республики Беларусь от 16 июня 2014 года).
4. Легкая Л.А. «Итоги работы службы охраны материнства и детства в 2017 году и задачах на 2018 год» – доклад.

HEALTHY LIFESTYLE ISSUES-THE BASIS OF EDUCATIONAL PROCESS TO PRESERVE AND STRENGTHEN REPRODUCTIVE HEALTH

Shilova S.D.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. One of the priorities of State policy of our country, create conditions for qualitative human development, healthy and dignified life for the population, including through the implementation of a set of measures to strengthen reproductive health, increase in birth rates and life expectancy. The analysis of demographic indicators in the Republic of Belarus and the main directions of the educational process to strengthen reproductive health.

Key words: Reproductive health, law predobrotnoe counseling, prevention.

Поступила 27.07.2018

АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Шириналиев Н.М., Андреева Н.Л.

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

Резюме. В настоящем исследовании изучено течение беременности, осложнения гестации, оптимальные сроки родоразрешения 88 беременных при раке шейки матки в возрасте от 18 до 40 лет из отделений патологии беременности № 1 и № 2 ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» и ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» г. Минска за период 2011–2017 годы.

Ключевые слова: беременность, осложнения беременности, злокачественные заболевания шейки матки.

Введение. В настоящее время существует проблема наблюдения и ведения беременности на фоне онкологических заболеваний, в частности рака шейки матки (РШМ) и случаи выявления инвазивного РШМ во время желанной беременности, когда пациентки настаивают на сохранение плода, несмотря на риски прогрессирования заболевания. Выявление у беременной женщины злокачественной опухоли ставит пациентку перед трудным выбором сохранения беременности. Такая ситуация создает множество психологических и этических проблем, которые должен помочь разрешить опытный врач. Что рекомендовать пациентке? Как вести ее беременность? Какой способ родоразрешения предпочтительнее? По некоторым данным прогноз при начальных формах РШМ у небеременных женщин и во время беременности практически не отличается. Но точно предсказать биологическое поведение опухоли шейки матки во время беременности крайне трудно [1]. Поэтому по данным собственных наблюдений выбор лечебной тактики зависит не только от стадии заболевания и срока беременности, а главным образом от морфологии опухоли [2].

Таким образом, проблема РШМ при беременности представляет собой весьма актуальную и спорную тему, поскольку порождает не только клинические трудно-разрешимые вопросы, но и вопросы этики, деонтологии и психологии [3, 4, 5, 6].

Цель работы: оптимизация ведения пациентов с новообразованиями шейки матки при беременности, изучение исходов заболевания и беременности, оценка прогноза рака шейки матки.

Задачи исследования:

1. Определить средний возраст беременных с РШМ и структуру заболеваний шейки матки у беременных.
2. Определить оптимальные сроки и методы родоразрешения беременных при наличии у них РШМ.
3. Оценить течение и исходы беременности у женщин при РШМ.
4. Оценить осложнения беременности у женщин при РШМ.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач в клиническом исследовании приняло участие 88 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет из отделений патологии беременности № 1 и № 2 ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» и ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» г. Минска за период 2011–2017 годы.

Всем беременным, принявшим участие в исследовании, проводилась оценка частоты основных осложнений гестационного процесса (угрозы прерывания беременности в разные гестационные периоды, маловодия, многоводия, хронической фето-плацентарной недостаточности, преэклампсии, эклампсии, хронической гипоксии плода, недостаточного роста плода); родов (патологический прелиминарный период, преждевременные роды, аномалии родовой деятельности, преждевременный разрыв плодных оболочек, острая гипоксия плода, кесарево сечение, задержка частей плаценты или плодных оболочек, кровотечение в раннем или позднем послеродовом периоде); перинатальных исходов и морфогистологическое исследование последов родильниц.

Для пациенток исследуемых групп (основная и сравнения) дополнительно проводилось клиническое, гистологическое исследование, компьютерная и магниторезонансная томография, с помощью которых устанавливали заключительный клинический диагноз с учетом шифра рака шейки матки по системе TNM.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ IBM_SPSS_Statistics17_Win64 с использованием непараметрических критериев.

Результаты, полученные по каждой пациентке, были зашифрованы в виде матрицы для обработки статистическими методами анализа по следующим направлениям:

Описательная статистика: среднее значение показателя по выборке, ошибка среднего, стандартное отклонение, асимметрия, эксцесс, мода, медиана

Достаточность выбранных критериев и достоверность их изменений определяли при $p < 0,05$ с помощью непараметрических критериев.

Для оценки сочетанности и степени влияния основных диагностических критериев на течение беременности и ее нормальное завершение на фоне консервативного или операционного лечения использовали регрессионный и дисперсионный анализ.

Модель обусловленного риска развития патологии беременности на фоне онкологической патологии шейки матки, позволит оценить риск развития осложнений в сравнении с аналогичными критериями течения беременности, неотягощенной онкологией.

Результаты исследования и обсуждение. В данной статье оценивалась в группа А (основная группа) – беременные, у которых обнаружен РШМ во время беременности.

Группу женщин, у которых РШМ был обнаружен во время беременности, составили 11 человек (12,5 % от всей когорты). Средний возраст пациенток в этой группе составил $30,19 \pm 4,73$ лет. Самая молодая женщина в этой группе была 22 лет, а самая возрастная – 37 лет. Не достигших тридцатилетнего возраста было 4 женщины, что составило 36,36 % от всей численности женщин в этой группе и 4,55 % от всей когорты.

Верификация диагноза РШМ проводилась при обследовании беременных женщин с использованием общепринятых методик акушерско-гинекологического

и онкологического обследования. Причем, в основу выявления ранних форм РШМ был положен принцип двухэтапного скрининга, включающего:

- 1) цитологию при гинекологическом осмотре;
- 2) углубленную комплексную диагностику.

Цитологическая и гистологическая диагностика РШМ являлась наиболее значимой в верификации диагноза.

При гинекологическом обследовании в 46,7 % случаев пациентки предъявляли жалобы на контактные кровотечения и в 100 % случаев – на обильные бели.

Диагноз РШМ всем пациентам выставлялся согласно классификации злокачественных новообразований по общепринятой системе TNM. РШМ 1 стадии (T1) обнаруживался у 8 пациенток (72,7 %), причем из них у 5 человек – РШМ in situ, а у 3 человек – стадии Iб. У трех женщин (27,3 %) верифицировался РШМ 3 стадии (T3). Прорастание в региональные лимфатические узлы было обнаружено у 2 женщин (N1), а системное распространение опухоли не было выявлено ни у одной женщины (M0). Морфологическое исследование позволило выявить, что в большинстве случаев был плоскоклеточный рак, а в двух случаях – нейродермальный мелкоклеточный рак. В случае такой морфологии обнаруживалось поражение региональных лимфатических узлов (2 женщины со стадией T_{1b}N₁M₀). Однако в одном случае стадия опухоли была T3-4, а поражение региональных и системных лимфатических узлов еще не выявлено (NxMx).

При патоморфологическом исследовании полученного материала было установлено, что глубина инвазии опухоли в строму не превышала 1 см у большинства пациенток группы А. В нашем исследовании выявлено, что у большинства пациенток группы А диагноз РШМ был верифицирован во втором триместре беременности, то есть на сроках 14–26 недель. Численность пациенток составила 7 человек, 63,6 %. В третьем триместре у трех женщин (27,3 %) был установлен диагноз РШМ, а в первом триместре – у одной (9,1 %) (таблица 1).

Таблица 1 – Срок беременности, на котором был верифицирован диагноз РШМ

Порядковый номер триместра	1	2	3
Срок в неделях	1–13 недель	14–26 недель	27–41 неделя
Численность, абс	1	7	3
Численность, %	9,1 %	63,6 %	27,3 %

Паритет родов является важным признаком, определяющим исход беременности и родов, так как при малом промежутке времени между родами или при многократных беременностях и родах возникает истощение ресурсов материнского организма и увеличивается риск осложнений и обострения сопутствующих заболеваний, как со стороны гинекологической сферы, так и в отношении системных заболеваний. Так, в группе А было 4 пациентки первородящими (36,4 %) и 8 пациенток повторнородящими (63,6 %). Причем, настоящая беременность была второй по счету у 2 пациенток (18,2 %), а четвертой – у трех (27,3 %). Третьей и пятой по счету настоящая беременность обнаруживалась в 9,1 % для каждого случая (по 1 пациенте). Более наглядно абсолютная численность первично- и повторнородящих женщин отображена в таблице 2.

Таблица 2 – Паритет родов в группе А

Количество беременностей	1	2	3	4	5
Численность, абс	4	2	1	3	1
Численность, %	36,4 %	18,2 %	9,1 %	27,3 %	9,1 %

У большинства пациенток этой группы роды были срочными, в срок 37–39 недель – 7 человек (63,6 %). Преждевременные роды наступали у 4 женщин (36,4 %) на сроке 32 недели. То есть, тенденции взаимосвязи преждевременных родов с возрастом не обнаружено. У двоих из преждевременно родивших женщин был РШМ третьей стадии. В среднем по группе срок родов составил $35,7 \pm 3,27$ недель.

Показаниями к проведению оперативного родоразрешения в 10 случаях из 11 было наличие онкологического процесса в шейке матки. В одном случае основным показанием к кесареву сечению была гипоксия плода.

План ведения родов для всех пациенток был predetermined по варианту оперативного родоразрешения (кесарево сечение) в 100 % случаев.

Послеоперационных осложнений у пациенток этой группы не наблюдалось.

Однако наблюдались некоторые патологические изменения, которые способны повлиять на исход беременности и родов. Лишь у 5 пациенток (45,5 %) не выявлялось патологии беременности. У остальных же пациенток в 3 случаях (27,3 %) наблюдалась монопатология, а в 3 (27,3 %) случаях – сочетанная. Среди осложнений беременности у женщин этой группы лидирующими по численности составили следующие варианты патологии: хроническая фето-плацентарная недостаточность (ХФПН) – 3 случая, по 2 случая – угроза прерывания, ХВГП и многоводие, по 1 случаю – анемия, гестоз и общеравномерносуженный таз (таблица 3).

Таблица 3 – Частота осложнений гестационного периода у беременных группы А

№	Гестационные осложнения	Численность случаев, абс.	Численность случаев, %
1	Угроза прерывания	2	18,2 %
2	Анемия	1	9,1 %
3	ХВГП	2	18,2 %
4	ХФПН	3	27,3 %
5	Многоводие	2	18,2 %
6	Общеравномерносуженный таз	1	9,1 %
7	Гестоз	1	9,1 %
8	Нет осложнений	4	36,4 %

Результаты общетерапевтического обследования беременных женщин, у которых обнаружен РШМ во время беременности (группа А).

Общесоматическое обследование пациенток, у которых во время беременности был обнаружен РШМ, включало в себя выявление активных и пассивных системных жалоб, анамнестических данных, проведение физикального осмотра, а также лабораторной диагностики основных показателей крови.

Обострений хронических заболеваний у женщин этой группы не было выявлено. Не имела сопутствующих заболеваний 1 пациентка из группы. Среди сопутствующих заболеваний (таблица 4) преобладала сопутствующая акушерско-гинекологическая патология – всего 6 случаев: эрозия шейки матки и эрозивный эктропион – 3 случая, дисплазия шейки матки – 2 случая, 1 случай – хламидиоз. Патология мочевой системы (гидронефроз) обнаруживалась в 2 случаях (18,2 %), миопия слабой степени – в 1 случае в этой группе, гематологические заболевания (анемия) – 1 случай, заболевания пищеварительной системы (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки) – 2 случая.

Таблица 4 – Распространенность соматической патологии у беременных группы А

№	Диагноз	Численность случаев, абс.	Численность случаев, %
1	Анемия	1	9,1 %
2	Миопия	1	9,1 %
3	Язвенная болезнь желудка и ДПК	2	18,2 %
4	Дисплазия	2	18,2 %
5	Эрозия ШМ и эктропион	3	27,3 %
6	Хламидиоз	1	9,1 %
7	Гидронефроз	2	18,2 %

Выявлено, что некоторые лабораторные показатели отличались от нормальных, референтных значений. Например, в группе женщин, у которых РШМ был обнаружен во время беременности, был снижен гемоглобин и составлял в среднем по группе $107,5 \pm 11,12$ г/л. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) напротив, была увеличена до $39,5 \pm 5,74$ мм/ч. Несколько ниже нормальных показателей было активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и оно составило $26,8 \pm 2,83$ сек (таблица 5).

Таблица 5 – Лабораторные показатели в группе А

№ п/п	Показатель	Единица измерения	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Референтное значение
1	Гемоглобин	г/л	$107,5 \pm 11,12$	120–140
2	Лейкоциты	$\times 10^9$ /л	$9,9 \pm 2,94$	4–11
3	Тромбоциты	$\times 10^9$ /л	$321 \pm 51,62$	180–380
4	Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	мм/ч	$39,5 \pm 5,74$	5–15
5	Палочкоядерные нейтрофилы	%	$4,5 \pm 1,73$	1–6
6	Общий белок	г/л	$61,5 \pm 2,52$	60–80
7	Аланинаминотрансфераза	Е/л	$24,3 \pm 13,01$	3–30
8	Аспартатаминотрансфераза	Е/л	$23,5 \pm 1,73$	11–32
9	Д-димер	нг/мл	$198,2 \pm 279,80$	33–726
10	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	с	$26,8 \pm 2,83$	27,6–3,2
11	Фибриноген	г/л	$5,51 \pm 1,18$	2–4
12	Международное нормализованное отношение (МНО)		$0,913 \pm 0,018$	1–2
13	Протромбиновое время (ПВ)	с	$13,1 \pm 0,41$	15–17
14	Активность факторов протромбинированного комплекса	%	$90,96 \pm 60,49$	

Выводы.

1. Чаще всего верификация диагноза происходит во втором триместре беременности.
2. В группе женщин, у которых РШМ был выявлен во время беременности, среди всех вариантов сопутствующей патологии на лидирующей позиции оказались ранее существующие гинекологические осложнения, осложнений текущей беременности на фоне существующего рака шейки матки.
3. Частота осложнений гестационного периода у беременных группы А не имела достоверных различий по сравнению со здоровыми беременными.

4. Выявлены некоторые изменения в лабораторных показателях: снижен гемоглобин и составлял в среднем по группе $107,5 \pm 11,12$ г/л. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) напротив, была увеличена до $39,5 \pm 5,74$ мм/ч. Несколько ниже нормальных показателей было активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и оно составило $26,8 \pm 2,83$ сек.

5. Показаниями к проведению оперативного родоразрешения в 10 случаях из 11 было наличие онкологического процесса в шейке матки. В одном случае основным показанием к кесареву сечению была гипоксия плода.

6. План ведения родов для всех пациенток был предопределен по варианту оперативного родоразрешения (кесарево сечение) в 100 % случаев.

Литература

1. Гаврилюк Д.В., Дыхно Ю.А. Рак шейки матки и беременность Сибирское медицинское обозрение. 2012. № 3 (75). С. 85–87.

2. Morice P., Uzan C., Verschraegen C, Gouy S, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. The Lancet, 2012; 379 (9815): 55869.

3. Малышкина А.И., Песикин О.Н., Кулигина М.В. Методические подходы к статистическому анализу акушерских кровотечений. Таврический медико-биологический вестник. 2017. Т. 20. № 2–2. С. 72–75.

4. Малышкина А.И., Песикин О.Н., Кулигина М.В. Фетоинфантильные потери в Центральном Федеральном округе Российской Федерации в 2015 году. Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2017. № 1–2. С. 80–83.

5. Tatiyachonwiphut M, Jaishuen A, Sangkarat S, et al. Agreement between colposcopic diagnosis and cervical pathology: Siriraj hospital experience. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(1): 423–6.

6. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. J Clin Oncol. 2015 Jan 1;33(1):83–9

OBSTETRIC CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN WITH CERVICAL CANCER DURING PREGNANCY

Shirinaliev N.M., Andreyeva N.L.

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

Summary. Patients with cervical cancer have many questions to the doctor about the course of pregnancy and upcoming childbirth, which are sometimes difficult to answer because of the rarity of this pathology, but such patients every year becomes more. The course of pregnancy, pregnancy complications, optimal terms of delivery of patients with cervical cancer in history were studied

Key words: pregnancy, complications of pregnancy, malignant disease of the cervix.

Поступила 20.07.2018

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Шириналиев Н.М., Андреева Н.Л.

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

Резюме. Представлен литературный обзор по теме злокачественных новообразований шейки матки у беременных, рассмотрены сложности в наблюдении беременных при определении у них рака шейки матки и возможные методы лечения рака шейки матки при беременности.

Ключевые слова: беременность, осложнения беременности, злокачественные заболевания шейки матки.

Введение. В Беларуси смертность от злокачественных новообразований (ЗН) среди всех причин смерти занимает второе место, что негативно сказывается на средней продолжительности жизни в стране и размерах потерь среди населения, особенно в трудоспособном возрасте, а также наносит значительный экономический ущерб [1].

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) в большинстве стран мира продолжает оставаться наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью среди женского населения [2, 3]. Каждый год впервые выявляются более 400 тыс. женщин по всему миру, из которых чуть менее половины умирают в течение первого года после постановки диагноза из-за поздней диагностики и высокого удельного веса (более 48 %) с РШМ II–IV стадиями [4]. РШМ занимает 2-е место среди всех злокачественных новообразований у женщин в РБ. Пятилетняя выживаемость при I стадии РШМ равна 88,8 %, а при IV – только 7,8 % [5].

Мировой опыт наблюдения беременных женщин с раком шейки матки. Сложности определения тактики ведения беременности в зависимости от сроков гестации. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, к которым относят РШМ, разной степени имеют около 1 % беременных женщин, а аномальные результаты мазков обнаруживают у 5 % беременных [6]. Особенно остро ситуация складывается при обнаружении неоплазии в первом триместре гестации, так как в случае доношивания впереди долгий период ожидания при невозможности исключить инвазивный процесс и неопределенные риски прогрессирования заболевания. При ранних формах заболевания визуальные признаки опухоли отсутствуют, неопластический процесс чаще всего обнаруживают по результатам цитологического исследования мазков, взятых при первом обращении пациентки для постановки на учет с желанной беременностью. В этой ситуации женщине предстоит принимать решение о судьбе будущего ребенка, способное повлиять на ее личную судьбу и судьбу семьи.

В России большинство врачей предлагает прервать беременность не только при РШМ и других формах цервикальных интраэпителиальных неоплазий, но и при аномалиях в мазках любой степени, а тем более при HSIL(+), соответствующих тяжелым повреждениям с подозрением на РШМ. Такие установки не согласуются с мировыми рекомендациями, ориентированными на сохранение беременности как при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях, так и при микроинвазивном РШМ. В печати есть единичные сообщения о благополучном ведении до родов малого количества беременных больных преинвазивным раком. Прогрессия до инвазивного рака занимает восемь-десять и более лет от момента инфицирования ВПЧ высокого канцерогенного риска и возникает не более чем у 50 % больных интраэпителиальными неоплазиями. Столь длительный период развития и необязательность инвазии обнадеживают в отношении благоприятного исхода при доношивании беременности. К тому же сочетание РШМ и беременности встречается значительно чаще, чем удается выявить в связи с недостаточной чувствительностью цитологических исследований. Дети благополучно рождаются у больных после полного периода гестации при неведении в отношении скрыто текущего заболевания. Учитывая неопровержимые факты выявления инвазивного РШМ IB–IV стадии у женщин до 39 лет, можно смело утверждать, что у этих женщин CIN и микроинвазивный РШМ сочетались с беременностями и не были диагностированы вовремя, но беременности были доношены и разрешены через естественные родовые пути. В связи с неопределенными рисками прогрессии при продолжении гестации, сопровождающейся до зрелости плода естественной иммуносупрессией, решение о судьбе будущего ребенка должен принимать не врач, а сама пациентка, которой и принадлежит беременность.

В современной мировой акушерской практике принято считать, что больным цервикальными интраэпителиальными неоплазиями 2–3 степени можно вынашивать

беременность, так как это внутриэпителиальные поражения, не влияющие на состояние беременной, а развитие процесса до инвазии может быть длительным – многолетним. До инвазии прогрессирует не более 50 % опухолей шейки матки в течение 3–30 лет. Таким образом, риск прогрессии до инвазивного рака за 6–7 месяцев доношивания беременности существует, но очень мал, несмотря на сопровождающую беременность естественную иммуносупрессию [7].

Во время беременности пациентка должна оставаться под кольпоскопическим и цитологическим контролем с визитами каждые 2–3 месяца, что позволит минимизировать риски пропустить инвазию и прогрессирование при доношивании [8].

На фоне беременности возможна гипердиагностика по результатам цитологического исследования и кольпоскопии, истинная степень их может быть меньше.

Необходимо учитывать и тот немаловажный факт, что сегодня доказано, что как микроинвазивный РШМ, так и более тяжелые его формы не вредят развивающийся плоду. Этот аргумент является наиболее весомым для принятия пациенткой решения по сохранению беременности.

В отечественной и зарубежной литературе сегодня также имеются данные, что сразу после родов или по прошествии небольшого количества времени возможно полноценное хирургическое лечение с благополучным исходом.

Обоснование необходимости прерывания беременности. Психологические аспекты. Ни одна ситуация, не только в гинекологической, но и во всей практической медицине, не может быть столь сложной в разрешении и одновременно эмоционально тяжелой, как обнаружение у беременной злокачественной опухоли. Постановка подобного диагноза ставит перед крайне сложным выбором женщину, ее окружение и врачей. Создается пропасть между счастьем рождения и ужасом онкологического диагноза. Это ведет к появлению множества как психологических, так и этических проблем. Уже доказано, что прогноз при начальных формах РШМ у небеременных и во время беременности, существенно не отличается. В то же время точно предположить биологическое поведение РШМ во время беременности довольно трудно. Врач берет на себя ответственность за обе жизни и ему необходимо решить ряд трудных задач: как и когда информировать беременную о прогнозе заболевания, а вместе с ним и беременности, выбор метода лечения [9].

В соответствии с существующим приказом МЗРБ (№ 88 от 10.12.2014) при диагностике онкозаболевания во время беременности показано прерывание беременности, если предстоит химиотерапия и (или) радиолечение. Однако это ставит врача и беременную в сложное психологическое положение.

Возможность пролонгации беременности. Родоразрешение путем кесарева сечения. Принципиальное решение вопроса о пролонгировании беременности, проведении диагностических и лечебных процедур, откладывании сроков начала терапии или прерывании беременности, а также объеме терапии принимает лечащий врач при участии беременной, ее семьи и других необходимых специалистов [10,11,12]. Возможны нетрудные решения ситуации для врача, когда:

- 1) беременность нежелательна;
- 2) срок беременности менее 21 нед;
- 3) онкозаболевание диагностировано после достижения плодом зрелости;
- 4) рак имеет распространенный характер или отсрочка не изменит прогноза для матери.

Сложности в выборе обусловлены такими случаями, когда беременность является желанной, а плод – незрелым [13].

В I и II триместрах на первое место должно быть поставлено сохранение здоровья женщины, на второе – обеспечение доношивания беременности и рождения жизнеспособного ребенка [14]. Определение стадии опухоли осуществляется на основе

классификаций FIGO и TNM с учетом данных гинекологического и дополнительных лучевых методов исследования.

В процессе лечения следует обеспечить улучшение состояния беременной, адекватный объем лечения онкозаболевания, защиту матери и плода на фоне терапии, сохранение репродуктивной функции женщины.

Медицинский аборт в I триместре рекомендуется при местно распространенном раке шейки матки. При инвазии опухоли до 3 мм и отсутствии вовлечения в процесс лимфатических и кровеносных сосудов беременность может быть пролонгирована до срока доношенности с родоразрешением через естественные родовые пути. При инвазии 3–5 мм и наличии раковых эмболов в сосудах также возможно пролонгирование беременности с последующим родоразрешением кесаревым сечением, за которым следует расширенная экстирпация матки по Вертгейму с тазовой лимфаденэктомией. При инвазии опухоли более 5 мм ее необходимо лечить как инвазивную карциному с учетом срока беременности и желания родителей [15].

На основании обобщенных данных литературы предложены схемы лечения рака шейки матки во время беременности, в которых учитывается не только стадия РШМ, но и желание женщины сохранить беременность и фертильность. Например, при лечении внутриэпителиального рака шейки матки (CIN III) в I триместр при нежелании сохранить беременность пациентке предлагается проведение медицинского аборта, а затем через 4–8 недель проведение конизации шейки матки, фертильность сохраняется. При желании пациентки сохранить беременность и при подтверждении диагноза РШМ во II, III триместрах, пациентка наблюдается до родов, после влагалищных родов через 4–8 недель проводится конизация шейки матки [16, 17]. В случае РШМ IB, II стадии при сроке до 20 недель – проводится радикальная гистерэктомия, при сроке более 20 недель возможна пролонгация беременности на срок 8–16 недель, выполнение кесарева сечения и одномоментная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией, затем через 2–3 недели показано проведение адъювантной лучевой терапии [18, 19].

Принципы терапии рака шейки матки, ассоциированного с беременностью. На сегодняшний день основными методами лечения рака шейки матки являются хирургический, комбинированный и сочетанный лучевой. Результаты радикального хирургического вмешательства и сочетанной лучевой терапии у больных раком шейки матки I и II стадий одинаковы [20, 21]. Лечение рака шейки матки *in situ* зависит от возраста пациентки, необходимости сохранения репродуктивной функции и общесоматического состояния. Хирургическое лечение преинвазивного рака включает конизацию, ножевую ампутацию шейки матки и простую гистерэктомию. Поскольку конизация не влияет на состояние краев резекции и позволяет получить наиболее полную и неизмененную морфологическую картину при исследовании удаленного конуса шейки матки, в сомнительных случаях ей отдается предпочтение [22]. Конизация остается предпочтительным методом хирургического лечения РШМ при беременности.

В литературе имеются данные об оптимальных вариантах хирургического лечения, которые широко применяются в Европе и США [23]. Характер хирургического вмешательства зависит от того, что рак шейки матки зачастую характеризуется преимущественно местным боковым распространением. Наиболее часто наблюдается переход опухоли на верхние отделы влагалища, параметрий и крестцово-маточные связки [24]. Рост в вертикальном направлении наблюдается значительно реже – в 15–26 % случаев. При начальных формах заболевания у 49–55 % больных опухолевые изменения локализуются в переходной зоне, у 29–35 % – в нижней части цервикального канала, у 15–20 % – в средней, и у 2–5 % – в верхней части канала шейки матки, как правило, только при тотальном его поражении [25]. Нижняя и средняя трети влагалища поражаются крайне редко. В целом, распространение РШМ на тело матки у женщин репродуктивного возраста имеет место не более чем в 10 % случаев. Однако у пациенток старше 50 лет этот показатель может

возрастать до 32 %. Частота метастазов в яичники при плоскоклеточном раке шейки матки варьирует по данным разных авторов от 0,22 % до 2,17 %, при аденокарциноме – от 3,72 % до 9,85 [26]. Таким образом, редкое поражение верхних отделов цервикального канала, тела матки и придатков позволили предположить наличие потенциальной возможности сохранения репродуктивной функции у больных с начальными и инвазивными формами РШМ.

1. Органосохраняющее лечение РШМ появилось в середине XX века. Первым идею о возможности проведения расширенной абдоминальной трахелэктомии при РШМ высказал в своей статье хирург из Румынии Е. Abure. Позднее D. Dargent В 1994 г. во Франции предложил расширенную влагалищную трахелэктомию, широко применяющаяся и сегодня в передовых онкологических центрах Европы и США [27,28]. Основными показаниями для влагалищной трахелэктомии в настоящее время являются: возраст до 40 лет, желание сохранить детородную функцию, отсутствие клинически подтвержденного бесплодия, размер опухоли менее 2 см, IA–IB1 стадии (FIGO). Важным этапом лечения является функционально-анатомическая реабилитация после проведения радикальной трансабдоминальной трахелэктомии. Анализ результатов исследования в гинекологическом отделении МНИОИ им. П.А. Герцена показал, что период после операции до полной эпителизации зоны маточно-влагалищного анастомоза составил в среднем 11 нед, с колебаниями от 8 до 14 нед. У 33 % пациенток эпителизация наблюдалась через 8 нед, у 50 % – через 12 нед. У 17 % больных отмечалось замедление процессов эпителизации до 14 нед, что было обусловлено явлениями неспецифического воспаления [28]. В таких случаях больным назначали антибактериальную терапию местного действия, длительность которой определялась завершением эпителизации [29].

2. Серьезную клиническую проблему представляет собой вопрос о лечении беременных пациенток с верифицированным злокачественным поражением шейки матки в различные периоды гестации. На сегодняшний день описаны три возможных варианта ведения данной категории больных с целью сохранения жизнедеятельности плода. Один из самых распространенных вариантов – отсроченное хирургическое вмешательство до времени достижения жизнеспособности плода. По литературным данным, этот вариант является наиболее приемлемым, тем не менее такая тактика возможна лишь в случае конца второго или в третьем триместре беременности и (или) при высокодифференцированных опухолях [30]. Также известны случаи лечения рака шейки матки IB–IIA стадии на фоне прогрессирующей беременности с проведением курсов неоадьювантной химиотерапии (от 4 до 6), при этом предлагаются различные схемы: монокимиотерапия цисплатином, а также комбинация цисплатина с винкристином, цисплатина с циклофосфаном. Этот вид терапии приемлем только во втором и третьем триместре гестационного периода, при дальнейшем наблюдении за данной категорией больных выявлено, что применение цитостатической терапии вызывает снижение массы тела и замедление внутриутробного роста плода, но ни в одном из случаев не вызвало гибели плода [27].

На современном этапе актуальным является проведение органосохраняющего лечения у пациенток во время беременности в объеме радикальной трахелэктомии. Так, по данным L. Ungar (2008), описаны 5 подобных наблюдений, в результате проведенного лечения у 2 пациенток родились живые доношенные дети, у 2 – плод погиб в первые сутки после операции, у одной – на 17-е сутки после проведенного лечения. При этом у всех больных была сохранена фертильность и не было отмечено рецидивов в течение 40 месяцев. Кроме того, имеются результаты исследования, в котором было предложено проведение трахелэктомии вагинальным доступом, потому что этот доступ позволяет обеспечивать меньшую травматизацию матки и снижает вероятность выкидыша. Далее в сроке 35 и более недель беременности этим больным рекомендовано оперативное лечение в объеме кесарева сечения с последующей гистерэктомией [31, 32].

Необходимо отметить, что радикальная трахелэктомия у беременных пациенток с верифицированным инвазивным раком шейки матки в настоящее время рассматривается в качестве альтернативного подхода лечения, который на данный момент не может быть предложен как основной вариант, поэтому в каждом отдельном случае необходимо учитывать вопросы относительно прогноза, этики и рациональности предлагаемого вида лечения. По предварительным данным, 5-летняя выживаемость после трахелэктомии у беременных женщин сопоставима с показателями при радикальном хирургическом вмешательстве (85–91 %), при этом риск преждевременных родов составляет 20 %, из них чаще всего беременности прерываются в первом триместре – 21 %, во втором – 8 %. Плохие отсроченные результаты ставят этот метод под сомнение [33, 34, 35].

Однако в литературе встречаются рекомендации перед началом любой операций провести необходимое кольпоскопическое исследование, желательно опытным диагностом и при возможности постараться ограничиться клиновидной или петлевой биопсией одного участка, чтобы таким образом избежать конизации. Также приводятся данные об относительной безопасности проведения биопсии в объеме конизации, которая может осложниться вынужденным прерыванием беременности в 17 % случаев (в I триместре данная частота может достигать 33 %) [36, 37, 38, 39].

Цитостатические препараты при назначении во время беременности наносят вредное влияние на плод, а также новорожденного и беременную. Повреждающие эффекты для новорожденного и плода включают в себя тератогенез, мутации, проявляющиеся врожденными пороками развития, а также токсическим воздействием на различные органы и существенно замедленным развитием, тогда как для беременной в первую очередь высока вероятность самопроизвольного прерывания беременности и с последующим развитием бесплодием [27]. Учитывая высокий риск проникновения химиотерапевтических препаратов через защитные оболочки плаценты, особую роль имеет время, когда необходимо назначить препараты. Так по данным исследований в большинстве случаев токсические эффекты воздействия были зарегистрированы после получения терапии в I триместре, а также в периоде эмбриогенеза и значительно реже во II и III триместрах беременности. Доля ассоциированных с химиотерапией врожденных пороков развития составляет 12,7–17 %, а сравнительно малой массы плода при рождении – до 40 %. Уровень врожденных пороков развития в популяции варьируется от 1 до 3 % [40, 41].

Заключение. Таким образом, анализ доступной научной и учебно-методической литературы показал, что до настоящего времени, не смотря на рост частоты выявления РШМ у беременных нет единых подходов к лечению данного заболевания.

Дальнейшее исследование беременных с РШМ помогут в разработке научно обоснованных рациональных подходов к диагностике и лечению беременных женщин со злокачественными заболеваниями шейки матки.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009. – Т. 20. – № 3. – Приложение 1. – С. 8–56.
2. Новикова Е.Г., Трушина О.И. Ошибки в диагностике и лечении рака шейки матки. – Ошибки в клинической онкологии. 3-е издание. Под ред. Чиссова В.И., Трахтенберга А.Х., М., Гэотар-Медиа, 2009 С. 569–599.
3. Bedford S. Cervical cancer: physiology, risk factors, vaccination and treatment. Br. J. Nurs., 2009, Vol. 18(2) – P. 80–84.
4. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Савостикова М.В., Маргарян А.Г. Рак шейки матки в России. Пути профилактики // Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина. Янв.–март 2015. – Т. 26. № 1 (94). – С. 33–42.
5. Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Г., Козаченко В.П., и др. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста Онкогинекология. 2013. № 1. С. 35–42.
6. Короленкова Л.И. Неоплазия шейки матки и беременность – Шейка матки, влагалище, вульва // StatusPraesens. – М., 2014. – 824 с.

7. Кедрова А.Г., Леваков С.А. / Онкологические заболевания у беременных. Современная тактика и обоснованные трудности // Клиническая практика № 3 – 2014. – С.43–51.
8. Гаврилюк Д.В. Рак шейки матки и беременность / Д.В.Гаврилюк, Ю.А. Дыхно // Сибирское медицинское обозрение – 2012. – № 3(75) – С.85–87.
9. Самушия М.А. Психические расстройства у пациенток со злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы: обзор литературы / Журнал «Опухоли женской репродуктивной системы». – 2011. – № 1. – С. 86–94.
10. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И, и др. Комплексное лечение дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ-инфекции // Гинекология. – 2015. – 01: 8–12.
11. Танделов Р.К., Сельчук В.Ю., Морхов К.Ю., и др. Роль циторедуктивных операций в лечении распространенного рака яичников (обзор литературы) Современная онкология. 2018. Т. 20. № 1. С. 5–10.
12. Морхов К.Ю., Абдурагимов З.Т., Нечушкина В.М., и др. Современные возможности органосохраняющего лечения больных раком шейки матки. Онкогинекология. 2017. № 1 (21). С. 45–54.
13. Важенин А.В. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии / А.В. Важенин, А.В. Жаров, И.Г. Шимоткина. – М.: ООО Фирма «Стром», 2010. – 128 с.
14. Короленкова Л.И. Неоплазия шейки матки и беременность – Шейка матки, влагалище, вульва // StatusPraesens. – М., 2014. – 824 с.
15. Бежанова Е.Г., Берлев И.В. Опыт лапароскопического стадирования местнораспространенного рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018. Т. 14. № 1. С. 71–77.
16. Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Кузнецов В.В. Актуальные вопросы хирургического лечения рака шейки матки. Практическая онкология, 2009, Т. 10, № 2 – С. 93–100.
17. Möller B, Barkmann C, Krattenmacher T, et al Children of cancer patients: prevalence and predictors of emotional and behavioral problems. Cancer. 2014 Aug 1; 120(15): 2361–70
18. Новикова Е.Г., Антипов В.А. Рак шейки матки. – Онкология: клинические рекомендации. 2-е издание, под ред. Чиссова В.И., Дарьяловой С.Л., М., Гэотар-Медиа, 2009. С. 642–657.
19. Lanowska M, Mangler M, Grittner U, et al.Isthmic-vaginal smear cytology in the follow-up after radical vaginal trachelectomy for early stage cervical cancer: is it safe? Cancer Cytopathol. 2014 May; 122(5): 349–58.
20. Nagao S, Miwa M, Maeda N, et al.Clinical Features of Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix: A Single-Institution Retrospective Review. Int J Gynecol Cancer. 2015 Sep; 25(7): 1300–5.
21. Dávila Fajardo R, van Os R, Buist MR, et al.Post-operative radiotherapy in patients with early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2014 Jul; 134(1): 52–9.
22. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, et al.Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? Gynecol Oncol. 2014 Jan; 132(1): 254–9.
23. Andikyan V, Khoury-Collado F, Denesopolis J, et al. Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough? Int J Gynecol Cancer. 2014 Jan; 24(1): 113–7.
24. Нуднов Н.В., Аксенова С.П., Крейнина Ю.М., и др. Магнито-резонансная томография в диагностике вторичного опухолевого поражения влагалища Вестник рентгенологии и радиологии. 2015. № 3. С. 37–45.
25. Антипов В.А. Радикальная абдоминальная трахелэктомия (показания, методологические аспекты и результаты лечения) Дисс. Д.м.н., 2011 год, Москва – 187 с.
26. Kim YZ, Kwon JH, Lim S. A clinical analysis of brain metastasis in gynecologic cancer: a retrospective multi-institute analysis. J Korean Med Sci. 2015 Jan;30(1):66–73.
27. Чернышова А.Л. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А.Коломиец, С.Э. Красильников // Сибирский онкологический журнал – 2011г. – № 2 – С. 72–78.
28. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза // Российский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 46–51.
29. Храмова О.К. Постлечебный мониторинг цервикальных интраэпителиальных неоплазий // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX, № 1. С. 109–113.
30. Синилкин И.Г. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 28–33.
31. Каримов З.Д., Хусанходжаева М.Т., Абдикулов Б.С., и др. Эффективность редукции маточного кровотока при проведении миомэктомии у беременных. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2012. № 4. С. 78–82.
32. Schreiber K, Rothe S, Untch M. Cervical Carcinoma in Early Pregnancy – Successful Birth by Caesarean Section Followed by Radical Hysterectomy. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014 Mar; 74(3): 284–287.
33. Шрамко С.В., Баженова Л.Г., Бондарев О.И., и др. Проллиферативные заболевания матки: анамнестические и клинко-морфологические параллели Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. Т. 17. № 4. С. 78–83.

34. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, et al. Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Sep; 44(3): 346–53.
35. Chung MY, Cheng YK, Yu SC, et al. Nonremoval of an abnormally invasive placenta at cesarean section with postoperative uterine artery embolization. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Nov; 92(11): 1250–5.
36. Sozen H, Namazov A, Cakir S, et al. Pregnancy outcomes after cold knife conization related to excised cone dimensions. A retrospective cohort study. *J Reprod Med.* 2014 Jan-Feb; 59(1–2): 81–6.
37. Rafaeli-Yehudai T, Kessous R, Aricha-Tamir B, et al. The effect of cervical cerclage on pregnancy outcomes in women following conization. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Oct; 27(15): 1594–7.
38. Liu Y, Qiu HF, Tang Y, et al. Pregnancy outcome after the treatment of loop electrosurgical excision procedure or cold-knife conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2014; 77(4): 240–4.
39. Короленкова Л.И. Беременность при преинвазивном и микроинвазивном раке шейки матки – возможности донашивания, особенности диагностики, течения заболевания, исходы и прогноз. *Акушерство и гинекология.* 2015. № 6. С. 53–58.
40. Урманчеева А.Ф. Гинекологический рак в сочетании с беременностью // *Практическая онкология.* 2009. Т. 10, № 4.
41. Tavares M.B., Sousa R.B., Oliveira e Silva T. / Prevalence of prognostic factors for cancer of the uterine cervix after radical hysterectomy. // – *Sao Paulo Med J.*, 2009, Vol. 127(3) – P.145–149.

MALIGNANT NEOPLASMS OF THE CERVIX DURING PREGNANCY (REVIEW)

Shirinaliev N.M., Andreyeva N.L.

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

Summary. The article presents a literary review on the topic of cervical cancer in pregnant women, the difficulties in the observation of pregnant women in determining their cervical cancer and possible methods of treatment of cervical cancer in pregnancy.

Key words: pregnancy, complications of pregnancy, malignant disease of the cervix.

Поступила 20.07.2018

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Шириналиев Н.М., Андреева Н.Л.

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

Резюме. Пациенты, перенесшие рак шейки матки (РШМ) имеют множество вопросов к врачу по поводу течения беременности и предстоящих родов, на которые иногда сложно ответить из-за редкости данной патологии, однако таких пациентов с каждым годом становится больше. Изучено течение беременности, осложнения беременности, оптимальные сроки родоразрешения пациенток, имеющих рак шейки матки в анамнезе.

Ключевые слова: беременность, осложнения беременности, злокачественные заболевания шейки матки.

Введение. Рост числа злокачественных новообразований женской половой системы и все более юный возраст пациенток, успех в лечении многих злокачественных опухолей приводят к возрастанию частоты пациенток, которые прошли полный курс лечения рака и планируют беременность, зачастую долгожданную.

В литературных источниках имеются данные, что все чаще РШМ диагностируется в репродуктивном возрасте и становится основной локализацией среди остальных злокачественных новообразований и в среднем выявляется с 25

по 44 года [1, 2]. Однако имеются случаи как более раннего, так и более позднего начала заболевания.

В Беларуси в 2011 году в структуре всех злокачественных новообразований женского населения, доля пациенток в РШМ составила 4,3 %, а с учетом рака *in situ* – 8,9 % [3, 4].

Цель работы: оптимизация ведения пациентов с новообразованиями шейки матки в анамнезе при беременности, изучение исходов заболевания и беременности, оценка прогноза рака шейки матки.

Материалы и методы исследования. В клиническом исследовании приняло участие 88 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет из отделений патологии беременности № 1 и № 2 ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» и ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» г. Минска за период 2011–2017 годы.

В данной статье оценивалась в группа В (группа сравнения) – беременные женщины, у которых обнаружен РШМ в анамнезе. Численность этой группы составила 33 человека (37,5 % от всей численности пациенток в исследовании).

Всем беременным, принявшим участие в исследовании, проводилась оценка частоты основных осложнений гестационного процесса (угрозы прерывания беременности в разные гестационные периоды, маловодия, многоводия, хронической фетоплацентарной недостаточности, преэклампсии, эклампсии, хронической гипоксии плода, недостаточного роста плода); родов (патологический прелиминарный период, преждевременные роды, аномалии родовой деятельности, преждевременный разрыв плодных оболочек, острая гипоксия плода, кесарево сечение, задержка частей плаценты или плодных оболочек, кровотечение в раннем или позднем послеродовом периоде); перинатальных исходов и морфогистологическое исследование последов родильниц.

Для пациенток исследуемых групп (основная и сравнения) дополнительно проводилось клиническое, гистологическое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, с помощью которых устанавливали заключительный клинический диагноз с учетом шифра рака шейки матки по системе TNM.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ IBM_SPSS_Statistics17_Win64 с использованием непараметрических критериев.

Результаты, полученные по каждой пациентке, были зашифрованы в виде матрицы для обработки статистическими методами анализа по следующим направлениям:

1. Описательная статистика: среднее значение показателя по выборке, ошибка среднего, стандартное отклонение, асимметрия, эксцесс, мода, медиана.

2. Достаточность выбранных критериев и достоверность их изменений определяли при $p < 0,05$ с помощью непараметрических критериев.

Результаты исследования и обсуждение. Группу В, численностью 33 человека, составили беременные женщины, у которых обнаружен РШМ в анамнезе (37,5 % от всей численности пациенток в исследовании).

Средний возраст пациенток в этой группе составил $32,2 \pm 3,9$ лет. Самая молодая женщина в этой группе была 25 лет, а самая возрастная – 40 лет. Не достигших тридцатилетнего возраста было 8 человек, что составило 24,2 % от всей численности женщин в этой группе и 9,1 % от всей когорты.

Верификация диагноза РШМ также проводилась при обследовании беременных женщин с использованием общепринятых методик акушерско-гинекологического и онкологического обследования, включающего цитологическое и гистологическое исследование.

При патоморфологическом исследовании полученного материала было установлено, что глубина инвазии опухоли в строму не превышала 1 см у большинства пациенток группы В.

В нашем исследовании выявлено, что у большинства пациенток группы В диагноз РШМ был верифицирован в 2010 году (таблица 1).

Таблица 1 – Год, в котором был верифицирован диагноз РШМ

Год	Количество человек	% от численности группы (n=33)
2005	1	3,0 %
2006	3	9,1 %
2007	1	3,0 %
2008	1	3,0 %
2009	2	6,1 %
2010	8	24,2 %
2011	3	3,0 %
2012	6	18,2 %
2013	2	6,1 %
2014	2	6,1 %
2015	4	12,1 %

Анализ паритета родов показал, что в группе В было 8 пациенток первородящими (24,2 %), и 25 пациенток повторнородящими (75,8 %). Причем, настоящая беременность была второй по счету у 9 пациенток (27,3 %), у такого же количества пациенток – третьей, четвертой – у 4 пациенток (12,1 %), пятой – у трех (9,1 %). Более наглядно абсолютная численность первично- и повторнородящих женщин отображена в таблице 2.

Таблица 2 – Паритет родов в группе В

Количество беременностей	1	2	3	4	5
Численность, абс	8	9	9	4	3
Численность, %	24,2 %	27,3 %	27,3 %	12,1 %	9,1 %

У большинства пациенток этой группы роды были срочными, в срок 37–39 недель – 28 человек (84,84 %). Преждевременные роды наступали у 5 женщин (15,15 %) на сроке гестации 28–32 недели. Возраст этих пациенток был от 30 до 33 лет. В среднем по группе срок родов составил $37 \pm 3,6$ недель.

При гинекологическом обследовании в 47,3 % случаев пациентки предъявляли жалобы на контактные кровотечения и в 100 % случаев – на обильные бели. При осмотре в зеркалах у всех пациенток этой группы обнаруживалась рубцовая деформация ШМ.

Формулировка диагноза РШМ у всех пациенток проводилась с учетом проведенного до наступления беременности оперативного лечения: «Рак шейки матки *in situ*, после операции Штурмдорфа». Указывался и год проведенного хирургического лечения (таблица 3). Это и явилось определяющим условием для проведения оперативного родоразрешения путем кесарева сечения.

Таблица 3 – Анамнестические сведения о дате проведения операции Штурмдорфа женщинам группы В до наступления беременности

Год проведения операции Штурмдорфа	Количество человек	% от численности группы (n=33)
2005	1	3,0 %
2006	1	3,0 %
2008	1	3,0 %
2009	1	3,0 %
2010	6	18,2 %
2011	3	9,1 %
2012	5	15,2 %
2013	1	3,0 %
2014	1	3,0 %
2015	3	9,1 %
Всего	23	69,7 %

Среди оставшихся 10 человек показаниями к кесареву сечению являлись рубцовые изменения на матке, РШМ, в том числе и проведенное ранее оперативное лечение (трахелэктомия и лимфоденодиссекция в 1 случае). Кроме того, у 3 женщин наблюдались преждевременные роды и излитие околоплодных вод.

План ведения родов для всех пациенток был predetermined по варианту планового оперативного родоразрешения (кесарево сечение) в 100 % случаев.

Послеоперационных осложнений у пациенток этой группы также не наблюдалось. Однако были некоторые осложнения беременности, частота которых представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Частота осложнений беременности у пациенток группы В

№	Гестационные осложнения	Численность случаев, абс.	Численность случаев, %
1	Угроза прерывания	17	51,5 %
2	ХВГП	1	3,0 %
3	ХФПН	2	6,1 %
4	Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН)	4	12,1 %
5	Гестоз	1	3,0 %
6	Преждевременное излитие околоплодных вод	2	6,1 %
7	Кольпит	1	3,0 %
8	Нет осложнений	10	30,3 %

Таким образом, представленная акушерско-гинекологическая характеристика беременных женщин, у которых РШМ был обнаружен в анамнезе, выявила, что чаще всего верификация диагноза происходила в 2010 году. Наиболее частой операцией на ШМ у таких пациенток была операция Штурмдорфа. В 100 % случаев пациентки оперативно родоразрешались в плановом порядке. Послеоперационных осложнений не было, а среди осложнений беременности, треть пациентов не имели осложнений во время беременности.

Результаты общетерапевтического обследования беременных женщин, у которых обнаружен РШМ в анамнезе (группа В). Общесоматическое обследование пациенток, у которых РШМ был обнаружен до наступления беременности, так же, как и в предыдущей группе, включало в себя выявление активных и пассивных системных

жалоб, анамнестических данных, проведение физикального осмотра, а также лабораторной диагностики основных показателей крови.

Обострений хронических заболеваний у женщин этой группы не было выявлено. Не имели сопутствующих заболеваний 5 человек. Среди тех пациенток, у которых имелись сопутствующие заболевания (таблица 5), преобладала сопутствующая акушерско-гинекологическая патология.

Таблица 5 – Распространенность соматической патологии у беременных группы В

№	Система/диагноз	Численность случаев, абс.	Численность случаев, %
1	Гинекологическая патология (эрозия ШМ, эктропион, дисплазия, хламидиоз и уреаплазмоз)	16	48,5 %
2	Патология щитовидной железы	7	21,2 %
3	Заболевания крови (наследственная тромбофилия)	4	12,1 %
4	Миопия	5	15,2 %
5	Патология почек	5	15,2 %
6	Кожная патология (псориаз)	1	3,0 %
7	Кардиологическая патология	4	12,1 %

Выявлено, что некоторые лабораторные показатели отличались от нормальных, референтных значений. Например, в группе женщин, у которых РШМ был обнаружен в анамнезе, также был снижен гемоглобин и составлял в среднем по группе $100,0 \pm 49,22$ г/л. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) напротив, была увеличена до $43,5 \pm 8,02$ мм/ч. Кроме того, у женщин этой группы в среднем было повышено содержание палочкоядерных нейтрофилов лейкоцитов. Несколько ниже нормальных показателей было активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время, а фибриноген, напротив, незначительно повышен (таблица 6).

Таблица 6 – Лабораторные показатели в группе В

№ п/п	Показатель	Единица измерения	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Референтное значение
1	Гемоглобин	г/л	$100,0 \pm 49,22$	120–140
2	Лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$	$11,46 \pm 2,70$	4–11
3	Тромбоциты	$\times 10^9/\text{л}$	$312 \pm 63,32$	180–380
4	Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	мм/ч	$43,5 \pm 8,02$	5–15
5	Палочкоядерные нейтрофилы	%	7 ± 3	1–6
6	Общий белок	г/л	$64,8 \pm 6,26$	60–80
7	Аланинаминотрансфераза	Е/л	$16,6 \pm 3,36$	3–30
8	Аспартатаминотрансфераза	Е/л	$22,6 \pm 3,40$	11–32
9	Д-димер	нг/мл	$1,13 \pm 0,94$	33–726
10	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	с	$21,58 \pm 11,54$	27,6–3,2
11	Фибриноген	г/л	$5,74 \pm 0,49$	2–4
12	Международное нормализованное отношение (МНО)		$0,945 \pm 0,09$	1–2
13	Протромбиновое время (ПВ)	с	$13,14 \pm 0,86$	15–17
14	Активность факторов протромбинированного комплекса	%	$47,70 \pm 72,17$	

Таким образом, в группе женщин, у которых РШМ был выявлен в анамнезе, среди всех вариантов сопутствующей патологии на лидирующей позиции оказались также гинекологические осложнения. Однако, у трети пациенток не было выявлено осложнений беременности. В лабораторных показателях наблюдается, так называемая, «воспалительная кровь», с незначительным увеличением лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и ускорения СОЭ.

Акушерско-гинекологическая и онкологическая характеристика беременных женщин с выявленным РШМ (группа А + группа В). Для определения степени влияния главных диагностических критериев на течение и исход гестационного процесса, беременные основной группы (А) и группы сравнения (В) были разделены на подгруппы (М, N, L) в зависимости от сочетания главных диагностических критериев.

Подгруппа М – беременность наступила после оперативного лечения (операция по Штрумдорфа) по поводу карциномы шейки матки In situ. Численность составила 23 человека, что составило 26,1 % от всех женщин, принявших участие в эксперименте.

Подгруппа N – верифицирован РШМ I стадии, проведено хирургическое лечение. Количество беременных в этой подгруппе – 18 человек (20,45 %).

Подгруппа L – 3 человека, у которых был выявлен плоскоклеточный РШМ 3–4 стадии, без метастазирования и поражения региональных лимфатических узлов.

Осложнения беременности у всех женщин с РШМ представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Частота осложнений гестационного периода у беременных с РШМ

№	Гестационные осложнения	Численность случаев, абс.	Численность случаев, %
1	Угроза прерывания	19	43,2 %
2	Анемия	1	2,3 %
3	ХВГП	3	6,9 %
4	ХФПН	5	11,5 %
5	Многоводие	2	4,6 %
6	Общеравномерносуженный таз	1	2,3 %
7	Гестоз	1	2,3 %
8	Истмико-цервикальная недостаточность	4	9,2 %
9	Преждевременное излитие околоплодных вод	2	4,6 %
10	Кольпит	1	2,3 %

При сравнении групп А+В (все пациентки с РШМ) и группы С (РШМ не обнаружен, контроль) $p=0,023$ (достоверно на уровне $p<0,05$) с преобладанием осложнений у пациентов с РШМ.

Взаимодействие исследуемых параметров в группе В. Корреляционные связи между исследуемыми параметрами в группе пациенток с РШМ в анамнезе носили разнонаправленный характер, но с незначительным усилением силы самих связей по большинству критериев. Так корреляционная зависимость средней силы выявлена между: возраст-гистология онкозаболевания 0,523, возраст-паритетность родов 0,5299, возраст-пол ребенка 0,5235, возраст-диагноз 0,524, диагноз-паритетность родов 0,5290, срок родоразрешения-сопутствующие заболевания 0,6311, срок родоразрешения – показания к операции 0,56689, срок родоразрешения-осложнения беременности 0,77553, баллы апгар-сопутствующие заболевания 0,7258, баллы Апгар-показания к операции 0,518, баллы Апгар-осложнения беременности 0,78609, рост-осложнения беременности 0,744, пол ребенка-показания к операции 0,638, сопутствующие заболевания-показания к операции 0,6392, сопутствующие заболевания-осложнения

беременности 0,7412. Сильные корреляционные связи были выявлены между: срок родоразрешения-баллы Апгар 0,89973, срок родоразрешения-рост ребенка 0,933, срок родоразрешения-масса ребенка 0,915, баллы Апгар-масса ребенка 0,840, масса ребенка-рост 0,978, масса ребенка-осложнения беременности 0,744.

Выводы.

1. В группе женщин, у которых РШМ был выявлен в анамнезе, среди всех вариантов сопутствующей патологии преобладают гинекологические осложнения. Однако у трети пациенток не было выявлено осложнений беременности. В лабораторных показателях наблюдается, так называемая, «воспалительная кровь», с незначительным увеличением лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и ускорения СОЭ.

2. У пациентов с РШМ, который был обнаружен в анамнезе, выявлено, что чаще всего верификация диагноза происходила в 2010 году. Наиболее частой операцией на ШМ у таких пациентов была операция Штурмдорфа. В 100 % случаев пациенты оперативно родоразрешались в плановом порядке. Послеоперационных осложнений не было, а среди осложнений беременности, треть пациентов не имели осложнений во время беременности.

3. Корреляционные связи между исследуемыми параметрами в группе пациенток с РШМ в анамнезе носили разнонаправленный характер, но с незначительным усилением силы самих связей по большинству критериев.

4. При сравнении частоты осложнений гестационного периода у беременных с РШМ и группы контроля выявлены различия, $p=0,023$ (достоверно на уровне $p<0,05$) с преобладанием осложнений у пациенток с РШМ.

Литература

1. Бадретдинова Ф.Ф., Ганцев Ш.Х., Трубин В.Б. Вторичная профилактика рака шейки матки путем разработки и реализации системы оптимизации диагностических и лечебно-реабилитационных мероприятий при фоновых и предраковых заболеваниях шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3–4. – С. 133–138.
2. Горобцова В.В., Ковалев А.А. Рак шейки матки: актуальность проблемы, принципы лечения. Главный врач Юга России. 2016. № 1 (48). С. 63–66.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. / под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009. – Т. 20. – № 3.–Приложение 1. – С. 8–56.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Александрова Л.М., и др. Развитие онкологической помощи в Российской Федерации в свете выполнения государственных программ. Российский медицинский журнал. 2015. Т. 21. № 2. С. 4–9.

CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF PREGNANCY OF PATIENTS UNDERGOING CERVICAL CANCER

Shirinaliev N.M., Andreyeva N.L.

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

Summary. The course of pregnancy, pregnancy complications, optimal terms of delivery of patients with cervical cancer were studied.

Key words: pregnancy, complications of pregnancy, malignant disease of the cervix.

Поступила 20.07.2018

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

ПОКАЗАТЕЛИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С НЕОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Александрович А.С.

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

Резюме. Проведено изучение показателей мозговой гемодинамики с помощью доплерографии у 86 новорожденных, родившихся от матерей с неосложненной беременностью. Обследование проводилось на 2–3 сутки жизни и включало нейросонографию и доплерографию средних, передних мозговых артерий и вены Галена. При анализе доплеровской кривой оценивались следующие показатели: максимальная систолическая и конечно-диастолическая скорость кровотока, систоло-диастолическое соотношение, пульсационный индекс, индекс резистентности. Полученные в процессе исследования показатели кровотока в интракраниальных сосудах на 2–3 сутки жизни при неосложненном течении раннего неонатального периода у новорожденных могут быть приняты за норму.

Ключевые слова: новорожденный, нейросонография, мозговая гемодинамика, доплерография.

Введение. Ранее доля сосудистого генеза поражений головного мозга в детской неврологии традиционно считалась крайне незначительной. Применение в клинической практике ультразвуковых методов диагностики показало, что истоки сосудистых заболеваний взрослого возраста часто лежат в детстве, большинство которых развивается в перинатальном периоде. В соответствии со статистическими данными среди детей-инвалидов 70–80 % заболеваний нервной системы обусловлены перинатальными факторами [1–4].

Гипоксия является основным этиологическим фактором перинатальной патологии нервной системы, причиной изменений церебральной гемодинамики с последующими геморрагическими и ишемическими повреждениями мозга. Увеличение кровенаполнения бассейнов мозговых сосудов приводит к развитию внутричерепной гипертензии. Гиперперфузия сосудистых сплетений, в свою очередь, ведет к повышению образования спинномозговой жидкости. Гипоксически-ишемические повреждения в перинатальном периоде являются основной причиной, приводящей в дальнейшем к неврологическим осложнениям [5–7].

В настоящее время установлена тесная связь гипоксии с развитием энцефалопатии, гидроцефалии, эпилепсии, нарушений мозгового кровообращения у детей старшего возраста [8–10].

Высокий удельный вес перинатальных повреждений головного мозга в структуре неврологической заболеваемости у детей определяет актуальность исследования мозгового кровотока у новорожденных.

Несмотря на многолетнюю историю изучения проблемы, в этой области остается много неясного. В тоже время данные о мозговом кровотоке у новорожденных достаточно противоречивы.

Цель работы: изучение показателей мозговой гемодинамики с помощью доплерографии у новорожденных, родившихся от матерей с неосложненной беременностью.

Материалы и методы исследования. С января 2017 года по декабрь 2017 года были обследованы 86 новорожденных (47 % мальчиков и 53 % девочек) от матерей с неосложненной беременностью.

Все дети на момент обследования были в удовлетворительном состоянии и имели нормальное физическое развитие: средняя масса тела $3420 \pm 35,0$ граммов, длина тела $54 \pm 3,0$ см, окружность головы $34,9 \pm 1,2$ см.

Специальное исследование проводилось в соответствии с назначением лечащего врача-неонатолога и после обязательного письменного информированного согласия матери ребенка ультразвуковым аппаратом экспертного класса VOLUSON 730 «Expert» (фирмы General Electric, США) с электронным микроконвексным датчиком с частотой 7–12 мГц на 2–3 сутки жизни и включало в себя:

1. Нейросонографическое исследование:
 - передней черепной ямки;
 - средней черепной ямки в области Сильвиевых борозд;
 - средней черепной ямки в области сосудистых треугольников.
2. С доплерографией:
 - передней мозговой артерии;
 - средней мозговой артерии слева/справа;
 - вены Галена.

При анализе доплеровской кривой оценивались:

- максимальная систолическая скорость кровотока (Vs);
- конечная диастолическая скорость кровотока (Vd);
- систоло-диастолическое соотношение (S/D);
- индекс резистентности;
- пульсационный индекс.

Индекс резистентности – индекс Пурсело (RI): отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости кровотока. Индекс отражает состояние сопротивления кровотоку дистальнее места измерения. $RI = (Vs - Vd) / Vs$.

Пульсационный индекс – индекс Гослинга (PI): отношение разности максимальной систолической и диастолической скорости кровотока к средней скорости кровотока. Индекс отражает упруго-эластические свойства сосуда и сопротивление кровотоку. $PI = (Vs - Vd) / V_{aver}$, где V_{aver} – средняя скорость кровотока.

Статистический анализ проводился при помощи пакета стандартных статистических программ.

Результаты исследования и обсуждение. При стандартном нейросонографическом исследовании патологических изменений со стороны мозговых структур и ликворных путей у новорожденных не выявлено.

Ширина сосудистых сплетений при сравнении слева и справа не имела статистически значимой разницы ($5,9 \pm 0,7$ мм и $6,2 \pm 0,6$ мм, соответственно, $p > 0,05$).

Из-за анатомических особенностей отхождения и расположения передних мозговых артерий при доплеровском исследовании определение стороны исследования было технически невозможно. Результаты доплерометрических исследований в передней мозговой артерии представлены в таблице 1:

Таблица 1 – Результаты доплерометрических исследований в передней мозговой артерии

Передняя мозговая артерия				
Vs см/сек	Vd см/сек	RI	PI	S/D
$16,22 \pm 4,9$	$5,98 \pm 2,42$	$0,62 \pm 0,07$	$1,08 \pm 0,17$	$2,74 \pm 0,45$

Результаты исследования кровотока в левой и правой средних мозговых артериях представлены в таблице 2:

Таблица 2 – Результаты исследования кровотока в средней мозговой артерии

Средняя мозговая артерия									
Vs см/сек		Vd см/сек		RI		PI		S/D	
Л	Пр.	Л	Пр.	Л	Пр.	Л	Пр.	Л	Пр.
21,4 ±8,23	18,1 ±4,13	6,45 ±2,21	5,54 ±1,56	0,66 ±0,09	0,67 ±0,08	1,14 ±0,32	1,11 ±0,27	3,11 ±1,11	3,18 ±1,31

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии ассиметричного кровотока в бассейне средних мозговых артерий с чаще встречающимся доминированием гемодинамики в левых отделах головного мозга плода (левое полушарие). Чаще наблюдаемое превалирование кровотока в левой средней мозговой артерии, вероятно, обусловлено, с одной стороны, анатомическими особенностями средних мозговых артерий (левая средняя мозговая артерия – конечная ветвь левой общей сонной артерии, берущая свое начало непосредственно из левого отдела дуги аорты, а правая средняя мозговая артерия – конечная ветвь правой общей сонной артерии, которая является как бы продолжением плечеголового ствола, исходящего из правых отделов дуги аорты и делящегося на правую подключичную артерию, кровоснабжающую правую руку, и правую общую сонную артерию), а с другой стороны – физиологическими механизмами формирования межполушарной асимметрии.

При интерпретации данных доплерографии сосудов головного мозга у новорожденных необходимо учитывать влияние таких факторов, как гематокрит, парциальное давление кислорода и углекислого газа, концентрацию глюкозы в крови, объем циркулирующей крови. Кроме вышеперечисленного, гемодинамически значимый открытый артериальный проток приводит к лево-правому шунтированию крови и обеднению потока к голове, что выражается в резком снижении диастолической скорости кровотока, соответственно и высоких значениях индекса резистентности.

В вене Галена регистрировался монофазный ток крови со средней скоростью $6,4 \pm 1,3$ см/сек.

Полученные в процессе исследования показатели кровотока в интракраниальных сосудах на 2–3 сутки жизни, при неосложненном течении раннего неонатального периода, у новорожденных, от матерей с неосложненной беременностью, статистически коррелируют с данными исследований других авторов и могут быть приняты за норму.

Выводы.

1. Полученные в процессе исследования показатели кровотока в интракраниальных сосудах на 2–3 сутки жизни, при неосложненном течении раннего неонатального периода у новорожденных, могут быть приняты за норму.

2. При интерпретации данных доплерографии сосудов основания головного мозга необходимо учитывать влияние таких факторов, как гематокрит, парциальное давление кислорода и углекислого газа, концентрацию глюкозы в крови, объем циркулирующей крови, гемодинамически значимый открытый артериальный проток.

3. Допплерометрическое исследование мозговой гемодинамики, совместно со стандартной нейросонографией, позволяет более объективно оценить состояние центральной нервной системы у новорожденных.

4. Для более полной оценки церебральной гемодинамики у новорожденных, совместно с абсолютными значениями скоростей кровотока, необходимо использовать индекс резистентности, пульсационный индекс и систоло-диастолическое соотношение.

Литература

1. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – М.: Триада-Х, 2001. – 638 с.
2. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – СПб., 2000. – 56 с.
3. Бондаренко, Е.С. Перинатальная гипоксическая энцефалопатия / Е.С. Бондаренко, В.П. Зыков // Рус. мед журнал. – 1999. – № 7. – С. 169–173.
4. Warren, P. Neonatal Echoencephalography / P. Warren [et al.] // Ultrasound in Med. and Biol. – 1984. – Vol. 10. – № 1. – Р. 117–134.
5. Дворяковский, И.В. Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии: Дифференц.-диагност. критерии / И.В. Дворяковский. – М.: Аир-Арт, 2000. – 216 с.
6. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – СПб.: Питер, 2000. – 224 с.
7. Шниткова, Е.В. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы / Е.В. Шниткова [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2000. – Т 1. – № 2. – С. 57–59.
8. Лукьянова, Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л.Д. Лукьянова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 1. – С. 3–19.
9. Улезко, Е.А. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных / Е.А. Улезко, Б.Б. Богданович, О.Е. Глицевич. – М.: ООО «Изд-во АСТ», 2001. – 80 с.
10. Зубарева, Е.А. Ультразвуковая диагностика цереброваскулярных нарушений у новорожденных детей / Е.А. Зубарева // Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / А.И. Труханов [и др.]; под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова. – Иваново: МИК, 2004. – Гл. 4 – С. 132–154.

BLOODFLOW IN BRAIN VESSELS IN NEWBORNS, BORN FROM MOTHERS WITH UNINTERRUPTED PREGNANCY

Aleksandrovich A.S.

*Grodno State Medical University
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. A study was made of the indices of cerebral hemodynamics with the help of dopplerography in 86 newborns born from mothers with uncomplicated pregnancy. The examination was carried out for 2–3 days of life and included neurosonography and dopplerography of the middle, anterior cerebral arteries and the vein of Galen. When analyzing the Doppler curve, the following parameters were evaluated: maximum systolic and end-diastolic blood flow velocity, systolic-diastolic ratio, pulsation index, resistance index. The parameters of blood flow in the intracranial vessels obtained during the study for 2–3 days of life in the uncomplicated course of the early neonatal period in newborns can be taken as the norm.

Key words: newborn, neurosonography, cerebral hemodynamics, dopplerography.

Поступила 20.07.2018

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ КИМ-1 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ СИНДРОМАМИ

Белькевич А.Г.¹, Козыро И.А.¹, Мельникова И.А.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

²УЗ «2-я городская детская клиническая больница»

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены данные по определению КИМ-1 и его роли у пациентов с наследственными синдромами с поражением почек. Проведен сравнительный анализ концентрации сывороточного и мочевого КИМ-1 в группах пациентов

с наследственными синдромами, другими заболеваниями почек и условно здоровых детей. Изучена корреляция KIM-1 с уровнем креатинина крови и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (pСКФ).

Ключевые слова: KIM-1, наследственный нефрит, тубулопатии, сыворотка крови, моча.

Введение. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек) – трансмембранный белок, который не обнаруживается в нормальной ткани почек, но экспрессируется на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев после их повреждения. Необходимо отметить, что увеличение концентрации KIM-1 в сыворотке опережает рост уровня мочевины и креатинина, а в моче увеличивается даже при минимальном повреждении почек. Именно поэтому KIM-1 считается перспективным для ранней диагностики повреждения почек [1, 2, 3].

Наследственные синдромы с поражением почек (наследственный нефрит и тубулопатии) представляют собой заболевания с различным течением и прогнозом, который зависит от своевременной диагностики и адекватности назначенной терапии. В настоящее время идет активный поиск новых, более ранних биомаркеров повреждения почки, одним из которых представляется KIM-1. Внедрение в практику определения концентрации KIM-1 у пациентов с наследственным нефритом и тубулопатиями позволит выявлять почечную недостаточность на ранних стадиях ее развития [1, 2, 3].

Данная работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Цель работы: определить концентрацию KIM-1 как маркера почечного повреждения у пациентов с наследственными синдромами с поражением почек.

Материалы и методы исследования. Обследовано 88 пациентов, находившихся на стационарном лечении во 2-й городской детской клинической больнице г. Минска за период с 2017 по 2018 гг. Все пациенты разделены на группы: 1-ю (основную) группу составили пациенты с наследственным нефритом (n=22), 2-ю (основную) – пациенты с тубулопатиями (n=16), 3-ю (сравнения) – пациенты с острой почечной недостаточностью в стадии исхода (n=18), 4-ю (сравнения) – пациенты с урологическими заболеваниями (n=14). Группу контроля (5-я) составили условно здоровые дети (n=18). Все группы сопоставимы по полу и возрасту. Статистические методы обработки данных включали определение медианы (Me) и межквартильного размаха (25–75 процентиля). Проведен сравнительный анализ показателей KIM-1 в сыворотке и моче у пациентов в 2 основных группах (по U-критерию Манна-Уитни), между 2 основными группами (по U-критерию Манна-Уитни), основными группами, группами сравнения и контроля (по критерию Краскела-Уоллиса). Для корреляции KIM-1 с показателями сывороточного креатинина и СКФ, рассчитанной по формуле Шварца, использовался критерий Спирмена. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение. При сравнении концентрации KIM-1 в образцах сыворотки и мочи у пациентов как 1-й, так и 2-й групп достоверно значимых различий по U-критерию Манна-Уитни не установлено (p=1 для обеих групп). При сравнении концентрации сывороточного и мочевого KIM-1 пациентов 1-й группы с пациентами 2-й группы достоверно значимых различий не выявлено (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика концентрации КИМ-1 у пациентов с наследственным нефритом и тубулопатиями

Признак	Концентрация КИМ-1 в основных группах		Достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни
	1-я (n=22)	2-я (n=16)	
КИМ-1 в сыворотке, нг/мл Ме (25–75 процентиля)	0 (0–9)	0 (0–4)	p=0,695
КИМ-1 в моче, нг/мл Ме (25–75 процентиля)	1 (0–3)	0 (0–1)	p=1

Однако необходимо отметить, что в 1-й группе концентрация КИМ-1 в сыворотке достигла максимального уровня (20 нг/мл) у 3 пациентов, при этом в моче данный показатель оставался в пределах 0–20 нг/мл; во 2-й группе сывороточный КИМ-1 достиг максимального уровня у 2 пациентов, мочевого – у 1. 4 пациента из 5, у которых отмечался максимальный уровень КИМ-1, наблюдались с диагнозом хроническая почечная недостаточность (ХПН) и получали посиндромную терапию (1 пациент), заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом гемодиализа (1 пациент), 2 – выполнена трансплантация почки.

При проведении сравнительного анализа концентрации КИМ-1 между основными группами, группами сравнения и контроля достоверно значимых различий не выявлено (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика концентрации КИМ-1 в группах, включенных в исследование

Признак	Концентрация КИМ-1 в группах					Достоверность различий между группами по критерию Краскела-Уоллиса
	1-я (n=22)	2-я (n=16)	3-я (n=18)	4-я (n=14)	5-я (n=18)	
КИМ-1 в сыворотке нг/мл, Ме (25–75 процентиля)	0 (0–9)	0 (0–4)	0 (0–1)	5 (1–20)	0 (0–1)	p ₁₋₃ =0,736 p ₁₋₄ =0,991 p ₁₋₅ =0,779 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =0,441 p ₁₋₅ =0,779
КИМ-1 в моче, нг/мл, Ме (25–75 процентиля)	1 (0–3)	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	p ₁₋₃ =1 p ₁₋₄ =1 p ₁₋₅ =1 p ₂₋₃ =1 p ₂₋₄ =1 p ₁₋₅ =1

Наиболее важными показателями для диагностики почечной недостаточности являются креатинин сыворотки крови и рСКФ, уровни которых для пациентов 2 основных групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Концентрация креатинина крови и рСКФ у пациентов с наследственными синдромами с поражением почек

Признак	Уровни креатинина крови и рСКФ в основных группах		Достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни
	1-я (n=22)	2-я (n=16)	
Креатинин, мкмоль/л, Ме (25–75 процентиля)	71 (64–94)	71 (62–93)	p=1
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме (25–75 процентиля)	83 (70–103)	74 (60–81)	p=1

Достоверно значимых различий в уровнях креатинина и рСКФ для пациентов в 2 основных группах не установлено (p=1 для обеих групп). Однако необходимо отметить, что у 2 пациентов из 1-й группы и у 3 пациентов из 2-й группы имелось одновременное повышение креатинина и снижение рСКФ по сравнению с нормой. Все 5 пациентов наблюдались с диагнозом ХПН, 3 из них получали ЗПТ, 2 – посиндромную терапию.

Для выявления связи и ее силы между уровнями креатинина, рСКФ и концентрацией сывороточного и мочевого КИМ-1 проведен корреляционный анализ (таблицы 4–5).

Таблица 4 – Взаимосвязь концентрации КИМ-1 в сыворотке крови с уровнями креатинина и рСКФ в основных группах

Признак	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=16)	
	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Креатинин, мкмоль/л	0,06	0,793	0,25	0,354
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	–0,28	0,203	–0,32	0,224

Таблица 5 – Взаимосвязь концентрации КИМ-1 в моче с уровнями креатинина и рСКФ в основных группах

Признак	1-я группа (n=22)		2-я группа (n=16)	
	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Креатинин, мкмоль/л	–0,08	0,715	0,05	0,85
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,18	0,412	–0,14	0,611

Как видно из таблиц 4 и 5, связи между уровнями креатинина, рСКФ и концентрацией КИМ-1 в сыворотке и моче не выявлено. Однако у 1 пациента из 1-й группы отмечено одновременное повышение концентрации сывороточного КИМ-1, креатинина и снижение рСКФ и у 1 пациента из 2-й группы – одновременное повышение концентрации мочевого КИМ-1, креатинина и снижение рСКФ.

Выводы. При сравнении уровня КИМ-1 в образцах сыворотки и мочи у пациентов с наследственным нефритом и тубулопатиями достоверно значимых различий не установлено (p=1 для обеих групп). При сравнении концентрации сывороточного и мочевого КИМ-1 группы пациентов с наследственным нефритом с группой пациентов с тубулопатиями достоверно значимых различий не выявлено. При проведении сравнительного анализа концентрации КИМ-1 между основными группами, группами сравнения и контроля достоверно значимых различий не показано. При проведении корреляционного анализа между уровнями креатинина крови, рСКФ и концентрацией

KIM-1 в сыворотке и моче связи не выявлено, что дает возможность использовать KIM-1 в качестве раннего маркера повреждения почек в то время, когда креатинин и рСКФ могут оставаться в пределах нормы. Однако, у 5 пациентов из основных групп отмечен максимальный уровень KIM-1 в сыворотке крови, 4 из них наблюдались с диагнозом ХПН, что подтверждает возможность применения данного маркера не только для диагностики острого повреждения почки, но и для постановки диагноза хроническая болезнь почек.

Литература

1. Папаян А.В. Клиническая нефрология детского возраста: руководство для врачей / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова; под ред. А.В. Папаяна. – Санкт-Петербург: Левша. Санкт-Петербург, 2008. – 600 с.
2. Острое повреждение почек: маркеры для раннего выявления [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://criticalcare.kiev.ua/refresh/IntensiveRefresh/519>. – Дата доступа: 23.07.2018.
3. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury [Electronic resource] / Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. – Kidney International, 2002. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12081583>. – Date of access: 23.07.2018.

DETERMINATION OF KIM-1 CONCENTRATION FOR DIAGNOSIS OF KIDNEY INJURY IN CHILDREN WITH HEREDITARY SYNDROME

Belkevich A.G.¹, Kozyro I.A.¹, Melnikova I.A.²

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus¹
2nd city children's clinical hospital, Minsk, Republic of Belarus²*

Summary. Data for the determination of KIM-1 concentration in patients with hereditary syndromes with renal damage were presented in this article. This marker was measured in serum and urine. Comparative analysis of KIM-1 concentration in serum and urine samples, in groups of patients with hereditary syndromes, other kidney diseases and healthy children was carried out. Correlation of KIM-1 with creatinine level and glomerular filtration rate (GFR) was studied.

Key words: KIM-1, hereditary nephritis, tubulopathy, serum, urine.

Поступила 20.07.2018

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП Г. МИНСКА И МИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Бовбель И.Э.¹ Сукало А.В.¹, Журавлева А. М.², Нефагина Н.В.³

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

²УЗ «17-я городская детская клиническая поликлиника»

г. Минск, Республика Беларусь

³Медико-диагностическая лаборатория «Синлаб»

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. У 1159 детей и подростков г. Минска и Минской области изучена обеспеченность витамином D, которую оценивали в разных возрастных группах. Установлено, что недостаточность и дефицит витамина D имеет 54,8 % детского населения. У 87,7 % детей в возрасте от 1 до 24 месяцев уровень 25(OH)D соответствовал нормативным данным. Вместе с тем, недостаточная обеспеченность витамином D отмечается у 71,9 % детского населения старше двухлетнего возраста и в различных возрастных группах колеблется в пределах от 50 % до 84,1 %. Полученные результаты

свидетельствуют о необходимости своевременной диагностики гиповитаминоза D и проведении профилактики среди детского населения всех возрастных групп.

Ключевые слова: витамин D, дети, дефицит, недостаточность, подростки.

Введение. В последние годы особое внимание ученых привлечено к эпигенетическим эффектам витамина D и заболеваниям, ассоциированным с его дефицитом. Многочисленные исследования показали, что витамин D обладает важнейшими «неклассическими» эффектами: осуществляет контроль за регуляцией свертывания крови, ростом и созреванием клеток, деятельностью ЦНС, секрецией инсулина, участвует в гаметогенезе и апоптозе, регулирует эмбриогенез [1, 2]. Не менее важными являются противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства витамина D. Установлено, что его дефицит приводит к повышенному риску развития сахарного диабета, ожирения, аутоиммунных и атопических заболеваний, сердечно-сосудистой патологии, воспалительных заболеваний кишечника и др. [3, 4, 5, 6]. Вместе с тем, классический эффект метаболитов витамина D – активация процессов дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов, обеспечение фосфорно-кальциевого гомеостаза, процессов минерализации и роста костей. Остеотропное влияние витамина D особенно значимо для детского возраста, поскольку темпы роста и развитие костной системы в этом периоде жизни особенно интенсивны [7].

Реализация всех эффектов витамина D возможна лишь при его достаточной обеспеченности. Многочисленными исследованиями установлена широкая распространенность дефицита витамина D среди детского населения всех возрастных групп. В связи с этим выявление, коррекция и профилактика недостаточной обеспеченности детей и подростков витамином D – одна из актуальных задач педиатрии. В Республике Беларусь имеются лишь отдельные исследования, посвященные данной проблеме. Согласно данным С.В. Байко и соавт. (2015 г.), распространенность дефицита витамина D среди здоровых детей в возрасте 5–17 лет ($n=113$) одного из районов г. Минска составила 7,1 %, недостаточность – 31,9 % [9]. Изучение обеспеченности витамином D детей г. Гомеля ($n=176$) показало снижение уровня 25(OH) D в сыворотке крови у 63,7 % детского населения [10].

Цель работы: определить обеспеченность витамином D среди детского населения г. Минска и Минской области. Оценить содержание 25(OH)D в различных возрастных группах, а также в разные сезоны года.

Материалы и методы исследования. У 1159 детей и подростков (555 мальчиков и 604 девочки) в возрасте от 1 месяца до 17 лет была проведена оценка статуса обеспеченности витамином D. Исследуемые были разделены на следующие возрастные группы: 1–12 месяцев ($n=216$), 1–2 года – (117), 2–3 года – (124), 4–6 лет (160), 7–10 лет – (182), 11–14 лет – (189), 15–17 лет – (171). Также было проанализировано содержание метаболита витамина D у детей и подростков в разные периоды года. Для определения уровней 25(OH)D в сыворотке крови применялся метод электрохемилуминесценции с использованием микрочастиц и реактивов Roche 6000 (медико-диагностическая лаборатория «Синлаб»). Дефицит витамина D констатировали при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл, недостаточность – 21–29 нг/мл, нормальное содержание – более 30 нг/мл, уровни с возможным проявлением токсичности – более 150 нг/мл.

Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием пакета программ «Microsoft Excel 2010». Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m).

Результаты исследования и обсуждение. Исследование содержания метаболита витамина D у детей первого года жизни показало среднее значение $58 \pm 2,03$ нг/мл; у 90,7 % детей выявлены нормативные значения 25(OH)D. У детей второго года жизни среднее содержание кальцидиола составило $48,7 \pm 2,04$ нг/мл, адекватный его уровень зарегистрирован у 85,5 % обследованных. Таким образом, в возрасте от 1 до 24 месяцев

у 87,7 % содержание 25(OH)D составляло >30 нг/мл ($54,7 \pm 1,52$ нг/мл). Нормальный статус обеспеченности витамином у большинства детей первых 2 лет жизни свидетельствует об адекватно проводимой специфической и неспецифической пре- и постнатальной профилактике рахита.

Изучение уровня 25(OH)D в группе детей 2–3 лет показало, что 50 % имели адекватный уровень витамина, недостаточность отмечалась у 24,2 %, дефицит – 25,8 %. Среднее содержание кальцидиола составило $31,2 \pm 1,24$ нг/мл. В группе детей 4–6 лет гиповитаминоз D регистрировался у 65,6 % обследованных: недостаточность – у 32,5 % ($25,1 \pm 0,36$ нг/мл), дефицит – у 33,1 % ($15,4 \pm 0,61$ нг/мл).

Недостаточность и дефицит витамина D у детей школьного возраста был выявлен: в группе 7–10 лет – у 73,6 %, в 11–14 лет – у 84,1 %, в 15–17 лет – у 77,8 % обследованных. Наиболее низкая обеспеченность витамином D отмечалась у детей старшей возрастной группы и подростков. Дефицит кальцидиола в 11–14 лет и 15–17 лет обнаружен у 53,9 % ($14,5 \pm 0,4$ нг/мл) и 54,1 % ($14,8 \pm 0,47$ нг/мл) детей и подростков, недостаточность – у 30,2 % ($24,5 \pm 2,37$ нг/мл) и 23,4 % ($25,2 \pm 0,48$ нг/мл) соответственно.

Таким образом, у детей старше 2-летнего возраста гиповитаминоз D отмечается у 71,9 % обследованных: недостаточность витамина D – у 36,5 %, а его дефицит – у 35,4 %. В процессе активного роста ребенка, когда увеличиваются его потребности в кальции и витамине D, а также при наличии фоновых патологических состояний, по-видимому, происходит ускорение метаболизма холекальциферола, приводящее к достаточно быстрому истощению его запасов. Очевидно, что проблема гиповитаминоза D у детей старше 2 лет и школьников обусловлена неполным охватом их профилактическими мероприятиями, а также недостаточным поступлением в организм витамина D.

Уровень обеспеченности витамином D различных возрастных групп детского населения представлен на рисунке 1.

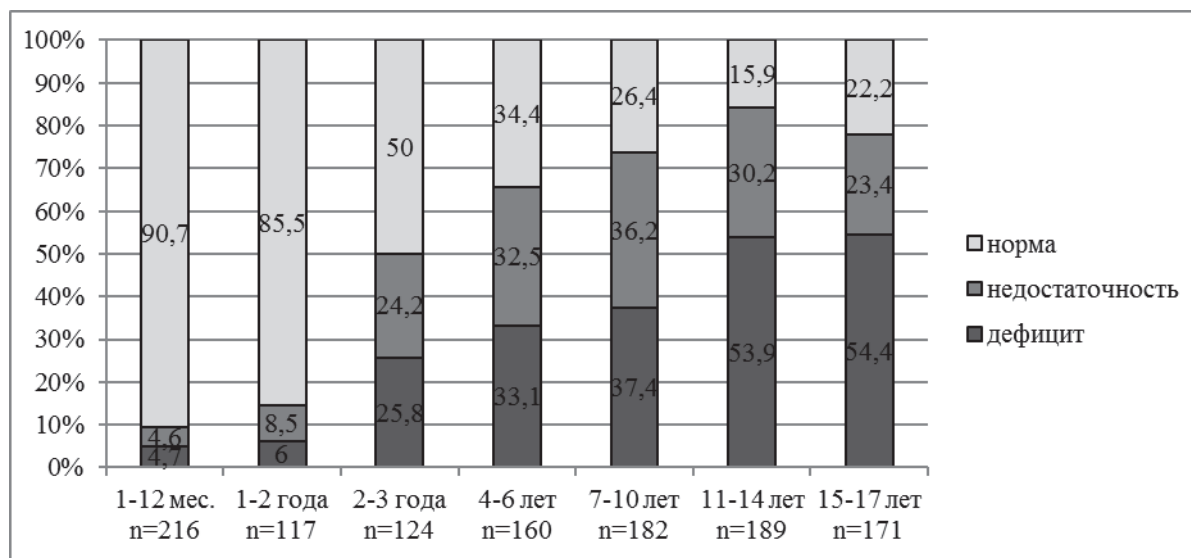


Рисунок 1 – Содержание 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от возраста

При анализе данных содержания 25(OH)D в различные месяцы года было установлено, что многие обследованные имели сниженный его уровень. В осенние и зимние месяцы дефицит витамина D был выявлен у 30,1 % и 32,6 % детей и подростков, недостаточность отмечалась у 28,7 % и 17,2 %.

Наиболее низкая обеспеченность витамином D отмечалась в весенние месяцы ($26,5 \pm 1,23$ нг/мл), его дефицит отмечался у 51,2 % обследованных. Весной только у 30,5 % детей и подростков уровень 25(OH)D соответствовал норме. В летний период

оптимальный уровень обеспеченности организма витамином D имели 53,7 % детей всех возрастных групп; дефицит сохранялся у 24,1 %, недостаточность – у 24,8 %. Данные о недостаточном содержании 25(OH)D в зависимости от месяца представлены на рисунке 2.

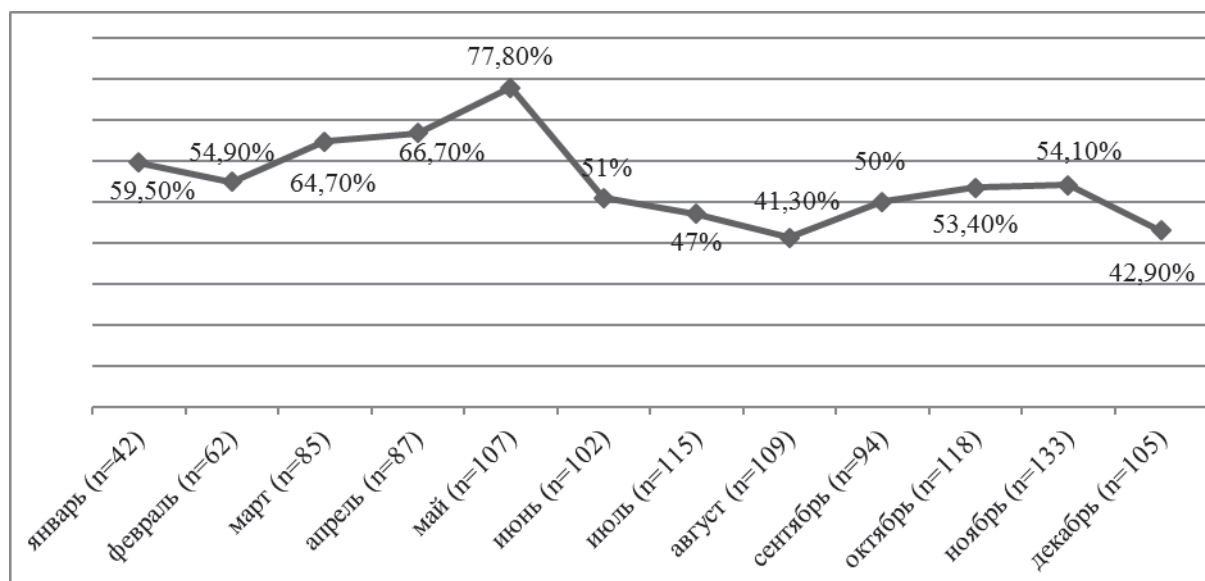


Рисунок 2 – Число детей с недостаточным содержанием 25(OH)D в зависимости от месяца, %

Выводы. В г. Минске и Минской области 87,7 % детей первых 2 лет жизни имеют оптимальный уровень 25(OH)D. Вместе с тем недостаточная обеспеченность витамином D отмечается у 71,9 % детского населения старше двухлетнего возраста. Наиболее низкое среднее значение содержания 25(OH)D регистрируется в возрастных группах 11–14 лет и 15–17 лет. Уровень метаболита витамина D у многих детей и подростков не достигает нормативных значений даже в летние месяцы. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости профилактического назначения витамина D среди всех групп детского населения.

Литература

1. Семин, С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2012. – № 91(2). – С. 122–131.
2. Holick, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application / M.F. Holick // Ann Epidemiol. – 2009. – № 19(2). – P. 73–78.
3. Camargo, C.A. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children / C.A. Camargo, D. Ganmaa, R. Sidbury et al. // J Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 134. – P. 831–835.
4. Holick, M. F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health / M.F. Holick // Mayo Clin Proc. – 2006. – Vol. 81. – P. 353–373.
5. Holick, M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline/ M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – № 96(7). – P. 1911–1930.
6. Raman, M. Vitamin D and gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and colorectal cancer/ M. Raman, A.N. Milestone, J.R. Walters et al. // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2011. – № 4(1). – P. 49–62.
7. Мансурова, Г.Ш. Остеопороз у детей: роль кальция и витамина D в профилактике и терапии / Г.Ш. Мансурова, С.В. Мальцев // Практическая медицина. – 2017. – № 5(106). – С. 55–59.
8. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» / Союз педиатров России [и др.]. – М.: Педиатр. – 2018. – С. – 96.
9. Байко, С.В. Дефицит витамина D и особенности фосфорно-кальциевого обмена у детей / С.В. Байко, А.В. Сукало, Э.В. Руденко // Медицинские новости. – 2015. – № 11. – С. 69–72.
10. Козловский, А.А. Обеспеченность витамином D детского населения и взрослых, проживающих в Гомеле / А. А. Козловский [и др.] // Медицинские новости. – 2017. – № 11. – С. 70–74.

VITAMIN D STATUS IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUPS MINSK AND MINSK REGION

Bovbel I. E.¹, Sukalo A.V.¹, Zhuravleva A.M.²., Nefagina N.V.³

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

²*17-th City Children's Polyclinic
Minsk, Republic of Belarus*

³*Diagnostic laboratory «Synlab»
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The provision of vitamin D was studied in 1159 children and adolescents in Minsk and the Minsk region for the period 2016–2017. The level of 25 (OH)D in blood serum was evaluated in different age groups. It was found that 54,8 % of the child population has vitamin D deficiency or insufficiency. At the same time, 87,7 % of children aged 1 to 24 months have a normal level of 25(OH)D. Beginning at the age of 2 years, the reduction in the provision of the child's organism with this microelement is registered. Deficiency/insufficiency of vitamin D in different age groups ranges from 50 % to 84.1 % and is registered at different seasons of the year. The obtained results testify to the need for timely diagnosis of vitamin D deficiency and prevention among children of all age groups.

Key words: vitamin D, children, deficiency, insufficiency, adolescents.

Поступила 13.07.2018

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОГО КИСЛОРОДА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Вильчук К.У., Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Елиневский Б.Л.

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

Резюме. В статье рассматриваются механизмы действия гипербарического кислорода, его влияние на патогенетические звенья гипоксии, описаны эффекты прямого и опосредованного действия ГБО. Гипербарический кислород различно влияет на нормальную и нарушенную микроциркуляцию, действует индивидуально в зависимости от реактивности сосудистой системы, тяжести церебрального повреждения и выступает в качестве регулятора мозговой гемодинамики.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, новорожденные дети, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, мозговой кровоток, кислород.

Введение. Сегодня в клинической практике все более широкое применение находят немедикаментозные методы лечения, разнообразные физические лечебные факторы. Среди них ведущее место занимает гипербарическая оксигенация (ГБО) [1].

В основе терапевтического эффекта ГБО лежит значительное увеличение кислородной емкости жидких сред организма (кровь, лимфа, тканевая жидкость), позволяющее быстро повышать содержание кислорода в клетках, страдающих от гипоксии. По данным различных авторов ГБО характеризуется как универсальное средство в борьбе с гипоксией, позволяющее в определенных пределах управлять кислородным режимом организма [1–5]. Однако действие ГБО на организм многогранно [5].

Прямое действие O₂ на организм связано с компрессионным воздействием, антигипоксическим и гипероксическим [1]. Компрессионное воздействие ничтожно мало, поэтому не вносит существенного вклада в конечный клинический эффект ГБО.

Антигипоксическое действие гипербарического O_2 на организм человека является патофизиологической основой для применения ГБО: результатом такой терапии является эффективное восстановление содержания кислорода в повреждённых тканях и органах и нормализация сопряжённых с ним биохимических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [3].

Ни один метод не может сравниться с гипербарической оксигенацией по скорости клинического эффекта при гипоксии. Доказано, что заместительный эффект, формирующийся в условиях гипербарического кислорода ограничен продолжительностью сеанса [2]. Однако конечный результат стойкий, определяется в большей степени гипероксическим действием гипербарического кислорода [3]. Российский исследователь Лобов М.А. отмечает, что при патологии четко разграничить антигипоксический и гипероксический эффекты ГБО невозможно, поскольку различные ткани организма, популяции клеток одного органа могут одновременно пребывать в состоянии нормогипероксии и гипоксии. Поэтому в каждой конкретной клинической ситуации влияние ГБО складывается как из заместительного, так и из гипероксического ее действия [1].

Гипербарический кислород обладает поливалентным спектром действия и не имеет в качестве точки приложения какой-либо орган или клетку-мишень. Влияние гипербарического кислорода распространяется на все органы, ткани, клетки и субклеточные структуры [1, 2].

В условиях ГБО в результате повышения напряжения кислорода в альвеолах нарастает насыщение им артериальной крови, увеличивается градиент PO_2 между кровью и тканью, скорость диффузии кислорода от капилляра к клеткам, объем «кислородного потока» (количество кислорода, проходящего через ткани в 1 минуту). С этим связано достаточно интенсивное насыщение тканей, в том числе и наиболее отдаленных, кислородом, восстановление скорости тканевого дыхания, активизация процессов окислительного фосфорилирования и обеспечение метаболических потребностей даже на фоне снижения скорости общего и регионарного кровотока, что имеет большое значение при патологических процессах, сопровождающихся нарушениями системной гемодинамики и микроциркуляции [2, 3, 5].

Лобов М.А. в своих исследованиях отмечает, что «в тех случаях, когда в условиях баротерапии количество растворенного в артериальной крови O_2 превышает потребность организма, и гемоглобин венозной крови полностью оксигенирован, уровень PO_2 в ней повышается и нарастает напряжение кислорода в наиболее плохо снабжаемых O_2 тканях» [1]. Повышение напряжения кислорода в капиллярах не вызывает пропорционального подъема PO_2 в тканях и клетках, степень его увеличения в различных органах зависит от особенностей васкуляризации, состояния местной гемодинамики, активности метаболических процессов [1, 2, 5].

ГБО разблокирует инактивированный гемоглобин и приводит к значительному увеличению кислородной емкости крови, что имеет существенное значение в реализации лечебного эффекта баротерапии [1, 2].

Как показывают клинические исследования российских и зарубежных исследователей, при воздействии гипербарического кислорода на интактный организм в терапевтических режимах (не превышающих 1,8 атм) изменение функциональной активности дыхательной и сердечно-сосудистой систем характеризуется урежением дыхания, брадикардией, снижением объема циркулирующей крови, сердечного выброса, повышением общего периферического сопротивления. Гипербарическая среда оказывает значительное влияние и на регионарную гемодинамику, вызывает сужение сосудов и снижает интенсивность органного кровообращения, в частности, мозгового [1, 2, 5–12]. Сосудосуживающий эффект рассматривается при этом как защитная приспособительная реакция, направленная на ограничение избыточного поступления кислорода в ткани. Изменения кровообращения в условиях ГБО, проводимой в дотоксических дозах, носят обратимый характер [2, 13, 14].

Непосредственными механизмами прямого действия ГБО, лежащими в основе ее лечебной эффективности, считаются интенсификация биоэнергетических, мобилизация дезинтоксикационных и биосинтетических процессов [1]. В условиях ГБО происходит активизация реакций окислительного фосфорилирования, энергообразования в клетках, стимуляция синтеза высокоэнергетических биомолекул и основных дыхательных ферментов. Это обеспечивает достаточно высокий уровень клеточного дыхания и регуляцию метаболических процессов на уровне мембран, митохондрий, цитоплазмы в тканях патологически измененных органов. В то же время гипербарический кислород оживляет некоторые механизмы дезинтоксикации организма, ингибирует образование токсических метаболитов, стимулирует процессы биосинтеза и регенерации тканей [1, 5].

Наибольшее влияние ГБО оказывает на синтез РНК в митохондриях «ишемических» клеток головного мозга, повышает функциональную активность нервных элементов, что проявляется усилением синаптической деятельности, аксон-цитоплазматического тока, возбуждением адренэргических и холинэргических рецепторов, инициирует массовое образование ультраструктур в нейронах и стимулирует белковосинтезирующие нейрональные системы [2, 5, 6].

Гипербарический кислород улучшает внутриклеточную регенерацию в миокарде при ишемии, ускоряет процессы пролиферации и дифференциации кроветворной системы, оказывает позитивное влияние на регенерацию мышечной ткани, ускоряя процессы заживления [2, 5].

Перечисленные эффекты прямого действия ГБО, сопряженные с кислород-зависимыми процессами, реализуются на фоне физиологической активации свободно-радикальных реакций перекисного окисления липидов (СРПОЛ), которое протекает во всех биологических мембранах и требует для своего инициирования появления свободных радикалов [5, 13–15].

Умеренная «физиологическая» активация свободнорадикальных реакций ПОЛ в физиологических пределах является составной частью протекания метаболических процессов в нормальной клетке [5, 13]. Около 20 % свободных радикалов, образующихся в митохондриях, не успевают прореагировать с супероксиддисмутазой и, мигрируя через мембрану, поддерживают ПОЛ на безопасном для клетки уровне [5, 13, 14]. Эти эффекты могут находить выражение в поддержании активности дыхательной цепи, биосинтеза стероидных и тиреоидных гормонов, простогландинов, лейкотриенов, тромбксана A_2 , прогестерона, протромбина, коллагена, стимуляции распада триптофана [1, 5]. Продукты ПОЛ в концентрациях, не превышающих 10 нмоль на 1 мг липидов, играют регуляторную роль в процессах восстановления нервной ткани после возбуждения, миграции лейкоцитов в очаг воспаления, фагоцитозе и очищении зоны повреждения [2]. ПОЛ в норме сопряжен с окислительным метаболизмом ксенобиотиков в системе микросомального окисления [5].

В работах Леонова А.Н. приводятся данные об изучении влияния гипербарического кислорода на систему перекисного окисления липидов. «Терапевтическое действие ГБО, реализующееся посредством физиологических эффектов ПОЛ, возможно, однако, если его активация адекватна компенсаторным возможностям антиокислительной системы; в противном случае проявляется токсическое, повреждающее влияние СР ПОЛ на метаболические процессы, функциональное состояние клетки и ее структуру» – отмечает автор [1]. Исследования, проведенные российскими и зарубежными авторами, показали, что по завершении баротерапии у пациентов с неврологической патологией наблюдалась разнонаправленная динамика показателей ПОЛ: снижение при исходно повышенном, возрастание при пониженном уровне [5, 13]. Индивидуальные значения в до- и постгипероксическом периодах не выходили за пределы допустимых колебаний, средние величины достоверно не отличались от контрольных данных [2, 5, 13]. Показатели механизмов

антиоксидантной защиты в целом изменялись аналогичным образом. Зависимости изменений перекисного окисления липидов от используемого режима ГБО и продолжительности курса не выявлялось [16]. Таким образом, ГБО в стандартных режимах оказывает корректирующее влияние на процессы ПОЛ и антиоксидантной защиты, не вызывая при этом существенных отклонений их параметров от нормативных и способствует поддержанию баланса между ними [5]. Динамическое равновесие между процессами ПОЛ и механизмами антиоксидантной защиты в процессе ГБО может нарушаться и вновь восстанавливаться за счет активации ферментных систем различных уровней [1]. В некоторых ситуациях при избыточном усилении перекисного окисления происходит его ингибирование под влиянием ГБО, выступающей в качестве оптимизатора этих процессов [2].

Согласно данным Леонова А.Н., диапазон между терапевтическим и токсическим действиями ГБО достаточно велик [1]. Условным пределом «токсичности» гипербарического кислорода можно считать лечебное давление выше 2–3 атм, при котором отсутствует вазоконстрикция и возникает реальная угроза интоксикации. Использование стандартных режимов изопрессии до 2 атм при небольшой экспозиции, по данным большинства авторов, не сопровождается негативными проявлениями [2, 5, 9–12].

Разработка адаптационной методики ГБО Леоновым А. Н. положила начало развитию и исследованию внутренних свойств организма под воздействием гипероксии [1]. Леонов А. Н. первым связал ГБО с процессами адаптации. Основа адаптационных реакций организма лежит в изменении условий внешней среды в целом. Весь комплекс внешних воздействий оказывает влияние на состояние внутренней среды организма. В настоящее время выявлена тесная связь компенсаторно-приспособительных процессов, обеспечивающих неспецифическую резистентность организма с устойчивостью к разнообразным экстремальным воздействиям. Повышение неспецифической резистентности организма, развивающейся при адаптации к гипероксии, может играть важную роль в профилактике и лечении ряда заболеваний [1, 2, 5].

Согласно адаптационно-метаболической концепции гипербарической кислородной терапии, предложенной Леоновым А. Н., наряду с лечебными эффектами, связанными с прямым действием ГБО на кислородозависимые метаболические процессы, важное саногенетическое значение имеют неспецифические регуляторные влияния избыточной оксигенации на реактивность различных органов и систем, на центральные и периферические механизмы компенсации нарушенных функций [1]. Экспериментальными и клиническими исследованиями показано, что ГБО активно влияет на центральное звено нейрогуморальной регуляции (кору больших полушарий, лимбико-ретикулярный комплекс), стимулирует их функцию, восстанавливает лабильность корковых нейронов к звуковым и световым раздражителям в условиях гипоксии, стабилизирует компенсаторные реакции мозга, оказывает корректирующее действие на гипоталамо-гипофизарную систему [2, 5, 9–13]. Установлено, что избыточная оксигенация рефлекторно, через периферические альфа- и бета-адренорецепторы сосудов и сердца, воздействует на гемодинамику; стимулирует центральные и периферические механизмы регуляции сосудистого тонуса [1].

Гипербарический кислород является одновременно специфическим фактором, обеспечивающим функции кислородозависимых систем, и неспецифическим раздражителем, мобилизующим универсальные защитно-приспособительные процессы и представляет собой адаптогенный корректор (стимулятор и ингибитор) гомеостаза организма [1, 2, 5].

В работах зарубежных авторов, посвященных применению ГБО при различных формах поражения мозга, подтверждается защитное действие гипербарического кислорода на мозговую ткань в условиях ишемии [2, 9–13]. В исследованиях показано, что напряжение кислорода в тканях мозга при ГБО возрастает в несколько раз [11]. Сосудосуживающий эффект ГБО и снижение уровня мозгового кровотока, степень

выраженности которых определяется величиной избыточного давления, не препятствует достаточному насыщению мозговой ткани кислородом [2, 12]. Большинство авторов оценивают действие гипербарического кислорода положительно и рассматривают снижение интенсивности мозговой гемодинамики на фоне спазма церебральных сосудов как защитный гомеостатический механизм, позволяющий корректировать повышение внутричерепного давления, степень отека мозга, кровотока; устранить возможное токсическое влияние гипероксии [2, 11, 12, 17].

Анализ литературы показывает, что данные, касающиеся состояния мозгового кровообращения в условиях избыточной оксигенации, до настоящего времени разноречивы, но в целом свидетельствуют о его оптимизации [5]. Так, например, Ефунин С.Н., используя реоэнцефалографические исследования при церебральной сосудистой патологии, констатировал восстановление нарушенного сосудистого тонуса и увеличение пульсового кровенаполнения мозга [2, 5]. Ряд авторов регистрировали вазоконстрикцию и снижение кровенаполнения во время сеанса ГБО [2]. Wullenweber R., Artru F., исследуя мозговой кровоток радиоизотопным методом у больных с черепно-мозговой травмой, отмечали его снижение при исходно повышенном уровне и возрастание при пониженном; на неизмененную гемодинамику ГБО существенного влияния не оказывала [2]. Аналогичные результаты получены исследователями при применении ГБО пациентам с черепно-мозговой травмой: сеансы ГБО в режиме 2 атм вызвали нормализацию кровотока, что авторы связывают с реализацией констрикторного эффекта гипероксии на фоне устранения лактацидоза в тканевой жидкости, уменьшением внутричерепного давления и перераспределением кровообращения за счет «привлечения» крови из интактных участков мозга (синдром «Робин Гуда») [5]. Гипербарический кислород различно влияет на нормальную и нарушенную микроциркуляцию, действует индивидуально в соответствии с особенностями реактивности сосудистой системы, тяжестью церебрального повреждения и выступает в качестве регулятора мозговой гемодинамики [1].

Гипоксическое поражение миокарда, свойственное церебральным поражениям, усугубляют выраженность гипоксии, ишемии. В связи с этим важность коррекции функционального состояния сердечно-сосудистой системы очевидна [5, 8]. ГБО способна выравнивать показатели системной гемодинамики, что убедительно доказано на примере пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, церебральными инсультами и другой патологией нервной системы в работах Байдина С.А., Байборонова Д.Б., Громеницкого А.Б. Установлено, что отдельные сеансы ГБО оказывают разнонаправленное действие на центральную гемодинамику. В процессе курса баротерапии по мере устранения гипоксии наблюдается ее нормализация [5].

В исследованиях Лобова М.А. показано, что после прохождения комплексного курса ГБО, регистрировалось возрастание ударного объема и сердечного выброса, что указывает на восстановление сократительной способности миокарда. Отмечалось уменьшение общего периферического сопротивления и удельного периферического сопротивления сосудов; зафиксирована тенденция к нормализации как амплитудных, так и скоростных показателей мозгового кровообращения [1]. Отмечены позитивные сдвиги качественных характеристик реоэнцефалограмм. По завершении баротерапии регистрировалось достоверное возрастание реографического коэффициента; отмечалась активизация коллатерального кровотока бульбарной конъюнктивы с увеличением количества действующих капилляров в 3 раза; в ряде случаев уменьшение аневризматических расширений венул и снижение внутрисосудистой агрегации эритроцитов [1, 5].

В экспериментальных работах зарубежных авторов доказано, что в условиях насыщения кислородом тканей мозга во время баротерапии достигается пролонгированная нормализация метаболизма нервной ткани, наблюдается снижение исходно повышенного уровня гликолиза в клетках, восстановление адекватных аэробных

процессов, сбалансированного обмена углеводов, усиление утилизации основного энергетического субстрата глюкозы, уменьшение лактатацидоза, улучшение кислотно-щелочного состояния [8–12].

В работах Громеницкого А.Б. рассматривается влияние метода ГБО на изменения биоэлектрической активности головного мозга. На электроэнцефалограммах регистрируется уменьшение количества и амплитуды медленных волн, появление или усиление альфа-ритма, возрастание его частоты, нормализация корково-подкорковых соотношений, реакции на фотостимуляцию, коррекция очаговых эпизодов, нарастание локальной и дистантной синхронизации, свидетельствующее о стимуляции механизмов компенсации головного мозга [5]. На улучшение функционального состояния различных церебральных структур указывает также тенденция к нормализации вызванных слуховых, зрительных и соматосенсорных потенциалов [2, 5].

Отек мозга является одним из самых распространенных и грозных проявлений различных заболеваний нервной системы, возможности его профилактики и устранения до сих пор ограничены [5]. В этой связи проблема влияния ГБО на течение отека мозга, внутричерепное давление представляет для клинической практики особый интерес. Большинство авторов основываются на экспериментальных, клинических и морфологических исследованиях (при инсультах, черепно-мозговой травме, экзотоксикозах), констатируют уменьшение отека и очага поражения, снижение внутричерепного и ликворного давления, проницаемости нарушенного гематоэнцефалического барьера во время сеанса и курса баротерапии. К основным механизмам дегидратационного действия гипербарического кислорода относят вазоконстрикторный эффект и сопряженную с ним оптимизацию церебрального (венозного и артериального) кровотока, коррекцию системной гемодинамики и внешнего дыхания в случаях вазогенного отека; улучшение метаболических процессов при цитототоксическом [2, 5, 8].

Многообразие саногенетических механизмов ГБО определяет широкий спектр использования баротерапии в детской и взрослой неврологической и педиатрической практике [1].

Среди реакций ЦНС новорожденного на гипоксию **наиболее впечатляющими являются высокая выживаемость даже при очень тяжелых деструктивных разрушениях мозга** за счет сохранения наиболее жизненно важных для плода и его мозга структур в связи с их разной чувствительностью к кислородному голоданию. Интерес представляет сохранение высокого компенсаторного потенциала и способность пострадавших от гипоксии нейронов к восстановлению [2].

Длительное пребывание тканей мозга в гипоксическом состоянии истощает резервные защитные механизмы мозгового вещества и приводит к его гибели. Более быстрое восстановление структур, пострадавших от гипоксии, дает гипербарическая оксигенация. Нарушенное кровообращение в пораженных областях головного мозга вследствие отека тормозит эффект лекарственных средств, и доставку кислорода в эти области. Раннее выявление симптомов и синдромов повреждений, назначение патогенетической терапии могут препятствовать формированию стойких патологических изменений и способствовать более благоприятному прогнозу [5].

Повышение парциального давления кислорода в крови позволяет дозированно, без дополнительной нагрузки на миокард, увеличить кислородную перфузию органов, ликвидировать тканевую гипоксию даже в условиях сниженного кровотока [1, 5].

Изучение результатов применения ГБО у новорожденных с перинатальным поражением ЦНС вследствие перенесенного кислородного голодания остается актуальным. Поиск патогенетически оправданных методик, которые могли бы снизить проявления и частоту последствий перенесенной гипоксии у новорожденных, продолжается постоянно. Поэтому клиницисты нуждаются в универсальном средстве, которое воздействует одномоментно на все звенья патогенеза и устраняет основной патогенетический фактор – кислородное голодание [2, 5]. В этом свете использование

ГБО в комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС открывает большие перспективы.

Своевременное применение гипербарического кислорода в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения позволяет быстро ликвидировать гипоксическое состояние мозга у новорожденных. Метод позволяет поддерживать в организме адекватный метаболизм, стабильный газовый состав крови и кислотно-основное состояние, сохранить нормальный сердечный выброс, оказывает анаболический эффект, нормализует ликвородинамику [5].

Эффект гипербарической оксигенации при терапии и реабилитации младенцев с последствиями пре- и перинатального поражения нервной системы объясняется современными представлениями о постгипоксических повреждениях нейронов. Происходит процесс пероксидации клеточных мембран, который сопровождается аутолизом и некрозом клеток. После первой фазы энергетического сбоя мозговой метаболизм может в определенной степени восстановиться, однако в последующем формируются реперфузионные нарушения, наступает новая фаза разрушения нейронов, характеризующаяся апоптозом [12].

Отсроченные повреждения головного мозга коррелируют с тяжестью неврологических и когнитивных нарушений в последующие возрастные периоды. Своевременное лечение, направленное на блокировку цепи патологических реакций, уменьшает степень неврологического дефицита [17]. При ишемических поражениях головного мозга ГБО поддерживает на близком к нормальному уровню обмен макроэргических соединений, водно-солевой обмен, стимулирует синтез глутамина, который является конечным продуктом метаболического механизма защиты центральной нервной системы [1].

Заключение. Ликвидация гипоксии головного мозга в условиях гипербарического кислорода способствует регрессу неврологической симптоматики, восстановлению двигательной функции и чувствительности, улучшению статики. Мозговой кровоток в условиях применения ГБО имеет тенденцию к нормализации, что подтверждается аппаратными методами исследования. Клинические наблюдения и данные нейрофизиологических исследований указывают на более полное восстановление утраченных организмом функций и подтверждают эффективность метода ГБО.

Литература

1. Лобов, М.А. Саногенетические аспекты баротерапии при неврологической патологии / М.А. Лобов, С.О. Киселев, И.А. Старосельская // Гипербар. физиология и медицина. – 1996. – № 4. – С. 7.
2. Гипербарическая медицина : практ. рук. : пер. с англ. / под ред. Д. Матье. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 720 с.
3. Леонов, А. Н. Гипероксия. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза / А.Н. Леонов // Бюл. гипербар. биологии и медицины. – 1995. – Т. 3, № 1–2. – С. 44–67.
4. Мясников, А.П. Взаимодействие человека с повышенным давлением газовой и водной среды : учеб. пособие / А.П. Мясников, А.А. Мясников. – СПб., 2006. – 99 с.
5. Руководство по гипербарической медицине / И.С. Баишев [и др.] ; под ред. С.А. Байдина, А.Б. Граменицкого, Б.А. Рубинчика. – М. : Медицина, 2008. – 559 с. 98.
6. Сазонтова, Т.Г. Адаптация организма к изменению уровня кислорода – к гипоксии и гипероксии: роль активных форм кислорода и редокс-сигналикации / Т.Г. Сазонтова // Вопр. гипербар. медицины. – 2006. – № 1. – С. 4. 101
7. Hyperbaric oxygenation prevented brain injury induced by hypoxia-ischemia in a neonatal rat model / J.W. Calvert [et al.] // Brain Res. – 2002. – Vol. 951, № 1. – P. 1–8. 177
8. Hyperbaric oxygen suppresses hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats / M. Zhu [et al.] // J. of Child Neurol. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 75–82. 180
9. Hyperbaric oxygen treatment: the influence on the hippocampal superoxide dismutase and Na⁺,K⁺-ATPase activities in global cerebral ischemia-exposed rats / J. Mersić-Pelčić [et al.] // Neurochem. Int. – 2004. – Vol. 44, № 8. – P. 585–594. 183
10. Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment in experimental focal cerebral ischemia are associated with reduced brain leukocyte myeloperoxidase activity / M. Miljkovic-Lolic [et al.] // Brain Res. – 2003. – Vol. 971, № 1. – P. 90–94. 204
11. Sukoff, M.H. Effects of hyperbaric oxygenation / M. H. Sukoff // J. of Neurosurg. – 2001. – Vol. 95, № 3. – P. 544–546. 223

12. Xie, K. Clinical study on effect of HBO plus electric stimulation on treatment for the vegetative state / K. Xie, P. Wang // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2003. – Vol. 87. – P. 19–21. 230
13. Gasier, H.G. Oxidative stress, antioxidant defenses and nitric oxide production following hyperoxic exposures / H.G. Gasier, D. M. Fothergill // *Undersea & Hyperb. Med.* – 2013. – Vol. 40, № 2. – P. 125–134. 166
14. Neuroprotection by hyperbaric oxygenation after experimental focal cerebral ischemia monitored by MRI / W.R. Schäbitz [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 1175–1179. 203
15. Oxygen toxicity in premature infants / B. Weinberger [et al.] // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 181, № 1. – P. 60–67. 209
16. Сугак, А.Б. Оценка церебральной и центральной гемодинамики у новорожденных с перинатальной энцефалопатией / А.Б. Сугак, И.В. Дворяковский, А.П. Иванов // *Sonoace Int.* – 1999. – № 5. – С. 23–28. 108
17. Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke trial pilot study / D.E. Rusyniak [et al.] // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34, № 2. – P. 571–574. 181

THE APPLICATION OF HYPERBARIC OXYGEN IN COMPLEX TREATMENT OF CEREBRAL CIRCULATION DISTURBANCES IN NEWBORN CHILDREN

Vilchuk K.U., Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Elinevsky B.L.

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

Summary. The mechanisms of the action of hyperbaric oxygen, its influence on the pathogenetic links of hypoxia are considered in the article, the effects of direct and indirect effects of HBO are described. Hyperbaric oxygen differently affects normal and disturbed microcirculation, it acts individually depending on the reactivity of the vascular system, the severity of cerebral injury and acts as a regulator of cerebral hemodynamics.

Key words: hyperbaric oxygenation, newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, cerebral hemodynamics, oxygen.

Поступила 23.07.2018

ОЦЕНКА ДОЛГОВРЕМЕННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ИСПОЛЬЗУЕМОГО ИНСУЛИНА, СПОСОБА ЕГО ВВЕДЕНИЯ И СРЕДСТВА КОНТРОЛЯ ГЛИКЕМИИ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Волкова Н.В.¹, Солнцева А. В.², Беляева Е.А.²

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

²*УО «Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В последние годы при лечении сахарного диабета 1 типа в клиническую практику активно внедряется применение аналогов инсулина, инсулиновых помп и систем непрерывного мониторингирования гликемии. В статье представлены результаты сравнительной оценки показателей долговременного метаболического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа, использующих разные виды инсулина, способы его введения и средства контроля гликемии.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет 1 типа, аналоги инсулина, непрерывный мониторинг гликемии, инсулиновая помпа.

Введение. Главным маркером компенсации углеводного обмена при сахарном диабете 1 типа является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Согласно руководству ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – Международного общества по диабету у детей и подростков) 2014 года, оптимальным показателем HbA_{1c} у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа принято считать значения менее 7,5 % [1]. По рекомендациям Американской ассоциации диабета 2018 года отмечена целесообразность достижения более низкой величины HbA_{1c} (<7,0 %), если при этом не увеличивается частота гипогликемических реакций [2].

В детском возрасте ряд факторов усложняет достижение компенсации углеводного обмена. Для детей первых лет жизни это: высокая чувствительность к инсулину, непредсказуемый аппетит, частые перекусы в течение дня, трудности клинической диагностики гипогликемий, разная потребность в базальном инсулине в дневные и ночные часы, негативная реакция на инъекции инсулина и измерение уровня гликемии. Пубертатный возраст сопровождается ростом инсулинорезистентности с появлением феномена «утренней зари». В этот период усиливается аппетит и потребность в калориях в связи с ускоренным ростом ребенка [1]. Распространенной проблемой контроля сахарного диабета у детей являются гипогликемии. Периодические гипогликемические эпизоды могут иметь кратковременное и долгосрочное негативное влияние на когнитивные функции, эмоциональное состояние ребенка [3]. В ряде недавних исследований отмечены изменения взаимосвязи уровня HbA_{1c} с риском развития гипогликемий. Если в 1995 г. снижение показателя HbA_{1c} у детей с СД 1 типа на 1 % было ассоциировано с увеличением риска тяжелых гипогликемий в 1,28 раза и гипогликемических ком – в 1,39 раза, то в 2012 г. относительные риски составили соответственно 1,05 и 1,01 [4]. Уменьшение частоты гипогликемических состояний связывают с совершенствованием методов мониторинга гликемии, использованием современных препаратов инсулина и способов его введения [5].

Результаты исследований доказывают значение качества самоконтроля в компенсации сахарного диабета 1 типа у детей [6]. Применение непрерывного мониторинга гликемии в режиме реального времени, в том числе флеш-мониторинга, дало новые возможности в контроле сахарного диабета у детей. Данные зарубежных исследований показывают эффективность применения этого метода самоконтроля у детей с сахарным диабетом 1 типа [7, 8].

Цель работы: проведение сравнительной оценки показателей долговременного метаболического контроля у детей с сахарным диабетом 1 типа, использующих разные виды инсулина, способы его введения и средства контроля гликемии.

Материалы и методы исследования. Проанализированы данные 234 историй развития (форма 112/у) детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 2 до 17 лет, наблюдавшихся в городском детском эндокринологическом центре г. Минска. Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от вида применяемого инсулина, способа его введения и используемого средства контроля гликемии. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Группы	Вид применяемого инсулина, способ его введения и средство мониторингирования гликемии	Возраст, лет	Возраст манифестации сахарного диабета, лет	Стаж сахарного диабета, лет
1-я n = 73	– Базис-болюсная терапия генно-инженерными инсулинами короткого и средней продолжительности действия; – метод введения – шприц-ручки; – средство самоконтроля – глюкометр	13,91± 2,87	9,27±3,47	4,64± 2,85
2-я n = 72	– Базис-болюсная терапия аналогами инсулина ультракороткого и длительного действия; – метод введения – шприц-ручки; – средство самоконтроля – глюкометр	11,45± 3,56	6,10±3,06	5,36± 3,04
3-я n = 19	– Базис-болюсная терапия генно-инженерными инсулинами; – метод введения – шприц-ручки; – средство самоконтроля – система флеш-мониторирования или непрерывного мониторингирования гликемии*	10,16± 2,26	7,42±3,41	3,01± 2,39
4-я n = 47	– Базис-болюсная терапия аналогами инсулина; – метод введения – шприц-ручки; – средство самоконтроля – система непрерывного мониторингирования	8,42± 3,47	4,41±3,28	3,99± 2,67
5-я n = 23	– Помповая инсулинотерапия аналогом инсулина ультракороткого действия; – метод введения – инсулиновая помпа; – средство самоконтроля – глюкометр или система непрерывного мониторингирования	12,41± 4,19	6,21±4,28	5,66± 3,30

* Примечание – в дальнейшем объединена в «систему непрерывного мониторингирования гликемии»

В 1-й группе были проанализированы средние величины HbA_{1c} за последний год. В 2-й, 3-й, 4-й и 5-й группах проведена оценка исходных и актуальных на момент исследования среднегодовых значений HbA_{1c} . Учитывались показатели HbA_{1c} , полученные не ранее чем через 3 месяца после манифестации сахарного диабета 1 типа или начала применения нового препарата инсулина, способа его введения и средства самоконтроля гликемии. Статистическая обработка информации проведена с использованием программы Excel 2016. Данные представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения. Для оценки достоверности различий вычислялся доверительный коэффициент Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Исходные и актуальные на момент проведения работы показатели HbA_{1c} пациентов исследуемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Среднегодовые показатели уровня HbA_{1c} в исследуемых группах

Группы	Исходный уровень HbA_{1c}	Средний уровень HbA_{1c} за последний год
1-я	–	8,57±1,63
2-я	7,79±1,37	7,97± 1,07
3-я	6,77 ± 0,93	6,60 ± 1,03
4-я	7,59±1,41	6,98±1,05
5-я	7,37±1,09	7,14±0,82

1. Генно-инженерные инсулины + глюкометр. В 1-й группе зарегистрированы самые высокие среднегодовые показатели HbA_{1c} , соответствующие субкомпенсации углеводного обмена. По данным дневников самоконтроля у детей этой группы не отмечено высокой вариабельности уровня глюкозы и частых эпизодов гипогликемии. Таким образом, у пациентов не выявлено показаний для назначения аналогов инсулина, установленных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 792 от 4 августа 2011 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний и порядка назначения аналогов инсулина для пациентов с сахарным диабетом».

2. Аналоги инсулина + глюкометр. Отмечен более ранний возраст выявления сахарного диабета 1 типа во 2-й группе по сравнению с пациентами 1-й группы ($p < 0,0001$), стаж заболевания сопоставим с показателем 1-й группы ($p = 0,090$). Длительность использования аналогов инсулина составила $3,01 \pm 1,92$ лет. Установлено, что уровни HbA_{1c} до начала терапии аналогами инсулина были ниже, чем у пациентов 1-й группы ($p = 0,002$). Предположительно, исходные удовлетворительные показатели углеводного обмена обусловлены подтвержденной по результатам суточного мониторингирования высокой вариабельностью гликемии с наличием гипогликемических состояний. Это явилось показанием для перевода пациентов на аналоги инсулина. У пациентов, применявших аналоги инсулина, выявлен более низкий среднегодовой уровень HbA_{1c} , чем у детей 1-й группы ($p = 0,010$). Однако назначение этих препаратов не привело к достижению целевых показателей HbA_{1c} .

Преимуществом аналогов инсулина является более физиологичный характер действия. Пролонгированные препараты имитируют относительно постоянную базальную инсулинемию у здоровых людей. Ультракороткие инсулины имеют профиль действия, приближенный к нормальной секреции гормона в ответ на прием пищи. Эти свойства приводят к снижению частоты всех видов гипогликемий [9].

3. Генно-инженерные инсулины + система непрерывного мониторингирования гликемии. Длительность использования системы непрерывного мониторингирования гликемии составила $0,82 \pm 0,52$ лет. Отмечено, что 47 % пациентов начали использовать систему мониторинга в течение первого года после выставления диагноза сахарного диабета 1 типа, в периоде ремиссии заболевания. В этой группе выявлены более низкие по сравнению с 1-й группой исходные уровни HbA_{1c} ($p = 0,0003$), не установлено достоверных отличий этого показателя от начальных данных 2-й группы ($p = 0,057$). На фоне применения систем непрерывного мониторингирования зарегистрировано сохранение величин HbA_{1c} на уровне, соответствующем компенсации углеводного обмена. Установлено, при проведении непрерывного мониторинга концентрации глюкозы крови значения гликированного гемоглобина были достоверно ниже, чем у пациентов с 1-й и 2-й групп ($p_{1-3} = 0,0001$, $p_{2-3} = 0,003$).

Системы непрерывного мониторингирования гликемии предоставляют наиболее полную информацию для подбора схемы инсулинотерапии. Устройства обеспечивают наглядное представление об эффектах инъекций инсулина, приемов пищи, физических нагрузок на концентрацию глюкозы в крови, регистрируют скрытые гипогликемии. Контроль уровня глюкозы крови в режиме реального времени позволяет принимать немедленные решения для его коррекции [10].

4. Аналоги инсулина + система непрерывного мониторингирования гликемии. Отмечено, что у детей 4-й группы диабет диагностирован в наиболее младшем из всех групп возрасте – $4,41 \pm 3,28$ лет ($p < 0,05$), длительность терапии аналогами инсулина составила $1,97 \pm 1,81$ лет, продолжительность использования системы непрерывного контроля гликемии – $1,22 \pm 0,67$ лет.

Установлено, что исходные уровни HbA_{1c} были сопоставимы с показателем детей 2-й группы до перехода на аналоги инсулина ($p = 0,47$) и соответствовали субкомпенсации заболевания. После перевода на терапию аналогами инсулина и начала

постоянного контроля гликемии выявлено статистически значимое снижение показателей HbA_{1c} ($6,98 \pm 1,05 \%$, $p=0,038$), характерное для компенсации углеводного обмена. Отмечено, что уровень HbA_{1c} в этой группе был сопоставим с показателями 3-й группы ($p=0,27$) и достоверно ниже, чем у пациентов 1-й ($p=0,0001$) и 2-й ($p=0,0009$) групп.

Помповая инсулинотерапия. Длительность применения помповой инсулинотерапии в этой группе составила $3,53 \pm 2,46$ лет. До перевода на непрерывное подкожное введение инсулина $52,7 \%$ пациентов находились на терапии аналогами инсулина ультракороткого и длительного действия. Отмечено, что исходные уровни HbA_{1c} соответствовали компенсации углеводного обмена ($7,37 \pm 1,09 \%$) и не имели достоверных отличий от начальных показателей 2-й ($p=0,15$) и 4-й групп ($p=0,53$). На фоне непрерывного подкожного введения инсулина зарегистрировано снижение показателя HbA_{1c} до $7,14 \pm 0,82 \%$ без достоверной разницы по сравнению с исходным уровнем ($p>0,05$). Величины HbA_{1c} у детей, применявших помповую терапию, были сопоставимы с актуальными на момент исследования значениями в 2-й и 4-й группах ($p>0,05$) и достоверно ниже, чем у пациентов 1-й и 3-й групп ($p_{1-5}<0,0001$, $p_{3-5}<0,0001$). 8 детей ($34,8 \%$) пользовались системами непрерывного контроля гликемии. В этой подгруппе отмечена тенденция к более низкому уровню HbA_{1c} ($6,75 \pm 0,92 \%$) по сравнению со сверстниками, которые использовали глюкометр ($7,30 \pm 0,70 \%$, $p=0,16$).

Помповая терапия наиболее точно имитирует нормальный ритм секреции инсулина, способствует уменьшению вариабельности уровня глюкозы крови, минимизирует феномен «утренней зари», снижает частоту и тяжесть гипогликемий [1].

Заключение.

1. Выявлены более низкие уровни HbA_{1c} на фоне терапии аналогами инсулина в сравнении с генно-инженерными препаратами среди пациентов, использующих глюкометр для контроля гликемии.

2. Отмечено, что пациенты, которые применяли постоянный мониторинг гликемии на фоне базис-болюсной терапии, имели сопоставимые с группой помповой инсулинотерапии показатели HbA_{1c} .

3. Установлено, что непрерывное мониторирование гликемии способствует достижению компенсации углеводного обмена вне зависимости от вида применяемых инсулинов. Полученные данные свидетельствуют о первоочередной значимости контроля уровня глюкозы крови в терапии сахарного диабета 1 типа у детей.

Литература

1. Pihoker, C. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014: the delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes / C. Pihoker, G. Forsander, B. Fantahun // *Pediatr Diabetes*. – 2014. – Vol.15, № 20. – P. 86–101.
2. American Diabetes Association. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 126–136.
3. Perantie, D. C. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus / D. C. Perantie, A. Lim // *Pediatric Diabetes*. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 87–95.
4. Karges, B. Hemoglobin A1c Levels and Risk of Severe Hypoglycemia in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes from Germany and Austria: A Trend Analysis in a Cohort of 37,539 Patients between 1995 and 2012 / B. Karges, J. Rosenbauer, T. Kapellen // *PLoS Med*. – 2014. – Vol. 11, № 10. – P. 137–142.
5. O'Connell, S. M. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 Diabetes Over the Decade 2000–2009 / S. M. O'Connell, M. Cooper // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, № 11. – P. 2379–2380.
6. Ziegler, R. Wiss-Initiative: Frequency of SMBG correlates with HbA_{1c} and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes / R. Ziegler, B. Heidtmann, D. Hilgard // *Pediatr Diabetes*. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 11–17.
7. Edge, J. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes / J. Edge, C. Acerini // *Arch Dis Child*. – 2017. – Vol. 102, № 6. – P. 543–549.
8. Ji, L. A multicenter evaluation of the performance and usability of a novel glucose monitoring system in Chinese adults with diabetes / L. Ji, X. Guo, L. Guo // *J Diabetes Sci Technol*. – 2017. – Vol. 11, № 2. – P. 290–295.

9. Malik, F.S. Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes / F. S. Malik, C. E. Taplin // Paediatr Drugs. – 2014. – Vol.16, № 2. – P. 141–150.

10. Rewers, M.J. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes / M. J. Rewers, K. Pillay, C. Beaufort // Pediatr Diabetes. – 2014. – Vol.15, № 20. – P. 102–114.

ASSESSMENT OF METABOLIC CONTROL IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE 1 USING DIFFERENT TYPES OF INSULIN, DEVICES OF INSULIN DELIVERY AND GLYCEMIC CONTROL

N.V. Volkava¹, A.V. Solntsava², K.A. Beliaeva²

¹*2nd City Children's Clinical Hospital
Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Using of insulin analogues, insulin pumps and continuous glycemic monitoring systems are actively introduced in clinical practice. The article presents the results of comparative evaluation of metabolic control in children with type 1 diabetes using different types of insulin, devices of its administration and glycemic control.

Key words: children, type 1 diabetes mellitus, insulin analogues, continuous glycemic monitoring, insulin pump.

Поступила 20.07.2018

ВЛИЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДОФАМИНА КРОВИ НА ВОСПРИЯТИЕ ОБРАЗА СОБСТВЕННОГО ТЕЛА И РАЗВИТИЕ ДЕПРЕССИИ У ДЕТЕЙ ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

Вязова Л.С.¹, Солнцева А.В.²

¹*ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»
г. Минск, Республика Беларусь*

²*УО «Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. С целью изучить связи уровней дофамина крови и показателей восприятия образа собственного тела, наличие или риска развития депрессии, их половые пубертатные особенности у детей с ожирением и нормальной массой тела, проведено одномоментное проспективное исследование 106 детей подросткового возраста (11,6 – 17,9 лет, 2 – 5 стадии пубертата по Таннеру). Установленные половые и пубертатные особенности связей между вышеуказанными показателями позволяют проведение математического моделирования с целью дальнейшего прогнозирования развития эмоционально-депрессивных состояний у детей при наличии известной степени избытка массы тела и данных психологического тестирования.

Ключевые слова: ожирение, дети, дофамин, образ собственного тела, депрессия.

Введение. Период полового созревания у ребенка сопровождается физиологической перестройкой организма, существенными нейрогормональными изменениями, психологической адаптацией. В этом возрасте увеличивается частота избыточной массы тела и ожирения [1], эмоционально-депрессивных расстройств [2]. У подростков устанавливаются и возрастают гендерные различия искажения восприятия собственного тела [3] и распространенности депрессивных симптомов [4]. В настоящее время многие ученые рассматривают патогенез этих нарушений с позиции синдрома дефицита вознаграждения или удовольствия, в основе которого лежит дисфункция

дофаминовой системы [5]. Обнаружена связь между синдромом «дефицита» дофамина и формированием ряда зависимостей, наличием депрессивной симптоматики [6].

Цель работы: изучить связи показателей дофамина крови и параметров, характеризующих восприятие образа собственного тела и депрессивные симптомы в зависимости от индекса массы тела, пола и стадии полового развития у детей с ожирением и нормальной массой тела.

Материалы и методы исследования. Проведено одномоментное проспективное исследование 106 детей подросткового возраста (11,6 – 17,9 лет, 2 – 5 стадии пубертата по Таннеру), наблюдавшихся в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», УЗ «2 городская детская клиническая больница» г. Минска, УЗ «17 городская детская поликлиника» г. Минска, УЗ «11 городская детская поликлиника» г. Минска, УЗ «8 городская детская поликлиника» г. Минска в период с 2015 по 2017 годы. Измерены рост, масса тела, обхват талии; рассчитан индекс массы тела (ИМТ) в $\text{кг}/\text{м}^2$. ИМТ сопоставлен со стандартным отклонением для данного возраста и пола (standard deviation score – SDS) [7]. В зависимости от SDS ИМТ выделены группы: 1 группа – с нормальной массой тела (НМТ) ($\text{ИМТ} = \pm 1 \text{ SDS}$; $n = 38$), 2 – с алиментарным ожирением (АО) ($\text{ИМТ} \geq +2 \text{ SDS}$, $< +4 \text{ SDS}$; $n = 26$) и 3 – с морбидным ожирением (МО) ($\text{ИМТ} \geq +4 \text{ SDS}$; $n = 42$) [8]. Дополнительно обследуемые разделены на подгруппы в зависимости от пола и стадии полового развития по Таннеру; дети со 2-й и 3-й стадией пубертата по Таннеру были объединены в подгруппу раннего пубертата (РП), с 4-й и 5-й стадией – позднего пубертата (ПП).

Определены концентрации дофамина 84 детям, родители которых дали согласие на дообследование, методом иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA). Метод основан на принципе «сэндвич», с использованием наборов DRG Diagnostics (США) на автоматизированной системе плащечного иммуноферментного анализатора FreedomEvo 75, TECAN Austria GmbH. Согласно квартильным значений дофамина крови пациенты поделены на четыре группы: 1 группа – с низкими (< 25 квартиля (%); $< 12,2 \text{ пг/мл}$); 2 – с умеренно сниженными ($25\text{--}50$ %; $12,2\text{--}16,51 \text{ пг/мл}$); 3 – с умеренно повышенными ($50\text{--}75$ %; $16,52\text{--}19,83 \text{ пг/мл}$); 4 – с высокими концентрациями гормона (> 75 %; $> 19,84 \text{ пг/мл}$).

Обследованные проанкетированы с использованием опросника образа собственного тела (OCT) [3], скрининговой шкалы депрессии у подростков (Depression self-rating scale, DSRC) [9]. Скрининговая шкала депрессии у подростков использована для определения риска развития депрессии (общий суммарный балл с его квартильным разделением численных значений общей суммы), выявления депрессивных эпизодов и депрессии.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы SPSS Statistics 21. Применены непараметрические корреляции Спирмена r , критерии U Манна – Уитни, W Вилкоксона, критерии χ^2 с показателем связи коэффициента V Крамера и отношения правдоподобия (ОП) с показателем связи коэффициента неопределенности (КН). Критерии считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Негативное восприятие образа собственного тела (общая сумма баллов > 75 %) достоверно было у 40 % детей с АО и 34,3 % с МО в сравнении с 5,4 % респондентов группы контроля ($\chi^2 = 25,916$; V Крамера = 0,365; $p = 0,0001$). У девочек неудовлетворенность образом собственного тела была значимо выше при АО (56,5 %) и МО (54,5 %) в сравнении со сверстницами с НМТ (5,3 %) ($\chi^2 = 16,637$; V Крамера = 0,425; $p = 0,0056$). У мальчиков неудовлетворенность своей внешностью присутствовала у 25 % детей с МО и 11 % с АО по сравнению с 5,6 % респондентов контрольной группы ($\chi^2 = 14,926$; V Крамера = 0,383; $p = 0,0105$). Данные представлены на рисунке 1.

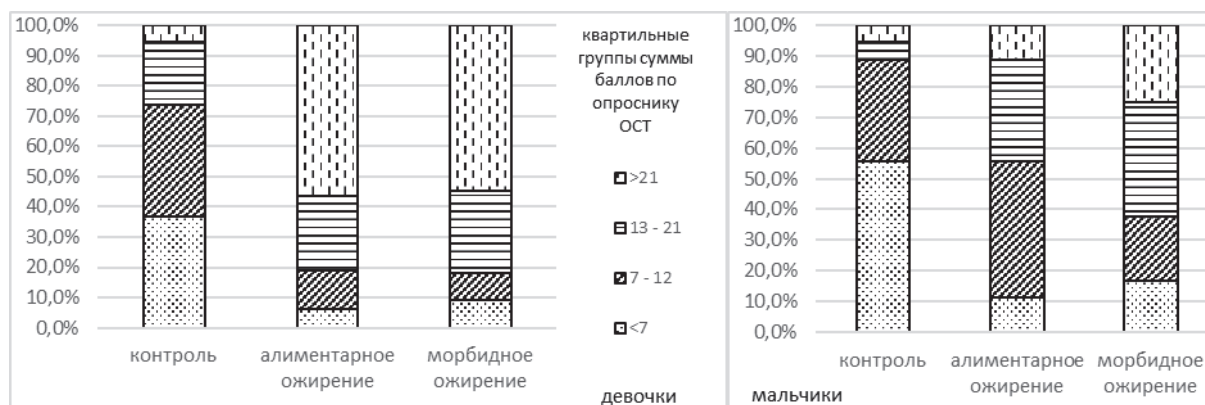


Рисунок 1 – Показатели восприятия образа собственного тела по опроснику образа собственного тела у девочек и мальчиков с нормальной массой тела и ожирением

Подобные половые различия в восприятии собственной внешности известны и описаны у взрослых [10]. Нарушение восприятия образа собственного тела и беспокойство по этому поводу более характерно для женского пола и, в частности, для пубертатного возраста, когда происходят биологические изменения формы и размеров тела, не всегда соответствующие социальным представлениям об «идеальном» теле [3].

При изучении частоты депрессивных симптомов по скрининговой шкале депрессии у подростков установлено, что критерии депрессия «есть» и «имеется 1 депрессивный эпизод» выявлены у 16 % и 56 % детей с АО по сравнению с респондентами группы МО (8,6 и 42,9 % соответственно) и группы НМТ (5,3 и 28,9 % соответственно) (ОП=9,179, КН=0,046 $p=0,029$). У мальчиков с АО обнаружены подобные достоверные отличия распространенности признаков депрессии (ОП=8,864, КН=0,095 $p=0,033$), в отличие от девочек, у которых не отмечено межгрупповых различий ($p>0,05$). Данные изображены на рисунке 2.

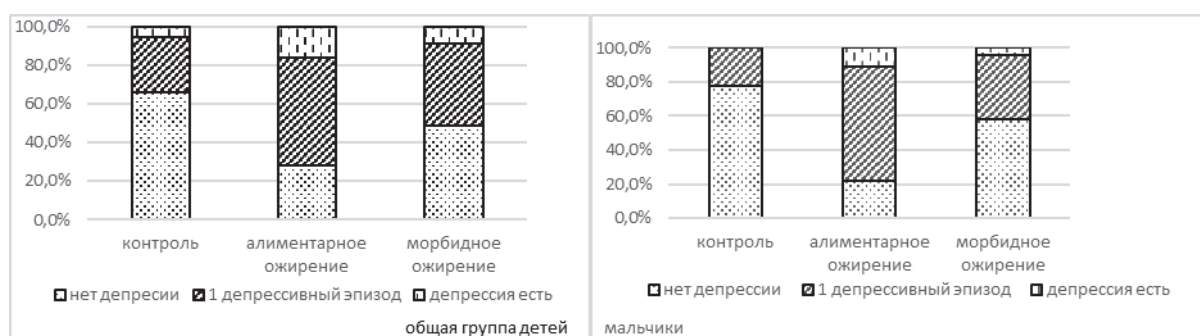


Рисунок 2 – Частота депрессии и депрессивных эпизодов в общей группе детей и группе мальчиков с нормальной массой тела и ожирением

Согласно результатам корреляционного анализа, в группах детей с разделением по полу и стадии полового развития, выявлено, что мальчики с завершенным пубертатом (5-я стадия по Таннеру) имеют достоверные обратные связи между концентрацией дофамина крови и ИМТ ($r=-0,581$; $p=0,047$), SDS ИМТ ($r=-0,615$; $p=0,033$). У девочек не установлено значимых корреляций между этими параметрами независимо от стадии полового созревания.

У детей обоего пола с 4-й стадией по Таннеру при наличии низких уровней нейропептида зарегистрировано изменение восприятия образа собственного тела с негативной окраской (опросник OCT; $r=-0,439$; $p=0,05$).

У девочек и мальчиков подгруппы РП не обнаружено взаимосвязей между концентрациями гормона, степенью избытка массы тела и опросниками. В возрасте

позднего пубертата у мальчиков с низкими уровнями дофамина крови были более выражены нарушения восприятия образа собственного тела (опросник ОСТ, $r=-0,435$; $p=0,021$) в отличие от сверстниц, у которых не отмечено зависимостей между анализируемыми параметрами.

При разделении по уровню дофамина (на %) достоверных связей между гормоном и ИМТ, SDS ИМТ в группах детей с АО, МО и НМТ не обнаружено, как и в общей группе ожирения в сравнении с обследуемыми с НМТ. Зарегистрированы половые и пубертатные особенности связей показателей дофамина с изменениями восприятия ОСТ и выраженностью депрессивной симптоматики.

Значимая связь между показателями результатов анкетирования по опроснику образа собственного тела (ОСТ) и уровнями дофамина (по %), после деления обследованных по полу, выявлена у мальчиков (ОП=13,629; КН=0,129; $p=0,017$): 62,5 % респондентов со сниженным уровнем нейрпептида <13,75 пг/мл (<33,3 %) имели измененное восприятие ОСТ (сумма >21 балла, >75 %). У мальчиков, у которых концентрация дофамина крови превышала 18,08 пмоль/мл, не отмечено искаженное восприятие ОСТ (данные демонстрирует рисунок 3).



Рисунок 3 – Распространенность изменения восприятия образа собственного тела по опроснику ОСТ у мальчиков в группах детей с различными диапазонами показателей дофамина крови

Анализ данных опросника скрининговой шкалы депрессии у подростков выявил наличие связей между содержанием дофамина в крови и выраженностью риска развития депрессивных состояний в общей группе детей ($\chi^2=16,689$; V Крамера=0,259; $p=0,025$). У 45,5 % детей с низкими концентрациями нейрпептида и у 36,4 % обследованных с высокими уровнями гормона в крови отмечена наибольшая сумма баллов по данному опроснику (>5; >75 %). Дети со средними значениями дофамина (25–50 % и 50–75 %) реже имели повышенный риск депрессии (по 9,1 % случаев соответственно, рисунок 4).

Закономерности, выявленные в общей группе детей, отмечены отдельно и у девочек (ОП=14,541; КН=0,131; $p=0,05$), при этом респондентки с низкими (38,5 %) и высокими уровнями (38,5 %) дофамина крови имели повышенный риск развития депрессии (сумма баллов >5) Данные демонстрирует рисунок 4.



Рисунок 4 – Взаимосвязь между уровнями дофамина и степенью риска развития депрессивных состояний у обследованных общей группы (слева) и у девочек (справа)

Выводы. Установлена обратная корреляционная зависимость ИМТ, SDS ИМТ и концентраций дофамина крови ($r=-0,581$; $p=0,047$, $r=-0,615$; $p=0,033$, соответственно) в подгруппе мальчиков с завершенным половым развитием (5 стадия пубертата по Таннеру).

Изменённое восприятие образа собственного тела у детей обоего пола одинаково выражены как при алиментарном, так и морбидном ожирении и превышает таковой при нормальной массе тела ($p=0,038$ и $p=0,0001$ соответственно).

Негативное восприятие образа собственного тела ($p=0,0056$) у девочек появляется при алиментарном ожирении и усиливается при морбидной форме заболевания, в отличие от мальчиков, у которых данный параметр наиболее выражен при морбидном ожирении ($p=0,011$).

Максимальная распространенность депрессии и депрессивных эпизодов отмечена в группе детей с алиментарным ожирением ($p=0,029$). Риск развития депрессивной симптоматики у детей обоего пола повышается как при высоких, так и при низких концентрациях дофамина крови ($p=0,025$).

Негативное восприятие образа собственного тела максимально выражено у мальчиков с низкими уровнями дофамина ($p=0,004$, $p=0,017$ и $p=0,05$ соответственно). У девочек не выявлено значимых связей показателей дофамина с данным показателем ($p>0,05$).

У мальчиков в позднем пубертатном возрасте риск искажения восприятия образа собственного тела возрастает при снижении уровней дофамина в крови ($r=-0,435$; $p=0,021$).

Литература

1. Hales C.M. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016 / C.M. Hales, M.D. Carroll, C.D. Fryar, C.L. Ogden // NCHS Data Brief. – 2017. – Vol. 288. – P. 1–8.
2. Reeves G.M. Childhood Obesity and Depression: Connection between these Growing Problems in Growing Children / G.M. Reeves, T.T. Postolache, S. Snitker // Int J Child Health Hum Dev: IJCHD. – 2008 – Vol 1, № 2. – P. 103–114.
3. Скугаревский О. А. Нарушения пищевого поведения: монография / О. А. Скугаревский. – Минск : БГМУ, 2007. – 340 с.
4. Marmorstein N.R. Obesity and depression in adolescence and beyond: Reciprocal risks / N.R. Marmorstein, W.G. Iacono, L. Legrand // Int J of Obes. – 2014. – Vol 38, № 7. – P. 906–911.
5. Blum K. Dopamine and glucose, obesity, and reward deficiency syndrome / K. Blum, P.K. Thanos P.K., M.S. Gold // Front in Psychol. – 2014. – Vol 5. – P. 919.
6. Dunlop B.W. The role of dopamine in the pathophysiology of depression / B.W. Dunlop, C.B. Nemeroff // Arch Gen Psychiatry. – 2007. – Vol. 64, № 3. – P. 327–337.
7. Ляликов С.А. Инструкция по применению «Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период» / С.А. Ляликов, А.В. Сукало, О.Е. Кузнецов. – Гродно : ГрГМУ, БГМУ, УЗ «ГрОКБ», 2009. – 98 с.

8. Александров А.А. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков / А.А. Александров, В.А. Петеркова. – Москва : Практика, 2015. – 136 с.

9. Солнцева А.В. Инструкция по применению «Метод скрининговой диагностики эмоциональных нарушений у детей с ожирением» / А.В. Солнцева, Т.А. Емельянцева, А.В. Сукало. – Минск : РНПЦПЗ, БГМУ, 2014 – 9 с.

10. Tiggemann M. Body image across the adult life span: stability and change / M. Tiggemann // Body Image. – 2004. – Vol 1. – P. 29–41.

THE IMPACT OF BLOOD DOPAMINE LEVELS ON BODY IMAGE PERCEPTION AND DEPRESSION DEVELOPMENT IN OBESE PUBERTAL AGE CHILDREN

Viazava L.¹, Solntsava A.²

¹*Republican Center of Medical Rehabilitation and Balneotherapy
Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In purpose to discover links, their gender and puberty features between blood dopamine levels, body image perception, and depression risk in children with obesity and normal weight, cross-sectional prospective study carried out in 106 adolescents (11.6–17.9 years, 2 – 5 Tanner puberty stage). Established gender and puberty features of the relationship between blood dopamine, body image negative perceptions, depressive episodes and depression rates make it possible math modeling to prognosis risk-groups of emotionally-depressive conditions development in children, regard to the body weight excess and psychological testing rates.

Key words: obesity, children, dopamine, eating behavior, depression.

Поступила 20.07.2018

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ АНЕМИИ ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Гнедько Т.В.^{1,2}, Белуга М.В.², Ковшун Д.С.², Берестень С.А.²

¹*Национальная академия наук Беларуси
г. Минск, Республика Беларусь*

²*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Внутриутробные гемотрансфузии позволили значительно снизить смертность детей от гемолитической болезни плода и новорождённого (ГБН), улучшить состояние здоровья и прогноз жизни в этой группе пациентов.

Проведено комплексное обследование 31 младенца с ГБН вследствие изоиммунизации по резус-фактору, которым выполнялась внутриутробная коррекция анемии (основная группа) и 48 новорожденных без внутриутробной коррекции анемии (группа сравнения). Показатели физического и нервно-психического развития, особенности течения заболеваний в неонатальном периоде и на первом году жизни оценены у 16 детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии.

Ключевые слова: новорожденные, гемолитическая болезнь, анемия, внутриутробная гемотрансфузия.

Введение. В перинатологии назначение трансфузий эритроцитсодержащих сред имеет особенности, связанные с закономерностями эритропоэза эмбриона, плода,

новорожденного. Кроветворение у человека представляет собой последовательную смену стадий, каждая из которых характеризуется своим сроком, локусом и продуктом гемопоэза. Поочередно синтезируются 3 вида гемоглобина – эмбриональный, фетальный, гемоглобин взрослого типа. Структурные отличия между ними заключаются в строении полипептидных цепей белковой части молекулы (глобина), а функциональные – в различном уровне сродства к кислороду. Каждый из типов оптимален для условий кислородообеспечения организма на соответствующем этапе развития.

На ранних стадиях внутриутробной жизни образуется эмбриональный HbE. С 6–7 недели он постепенно сменяется на фетальный HbF ($\alpha_2\gamma_2$) по мере того, как печень замещает желточный мешок в качестве основного локуса эритропоэза. К концу беременности на HbF приходится около 75 % (от 53 до 95 %) общего количества гемоглобина. Затем происходит его быстрое снижение и к 6 месяцам жизни HbF определяется на уровне не более 2–3 %. Образование гемоглобина взрослого типа HbA ($\alpha_2\beta_2$) начинается на 9 неделе гестации. Снижается интенсивность синтеза γ цепей глобина, свойственных фетальному гемоглобину, и растёт выработка β цепей, присущих гемоглобину взрослого типа. В пуповинной крови новорожденного содержание HbA составляет около 25 % общего количества и уровень его продолжает расти, достигая к возрасту 9–12 месяцев 93 %. Смена типов гемоглобина строго сцеплена со сроком гестации и происходит синхронно во всех органах гемопоэза [1].

Структурные отличия типов гемоглобина определяют разницу функциональных возможностей молекул HbF и HbA, в частности способность связывать и освобождать кислород. За счёт более высокого сродства к кислороду фетальный гемоглобин осуществляет экстракцию O_2 из материнского кровотока. Он обеспечивает эффективную оксигенацию органов и тканей плода при сравнительно небольшом объеме циркулирующей крови, а также в условиях меньшего парциального давления кислорода в ней. Таким образом, HbF оптимален для внутриутробного периода существования.

Главным регулятором эритропоэза является эритропоэтин (ЭП). Его продукция у плода, ребёнка и взрослого человека регулируется степенью оксигенации тканей. Организм способен компенсировать гипоксемию (независимо от вызвавших её причин) повышением уровня продукции ЭП. В результате стимулируется эритропоэз и кислородтранспортная функция крови растёт.

Перенос эритропоэтина через человеческую плаценту не осуществляется, материнская и фетальная регуляция эритропоэза происходят во взаимной изоляции. В течение внутриутробной жизни уровень эритропоэтина растёт параллельно с уровнем гемоглобина. Для зрелого плода верхняя граница нормальных значений составляет около 50 МЕД/мл. В ситуациях, сопровождающихся внутриутробной гипоксией, уровень ЭП может быть компенсаторно более высоким [1,2].

Рождение ребёнка сопровождается переходом из условий относительной гипоксии к более высоким значениям pO_2 при дыхании атмосферным воздухом. Высокое сродство фетального гемоглобина к кислороду перестаёт быть необходимым. Тканевая гипоксия уменьшается и HbF уже не может эффективно освобождать кислород в органах и тканях, что отчасти компенсируется полицитемией и переключением эритропоэза в первые недели жизни с HbF на HbA, обладающего меньшим сродством к кислороду. Таким образом, по мере роста и развития ребёнка кислородная ёмкость крови уменьшается, уровень Hb падает, но при этом доставка кислорода в ткани, способность гемоглобина освобождать кислород растёт. Кроме того, HbA более устойчив к разрушению в физиологическом диапазоне pH и температур в сравнении с HbF, что также соответствует существенным изменениям условий окружающей среды после рождения.

В пуповинной крови и крови новорожденного первых суток жизни уровень ЭП значительно повышен относительно нормативов взрослого человека, что отражает

активный эритропоэз. На 2-е сутки жизни он снижается, иногда до неопределимых величин – это реакция организма на резкое улучшение оксигенации тканей при переходе на лёгочное дыхание. Вслед за падением уровня ЭП в первую неделю жизни снижается также количество ретикулоцитов, из периферической крови исчезают ядросодержащие нормобласты, процент эритроидных предшественников в костном мозге уменьшается, экстрамедуллярный эритропоэз практически полностью угасает. Низкий уровень ЭП характерен для первого месяца жизни ребёнка, но конкретные значения показателя могут варьировать в широких пределах, так как любые гипоксические стимулы усиливают выработку гормона. Концентрация эритропоэтина находится в обратной зависимости от уровня гемоглобина. В норме при достижении уровня Hb 110–120 г/л происходит стимуляция синтеза ЭП, активизация эритропоэза, повышение числа ретикулоцитов. На протяжении второго месяца жизни значение ЭП растёт и устанавливается на уровне, присущем взрослому человеку.

Регуляция эритропоэза у детей, перенесших внутриутробную коррекцию анемии, имеет существенные отличия. Причиной относительной «нефизиологичности» трансфузий эритроцитсодержащих сред в антенатальном периоде является то обстоятельство, что плоду, кровь которого в норме содержит преимущественно HbF, переливаются донорские эритроциты, содержащие почти исключительно HbA. Для эффективной экстракции кислорода из материнского кровотока требуется существенная разница в уровне сродства гемоглобина к кислороду по разные стороны плацентарного барьера, что и обеспечивается у здорового плода преобладанием фетального типа гемоглобина. У детей, перенесших внутриутробную гемотрансфузию (ВГТ), содержание HbA избыточно, но функционально этот тип не оптимален для внутриутробной жизни. Таким образом, плод продолжает испытывать гипоксию, даже если уровень гемоглобина скорректирован до приемлемых значений.

В первые сутки жизни такие дети демонстрируют повышенную концентрацию эритропоэтина как маркёр внутриутробной гипоксии. Необычно высокое содержания HbA обеспечивает резкое улучшение оксигенации органов и тканей сразу после рождения. Обратной стороной этих позитивных изменений является угнетение выработки эритропоэтина, а вслед за ним и собственно эритропоэза. Это происходит и в норме, но степень выраженности таких сдвигов при избытке HbA выходит за границы физиологического диапазона. Фактически имеет место транзиторная костномозговая аплазия (очевидным ее признаком является сниженный уровень ретикулоцитов), на преодоление которой требуется значительное время и значительные гипоксические стимулы [1,2].

Иванов Д.О. с соавт [3] показали, что у детей с ГБН после внутриутробных и постнатальных гемотрансфузий отмечается неадекватно низкая (относительно степени анемии) продукция ЭП. Назначение рекомбинантного эритропоэтина (рЭП) подкожно в разовой дозе 200мг/кг трижды в неделю (курс лечения 10 инъекций) пациентам в возрасте $20,7 \pm 3,4$ (15–38) суток привело к тому, что через неделю от начала лечения в группе исследования зарегистрировано повышение уровня эритропоэтина и ретикулоцитов. Тогда как в группе сравнения, где дети не получали терапии рЭП, уровень ретикулоцитов остался прежним, а концентрация эритропоэтина даже снизилась. Через 3 недели от начала терапии у пациентов группы исследования достоверно повысилось количество эритроцитов и гемоглобина. Средний объем гемотрансфузий в этой группе был значительно меньше. Тогда как дети группы сравнения продемонстрировали усугубление явлений анемии за аналогичный период.

Помимо угнетения эритропоэза, у пациентов, перенесших ГБН, сохраняется гемолиз, связанный с продолжающейся циркуляцией антиэритроцитарных антител. При тяжелом течении заболевания антиэритроцитарные антитела обнаруживаются до 9–12 месяцев жизни, поддерживая длительное упорное течение анемии [4]. В результате сочетания гемолиза и угнетения эритропоэза к возрасту 1–3 месяцев

снижение уровня гемоглобина зачастую требует проведения гемотрансфузии. Гипорегенераторная анемия в этот период не связана с дефицитом железа, запасы которого достаточны. В дальнейшем анемия может трансформироваться в истинную железодефицитную форму, поэтому наряду с контролем содержания гемоглобина необходимо оценивать уровень ферритина для своевременного начала лечения препаратами железа.

Цель работы: оценить состояние здоровья детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, в динамике первого года жизни с учетом современных научных знаний о патогенезе развития анемии и опыта оказания медицинской помощи.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 31 младенца, родившегося в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с гемолитической болезнью новорожденного с изоиммунизацией по резус-фактору, которым проводилась внутриутробная коррекция анемии (основная группа) и 48 новорожденных без внутриутробной коррекции анемии (группа сравнения). Показатели физического и нервно-психического развития, особенности течения заболеваний в неонатальном периоде и на первом году жизни оценены у 16 детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии.

При обследовании детей использовались клинический, лабораторный и инструментальный методы исследования. 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 отклонение. Если распределение не соответствовало нормальному, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($LQ-UQ$), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и обсуждение. Большинство обследованных младенцев обеих групп родилось от третьей и более беременности и вторых родов, преимущественно путем абдоминального родоразрешения в плановом порядке. Дети основной группы родились в сроке 36–37 недель, младенцы группы сравнения – в 37–38 недель. В основной группе достоверно меньше ($\chi^2=27,9$, $p<0,001$) родилось доношенных младенцев. В сроках 36–37 и в 33–35 недель беременности достоверно больше ($\chi^2=12,7$, $p<0,001$ и $\chi^2=4,5$, $p<0,05$, соответственно) родилось детей в основной группе.

Младенцы основной группы при рождении были достоверно меньше по длине тела и окружности головы. Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни у младенцев основной группы была достоверно ниже по сравнению с детьми группы сравнения.

Внутриутробная гемотрансфузия плоду в основной группе однократно проводилась в 5/16,1 % случаях, двукратно и пятикратно в единичных случаях (3,2 %, соответственно). Трехкратно и шестикратно внутриутробная гемотрансфузия плоду была проведена в 7/22,6 % случаях, соответственно; четырехкратно – в 6/19,4 % случаях и семикратно – в 4/12,9 % случаях.

Основным заболеванием у детей обеих групп была гемолитическая болезнь новорожденного с изоиммунизацией по резус-фактору, желтушно-анемическая форма. Достоверно чаще ($\chi^2=7,4$, $p<0,01$) тяжелая и среднетяжелая степень заболевания отмечались у детей основной группы.

Среди осложнений у большинства детей основной группы и группы сравнения отмечалась церебральная ишемия. Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения диагностировалась у каждого второго ребенка, врожденная пневмония – у каждого третьего младенца обеих групп.

При оценке гематологических показателей периферической крови при рождении у детей основной группы отмечались достоверно более высокие показатели

эритроцитов и RDW. Достоверно ниже был уровень гемоглобина, число лейкоцитов, эозинофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, показатели MCV и MCH в отличие от группы сравнения. Минимальный показатель гемоглобина у детей обеих групп регистрировался в среднем на 14 сутки жизни. У младенцев основной группы достоверно выше были показатели эритроцитов и RDW, достоверно ниже – число лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, показатели MCV и MCH. Доля младенцев с показателем гемоглобина менее 130 г/л при рождении в основной группе составила 29 %, в группе сравнения – 13 %.

Уровень общего билирубина в сыворотке крови у обследованных детей достоверно увеличивался с 1-х суток жизни. Максимальная концентрация общего билирубина в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения. Иктеричность кожных покровов достоверно дольше сохранялась в группе сравнения. Достоверное снижение общего билирубина на фоне проведенного лечения в основной группе отмечалось с 4 суток, в группе сравнения – с 5 суток.

Нормальные уровни сывороточного железа, ферритина, трансферрина свидетельствовали о том, что тканевые запасы и транспортный фонд железа у детей основной группы не снижены, нарастание анемии не было связано с дефицитом данного микроэлемента, а объяснялось повышенным гемолизом эритроцитов на фоне выраженного угнетения эритропоэза. О недостаточной активности костного мозга свидетельствовал низкий уровень ретикулоцитов и нормальные значения эритропоэтина на фоне анемии.

При анализе параметров кислотно-основного и газового состава крови у детей основной группы в 1 сутки жизни отмечались достоверно более низкие значения SaO_2 , на 2 сутки – лактата, чем у детей группы сравнения.

При выписке из стационара (в среднем на 20 сутки жизни) у младенцев основной группы отмечались достоверно более высокие значения эритроцитов и достоверно более низкие значения тромбоцитов, MCV и MCH, чем в группе сравнения. Значение гемоглобина менее 120 г/л отмечалось у 33 % детей основной группы и у 44 % – в группе сравнения.

В результате катамнестического наблюдения за 16 детьми первого года жизни, перенесшими внутриутробные гемотрансфузии по поводу ГБН с изоиммунизацией по резус-фактору, установлено, что младенцы родились в сроке $36,29 \pm 2,06$ недель гестации. Большинство детей родилось от третьей и более беременности и вторых родов путем абдоминального родоразрешения в плановом порядке. Основным заболеванием у этих детей была гемолитическая болезнь новорожденного с изоиммунизацией по резус-фактору, желтушно-анемическая форма тяжелой степени.

У всех младенцев в возрасте $\text{Me}=1,5$ (1,0–2,0) месяцев диагностировалась анемия различной степени тяжести. Каждый второй ребенок в возрасте 1,5 месяцев жизни был госпитализирован в стационар для проведения комплексного лечения, включая гемотрансфузии, введение иммуноглобулина и гормональную терапию. Уровень гемоглобина при поступлении в стационар был $\text{Me}=82,5$ (70,0–95,0) г/л.

Дети, перенесшие операцию заменного переливания крови в первые сутки жизни, в последующие 1–2 месяца имели анемию нормохромную смешанного генеза легкой или средней степени тяжести.

Среднее гармоничное физическое развитие к 12 месяцам жизни имели все обследованные дети и каждый второй – вторую группу здоровья. Каждый третий обследованный ребенок в возрасте 1 года не был вакцинирован по календарю.

При определении гематологических показателей периферической крови отмечалось достоверное увеличение числа эритроцитов и моноцитов, уровня гемоглобина и гематокрита к двум и двенадцати месяцам жизни на фоне проводимого лечения анемии, наряду с достоверным уменьшением билирубинемии ко второму месяцу жизни.

Заключение. У детей, рожденных после применения внутриутробных гемотрансфузий, отмечено угнетение эритропоэза с развитием анемии, что обусловлено использованием эритроцитсодержащих трансфузионных сред, производимых из крови взрослых доноров с преобладанием гемоглобина взрослого типа.

Внедрение в перинатальную практику фетальных высокотехнологических операций по лечению гемолитической болезни плода позволили значительно улучшить состояние здоровья рожденных детей.

Младенцы с антенатальной коррекцией анемии составляют новую категорию пациентов с особенностями течения постнатального периода и развития, что определяет необходимость персонифицированного плана наблюдения на стационарном и амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Литература

1. Морщакова, Е.Ф. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах. / Е.Ф. Морщакова, Ф.Д. Павлов, Ф.Г. Румянцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 44 (3). – С. 12–16.
2. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов – Москва – 2003 – С. 160–171.
3. Иванов, Д.О. Руководство по перинатологии / Д.О. Иванов. – СПб.: «Информнавигатор». – 2015. – С. 674–676.
4. Иванова, А.В. Состояние здоровья и динамика гематологических показателей у детей младенческого возраста, перенесших внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни по резус-фактору / А.В. Иванова // Автореф. дис. канд. мед. наук. – 2016. – 25 с.

PATHOGENETIC ASPECTS OF THE DEVELOPMENT AND MODERN METHODS OF CORRECTION OF ANEMIA IN HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN

Hnedzko T.V.¹, Beluga M.V.², Kovshun D.S.², Beresten S.A.²

¹*The National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Intrauterine hemotransfusions allowed to significantly reduce the mortality of children from hemolytic disease of the fetus and newborn, improve health and prognosis of life in this group of patients.

A comprehensive examination of 31 infants with hemolytic disease due to Rh-isoimmunization was performed, which performed intrauterine correction of anemia (main group) and 48 infants without intrauterine correction of anemia (comparison group). Indicators of physical and neuropsychical development, especially the course of diseases in the neonatal period and in the first year of life were evaluated in 16 children born after fetal hemotransfusion.

Key words: newborn, hemolytic disease, anemia, intrauterine blood transfusion.

Поступила 06.07.2018

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ НЕОНАТАЛЬНЫМИ ЖЕЛТУХАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Гнедько Т.В.^{1,2}, Берестень С.А.²

¹*Национальная академия наук Беларуси
г. Минск, Республика Беларусь*

²*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Заболеваемость неонатальными желтухами среди недоношенных новорожденных в Республике Беларусь за 2007–2017 годы регистрировалась на стабильном уровне. Снижение темпа прироста показателей с 2013 по 2017 годы характеризует эффективность медицинской профилактики заболевания у данной категории детей. В динамике анализируемого периода заболеваемость гемолитической болезнью, обусловленной изоиммунизацией, и другими видами неонатальных желтух не имела достоверных изменений.

Ключевые слова: недоношенные, неонатальная желтуха.

Введение. Неонатальная желтуха занимает ведущее место в структуре причин заболеваемости новорожденных детей. На первой неделе жизни недоношенного ребенка она регистрируется в 70–90 % и при поздней диагностике и быстром прогрессировании представляет потенциальную опасность для прогноза здорового развития [1].

Перечень этиологических факторов, которые увеличивают частоту неонатальных желтух, разнообразный и включает недоношенность, низкую массу тела при рождении, морфофункциональную незрелость, острую или хроническую гипоксию, внутриутробные инфекции и другие. Причиной гипербилирубинемии является дисбаланс между образованием и выделением билирубина [2].

Цель работы: определить уровень и динамику заболеваемости неонатальными желтухами среди недоношенных новорожденных за 2007–2017 годы.

Материалы и методы исследования. Проведен сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости желтухами среди недоношенных новорожденных Республики Беларусь за 2007–2017 годы, включающий расчет относительных показателей на 1000 живорожденных детей, удельного веса среди общего числа заболеваний, темпов роста и прироста на основе абсолютных данных государственной статистической отчетности. За 2007–2010 годы использовались Форма № 32 «Отчет о медицинской помощи беременным роженицам и родильницам», за 2011–2017 годы – Форма 1-помощь беременным (Минздрав). Структуру заболеваемости желтухами составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией (P55, P57), другие виды неонатальных желтух (P58–P59). Результаты обследования обработаны с использованием программного обеспечения Windows, Excel.

Результаты исследования и обсуждение. Относительный показатель общей заболеваемости желтухами у недоношенных новорожденных в Республике Беларусь в 2017 году составил 241,72‰ и был ниже уровня 2007 года (275,23‰) без достоверных различий. Динамика за анализируемый период представлена на рисунке 1.

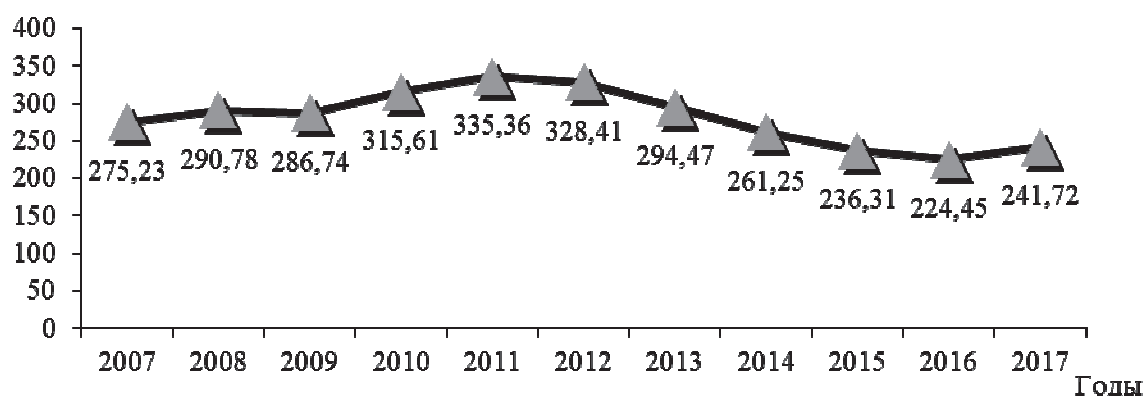


Рисунок 1 – Динамика показателя заболеваемости желтухами (%) среди недоношенных детей в Республике Беларусь за 2007–2017 годы

При оценке уровня темпа роста было отмечено его максимальное значение в 2011 году (110,89 %), наименьшее – в 2014 (84,91 %). Положительные значения темпа прироста регистрировались в 2008–2012 годах, а отрицательные – в 2007, 2013–2017 годах, что представлено на рисунке 2.

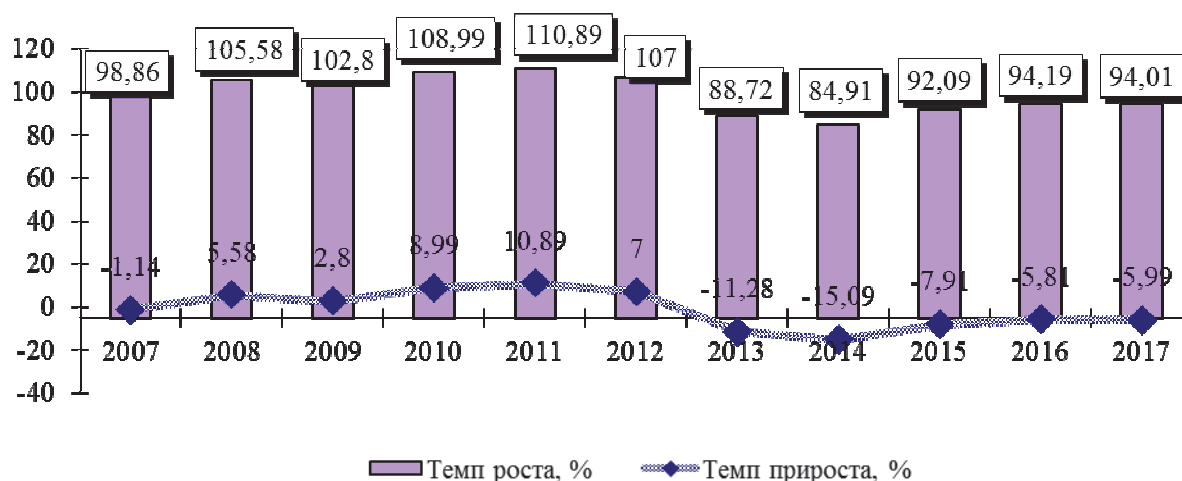


Рисунок 2 – Показатель темпа роста и темпа прироста заболеваемости неонатальными желтухами среди недоношенных новорожденных в Республике Беларусь за 2007–2017 годы

Снижение темпа прироста заболеваемости неонатальными желтухами среди недоношенных новорожденных за период с 2013 по 2017 годы характеризует эффективность медицинской профилактики заболевания у данной категории детей.

Частота гемолитической болезни, обусловленной изоиммунизацией, на 1000 родившихся недоношенными в 2017 году составила 11,27‰, в 2007 году – 10,16‰, что отображено на рисунке 3. Отмечено двукратное увеличение показателя в 2017 году по сравнению с уровнем 2016 года.

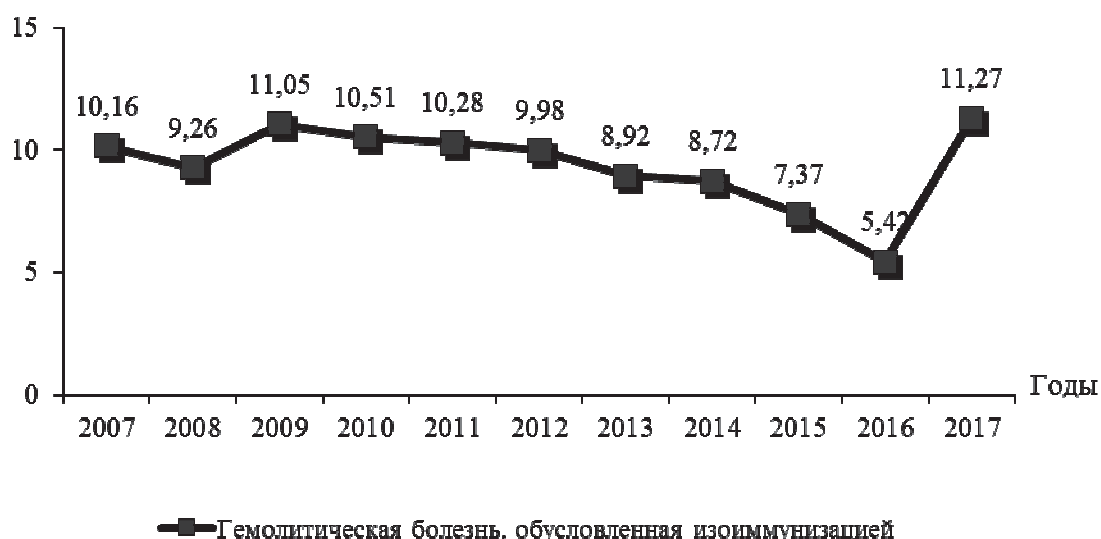


Рисунок 3 – Заболеваемость недоношенных новорожденных (%) гемолитической болезнью, обусловленной изоиммунизацией в Республике Беларусь за 2007–2017 годы

За десятилетний период частота других видов неонатальных желтух, на 1000 родившихся недоношенными в родовспомогательных учреждениях имела направленность на снижение (с 265,07‰ в 2007 году по 230,45‰ в 2017 году), что представлено на рисунке 4.



Рисунок 4 – Заболеваемость недоношенных новорожденных (%) другими видами неонатальных желтух в Республике Беларусь за 2007 – 2017 годы

При проведении структурного анализа причин заболеваемости неонатальными желтухами среди недоношенных новорожденных установлено, что наименьший удельный вес отмечался в 2016 году и составил 11,91 %, наибольший – в 2011 году (15,59 %). Динамика относительного показателя представлена на рисунке 5.

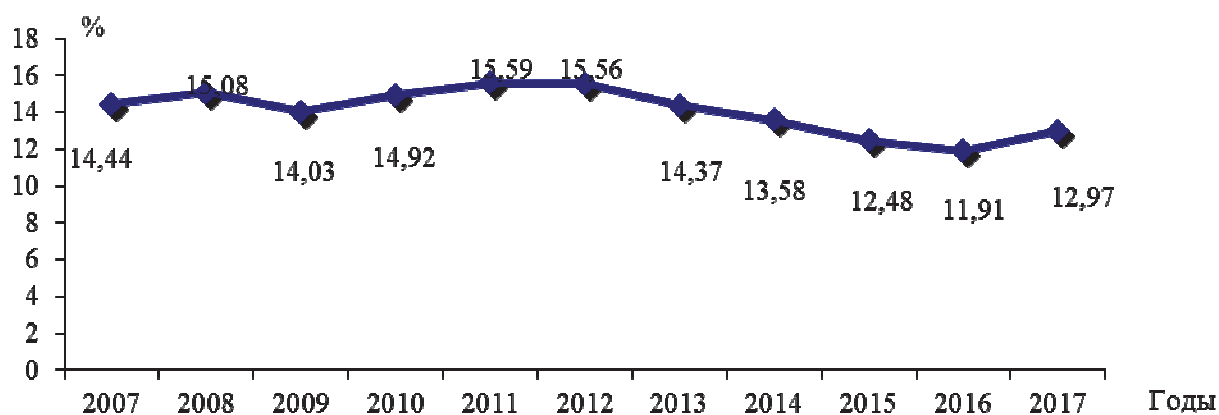


Рисунок 5 – Удельный вес (%) неонатальных желтух в структуре общего числа заболеваний недоношенных новорожденных в Республике Беларусь за анализируемый период

Доля гемолитической болезни, обусловленной изоиммунизацией, у недоношенных новорожденных в 2017 году составила 0,6 %, наименьший показатель регистрировался в 2016 году (0,29 %). Данные представлены на рисунке 6.



Рисунок 6 – Удельный вес гемолитической болезни, обусловленной изоиммунизацией и других видов неонатальных желтух у недоношенных новорожденных в Республике Беларусь за анализируемый период

Удельный вес других видов неонатальных желтух в 2017 году регистрировался на уровне 11,62 % и был ниже показателя 2007 года (13,91 %).

Выводы. Заболеваемость неонатальными желтухами среди недоношенных новорожденных в Республике Беларусь за 2007–2017 годы регистрировалась на стабильном уровне. Снижение темпа прироста показателей с 2013 по 2017 годы характеризует эффективность медицинской профилактики заболевания у данной категории детей. В динамике анализируемого периода заболеваемость гемолитической болезнью, обусловленной изоиммунизацией, и другими видами неонатальных желтух не имела достоверных изменений.

Литература

1. Шакирова, Э.М. Структура отсроченных пролонгированных желтух новорожденных и тактика их лечения / Э.М. Шакирова, Л.З. Сафина, Л.З. Шакирова, Т.И. Савинкова, Д.Р. Салманидина // Практическая медицина. – 2012. – № 7. – С. 97–101.

2. Лундина, Г.В. Факторы риска и течение неонатальных желтух у недоношенных и маловесных новорожденных / Г.В. Лундина, А.И. Отинова // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 66–68.

MORBIDITY OF PRETERM NEWBORN WITH NEONATAL JAUNDICE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Hnedzko T.V.^{1,2}, Beresten S.A.²

¹*The National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The incidence of neonatal jaundice among preterm neonates in the Republic of Belarus for 2007–2017 was recorded at a stable level. The decrease in the rate of growth of indicators from 2013 to 2017 characterizes the effectiveness of medical prevention of the disease in this category of children. In the dynamics of the analyzed period, the incidence of haemolytic disease due to isoimmunisation, and other types of neonatal jaundice were not significant changes.

Key words: prematurity, neonatal jaundice.

Поступила 06.07.2018

СТРУКТУРА МИКРОБИОТЫ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гнедько Т.В.^{1,2}, Берестень С.А.², Ковшун Д.С.², Блыга З.В.²

¹*Национальная академия наук Беларуси
г. Минск, Республика Беларусь*

²*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. У глубоко недоношенных новорожденных с сочетанной перинатальной патологией грамположительная микрофлора была выявлена в 54,8 %. Грамотрицательная микрофлора отмечалась в 40,6 % случаев (граммотрицательные неферментирующие бактерии – в 20 % случаев). В 30,9 % случаев выделенная флора была чувствительна к полимиксину В. Грамположительная микрофлора достоверно чаще ($\chi^2=5,8$, $p<0,05$) определялась после 7 суток жизни. На ее долю приходилось 52,6 % положительных результатов микробиологического исследования. В группе грамотрицательных бактерий достоверно чаще ($\chi^2=5,0$, $p<0,05$) была выделена *Klebsiella pneumoniae*. Микрофлора у детей в возрасте старше 7 суток более чувствительна была к полимиксину В ($\chi^2=12,5$, $p<0,001$).

Ключевые слова: глубоко недоношенные новорожденные, микробиота.

Введение. Микрофлора кишечника поддерживает тонкое равновесие и осуществляет модулирование саногенетических иммунных реакций у макроорганизма. Исследования последних лет демонстрируют важную роль становления кишечной микробиоты в адаптации как здорового, так и больного ребенка, в определении направленности патологических процессов на фоне интенсивного роста и развития всех органов и систем [1].

Обзор современных исследований, посвященных изучению становления и коррекции микробиоты у новорожденных, в том числе недоношенных детей, родившихся с очень низкой массой тела, свидетельствует, что состояние микробиоты недоношенного ребенка – один из важнейших факторов, определяющих его здоровье как в период новорожденности, так и на последующих возрастных этапах. Установлено, что на количественную выраженность и качественный состав кишечной микробиоты влияет состав микробиоты матери, который зависит от наличия/отсутствия у нее не только воспалительных, но и метаболических болезней (ожирения). Обнаружено, что имеется достоверная связь состава микробиоты у младенцев со способом родоразрешения их матерей (более благоприятный состав после естественных родов), причем указанные различия сохраняются на протяжении нескольких месяцев после рождения. Один из основных факторов, влияющих на микробиоту с первых дней, питание; большинство исследований убедительно подтверждают роль грудного вскармливания в становлении оптимального микробиоценоза у младенца. Антибактериальная терапия, получаемая матерью и/или ребенком, оказывает негативное воздействие на колонизацию кишечника микробами-симбионтами. Негативные внешние влияния на микробиоту особенно значимы у недоношенных детей, прежде всего у родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Дальнейшее углубленное изучение становления и возрастной динамики микробиоты с использованием современных молекулярно-генетических методов позволит разработать направленную профилактику ближайших и отдаленных последствий перинатальной патологии у недоношенных детей [2].

Цель работы: определить структуру микробиоты у глубоко недоношенных новорожденных детей.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты бактериологического обследования 1011 изолятов, полученных из различных локусов у 50 глубоко недоношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных детей РНПЦ «Мать и дитя». Применялись непараметрические методы статистической обработки с определением M_e и параметрические с определением χ^2 . Средний гестационный возраст детей составил 28,0 (26,2–29,0) недель, масса тела при рождении 910,0 (805,0–980,0) г. У детей обследованной группы преобладали сочетанные дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода (P20–P29) – 30,6 % случаев, на фоне врожденных аномалий и деформаций развития новорожденных (Q00–Q99) – 18,1 %, а также врожденной (4,6 %) и приобретенной инфекции (0,2 %). Результаты обследования обработаны с использованием программного обеспечения Windows, Excel.

Результаты исследования и обсуждение. При изучении частоты выделения микроорганизмов из биологического материала, полученного от обследованных пациентов, выявлено, что положительные результаты посева регистрировались в 350 (34,6 %) случаях, отсутствие роста микрофлоры отмечалось в 661 (65,4 %) случае.

При распределении биологического материала по локусам установлено, что выполнялись посевы из слизистой зева (29,8 %), слизистой носа (19,7), кала (11,9 %), интубационной трубки (9,5 %), крови (9,3 %), слизистой глаз (7,5 %), наружного слухового прохода (6,0 %), мочи (4,8 %), катетера (0,9 %), пупочной области (0,5 %), содержимого желудка (0,1 %).

Проведен анализ частоты встречаемости положительных высевов по локусам. Наиболее часто положительные результаты регистрировались при работе с биологическим материалом, полученным из слизистой зева (52,0 %), слизистой носа (22,6 %), интубационной трубки (9,4 %). Далее в порядке убывания отмечались положительные результаты высевов из кала (4,9 %), наружного слухового прохода (3,4 %), слизистой глаз (3,1 %), катетера (0,9 %), мочи, содержимого желудка, пупочной

области (по 0,3 %, соответственно). Данные частоты положительных высевок по локусам представлены на рисунке 1.

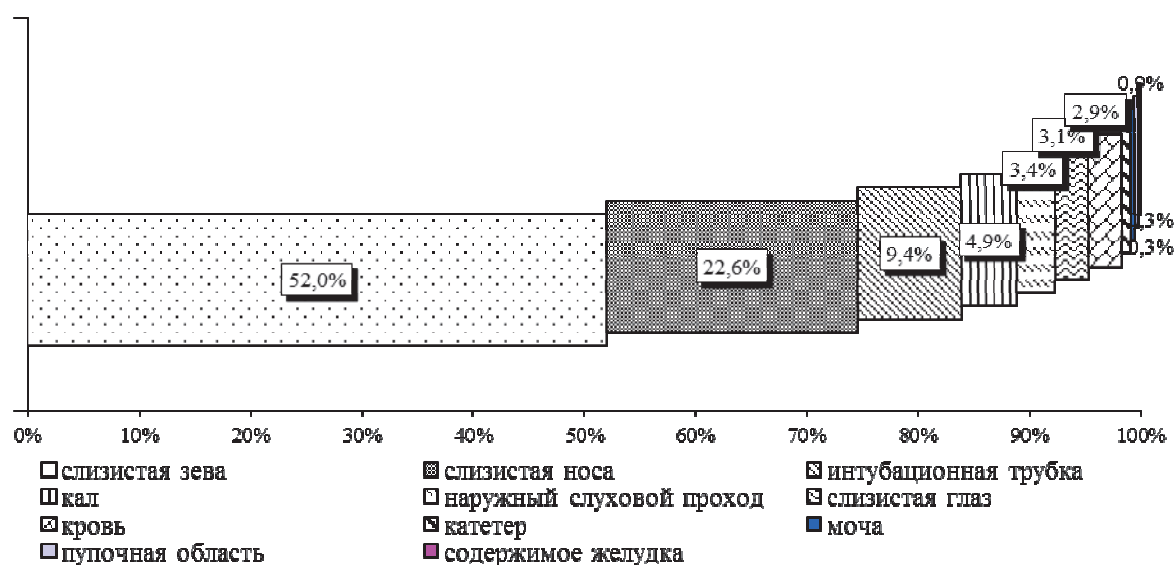


Рисунок 1 – Данные частоты положительных высевок по локусам

При распределении локусов на стерильные и нестерильные мы выявили, что общее количество положительных высевок из нестерильных локусов составило 86,6 %, из стерильных – 13,4 %. Наибольшая частота положительных высевок в категории нестерильных локусов регистрировалась из слизистой зева (60,1 %). Данные представлены на рисунке 2.

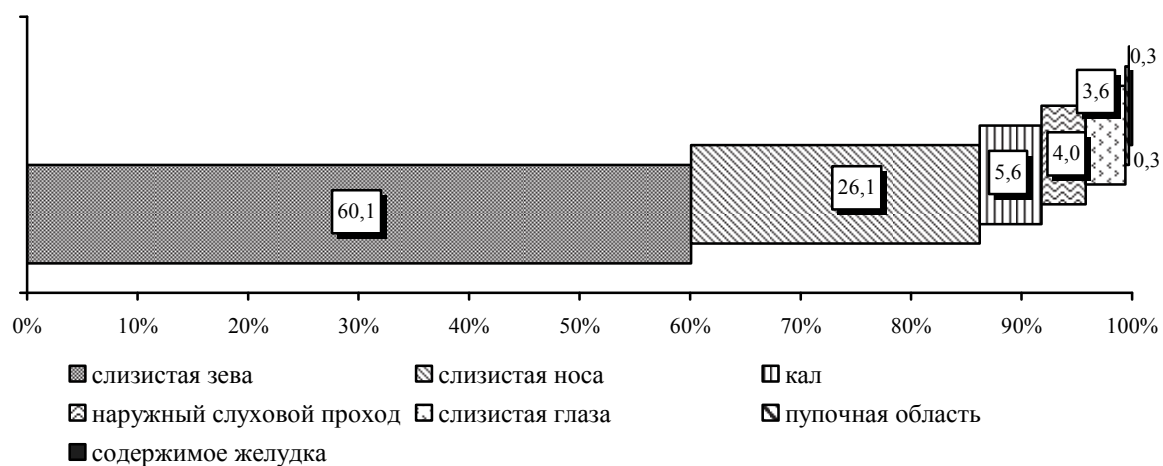


Рисунок 2 – Структура положительных высевок (%) из нестерильных локусов

В стерильных локусах наибольшая частота положительных высевок отмечалась из интубационной трубки (70,2 %). Данные представлены на рисунке 3.

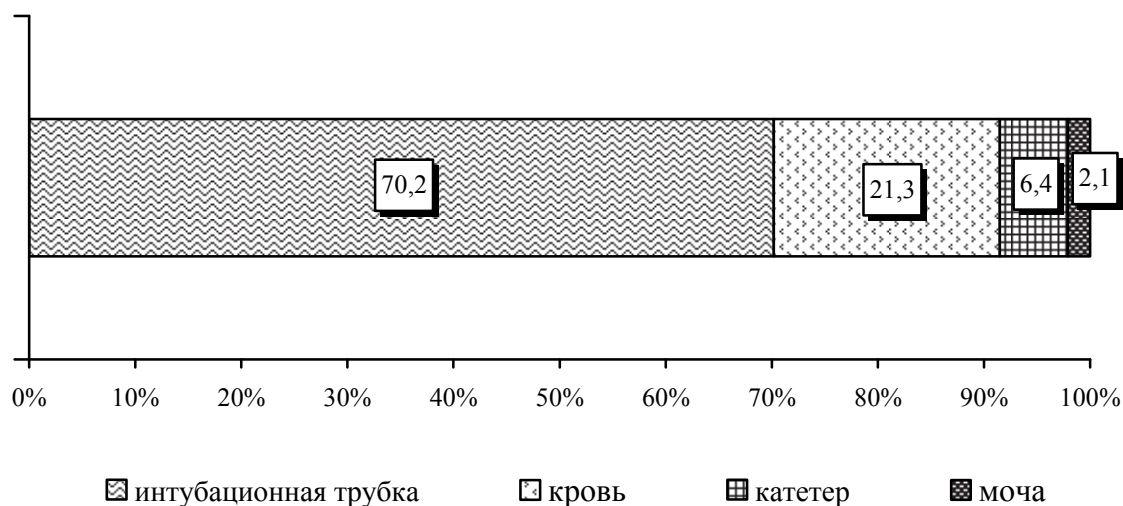


Рисунок 3 – Структура положительных высевов (%) из стерильных локусов

При проведении системно-структурного анализа установлено, что в микробном спектре преобладала грамположительная микрофлора, на долю которой приходилось 54,8 % от числа положительных результатов бактериологических исследований, на долю грамотрицательной – 40,6 %. Грибы рода *Candida* регистрировались в 4,6 % случаев.

Структура грамположительной микрофлоры, выделенной из различных локусов у обследованных детей, была представлена следующими основными микроорганизмами: *Staphylococcus epidermidis* (28,0 %), *Staphylococcus haemolyticus* (12,8 %), *Streptococcus* spp. (10,3 %), *Enterococcus* spp. (1,4 %), грамположительные кокки (1,1 %), *Enterococcus faecalis* (0,9 %), *Staphylococcus aureus* (0,3 %). Данные представлены на рисунке 4.

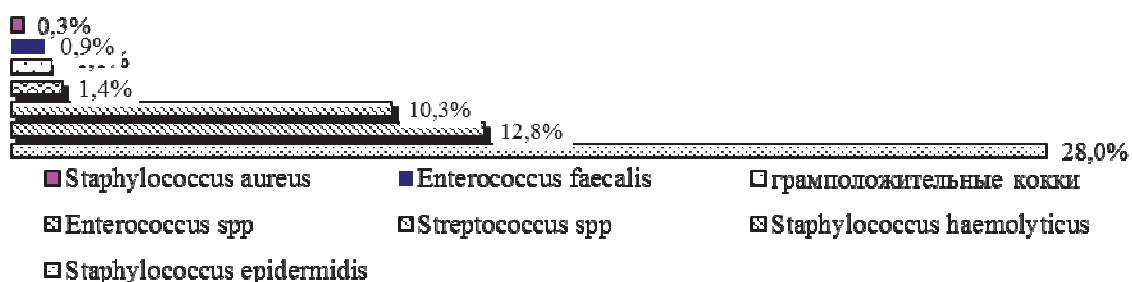


Рисунок 4 – Структура грамположительной микрофлоры, выделенной из различных локусов

Структура грамотрицательной микрофлоры, выделенной из различных локусов у обследованных детей, была представлена следующими основными микроорганизмами: недифференцированные грамотрицательные неферментирующие бактерии (20,0 %), *Klebsiella pneumoniae* (7,4 %), грамотрицательные палочки (6,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (4,6 %), *Escherichia coli* (2,0 %), *Acinetobacter lwoffii* (0,6 %), что отображено на рисунке 5.

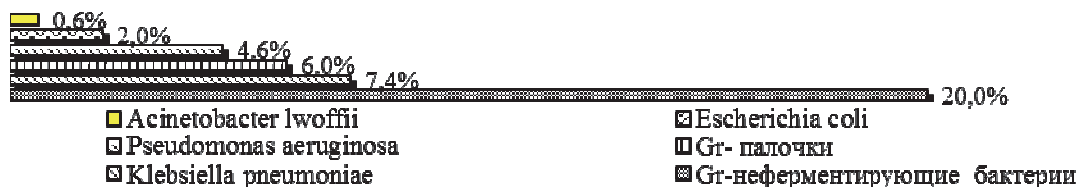


Рисунок 5 – Структура грамотрицательной микрофлоры, выделенной из различных локусов

При изучении чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам было установлено, что наиболее чувствительна флора была к полимиксину В (30,9 %), на втором месте был левофлоксацин (12,0 %), на третьем – амикацин (11,7 %). Далее в порядке убывания находились ванкомицин (11,1 %), имипенем (6,6 %), клиндамицин и меропенем (по 5,1 %, соответственно), цефотаксим (4,0 %), ципрофлоксацин (3,7 %), азитромицин (3,4 %), дорипенем и цефоперазон/сульбактам (по 2,9 %, соответственно), фосфомицин (2,6 %), амоксициллин/клавулановая кислота (2,0 %), ампициллин / сульбактам (1,7 %), цефтриаксон (1,1 %), гентамицин (0,9 %), эритромицин (0,6 %). Чувствительность к цефуроксиму, цефтазидиму, цефепиму, офлоксацину отмечалась в единичных случаях.

Микробиологический материал был проанализирован в зависимости от срока проведения исследования (при рождении, в раннем неонатальном периоде, в возрасте старше 7 суток жизни). При изучении частоты выделения микроорганизмов из биологического материала, полученного от обследованных пациентов при рождении, выявлено, что положительные результаты посева регистрировались в 4,8 % случаев, отсутствие роста микрофлоры – в 95,2 % случаев; в раннем неонатальном периоде положительные результаты посева отмечались в 17,3 % случаев, отсутствие роста микрофлоры – в 82,7 % случаев; в возрасте старше 7 суток жизни положительные результаты посева регистрировались в 52,5 % случаев, отсутствие роста микрофлоры – в 47,5 % случаев.

Проведен анализ частоты встречаемости положительных высевок по локусам. Достоверно чаще положительные высевы регистрировались в возрасте старше 7 суток жизни из наружного слухового прохода ($\chi^2=6,5$, $P<0,05$), слизистой глаза ($\chi^2=22,8$, $P<0,001$, зева ($\chi^2=6,2$, $P<0,05$), крови ($\chi^2=5,9$, $P<0,05$).

При проведении структурного анализа микрофлоры при рождении грамположительная микрофлора выделялась в 86,7 % случаев и была представлена *Staphylococcus epidermidis* (53,3 %) и *Streptococcus* spp. (13,3 %), грамположительными кокками (13,3 %), *Staphylococcus haemolyticus* (6,7 %). Грамотрицательная микрофлора выделялась в 13,3 % случаев (*Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* по 6,7 % случаев, соответственно). При анализе чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам установлено, что микрофлора, выделенная у детей при рождении, чувствительна была к ванкомицину и левофлоксацину (по 26,7 %, соответственно), к клиндамицину – в 20,0 % случаев.

В раннем неонатальном периоде грамположительная микрофлора выделялась в 71,4 % случаев и была представлена *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus haemolyticus* (по 35,7 %, соответственно). Грамотрицательная микрофлора выделялась в 21,4 % случаев (*Klebsiella pneumoniae* – 14,3 % и грамотрицательные неферментирующие бактерии – 7,1 %). Грибы рода *Candida* высевались в единичном случае (7,2 %). Микрофлора, выделенная у детей в раннем неонатальном периоде, была чувствительна к полимиксину В (14,3 %) и левофлоксацину (7,1 %).

В возрасте старше 7 суток жизни в 52,6 % случаев выделялась грамположительная флора (*Staphylococcus epidermidis* – 26,5 %, *Staphylococcus haemolyticus* – 12,1 %, *Streptococcus* spp. – 10,6 %, *Enterococcus* spp. – 1,6 %, *Enterococcus faecalis* – 0,9 %, грамположительные кокки – 0,6 %, *Staphylococcus aureus* – 0,3 %). Грамотрицательная микрофлора регистрировалась в 42,7 % случаев (недифференцированные грамотрицательные неферментирующие бактерии – 21,5 %, *Klebsiella pneumoniae* – 7,2 %, грамотрицательные палочки – 6,5 %, *Pseudomonas aeruginosa* – 5,0 %, *Escherichia coli* – 1,9 %, *Acinetobacter lwoffii* – 0,6 %). Грибы рода *Candida* высевались в 4,7 % случаях. При анализе чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам установлено, что микрофлора, выделенная у детей в возрасте старше 7 суток жизни, в каждом третьем случае была чувствительна к полимиксину В – 32,7 %. Далее в порядке убывания чувствительность регистрировалась к амикацину – 12,5 %, левофлоксацину – 11,5 %, ванкомицину – 10,6 %, имипенему – 6,9 %, меропенему – 5,0 %, клиндамицину – 4,7 %, цефотаксиму – 4,0 %, цiproфлоксацину – 3,7 %, азитромицину – 3,4 %, дорипенему – 3,1 %, фосфомицину – 2,8 %, цефоперазону/сульбактаму – 2,2 %, ампициллину / сульбактаму и амоксициллину/клавулановой кислоте – по 1,9 %, соответственно, гентамицину и ампициллину – по 0,9 %, соответственно, цефтриаксону, эритромицину, цефоперазону – по 0,6 %, соответственно. В единичных случаях чувствительность регистрировалась к цефтазидиму, офлоксацину, амоксициллину – 0,3 %, соответственно.

При сравнении частоты выделения микроорганизмов из биологического материала, полученного от обследованных пациентов в динамике анализируемого периода, выявлено, что положительные результаты посева регистрировались достоверно чаще ($\chi^2=35,6$, $p<0,001$) после 7 суток жизни.

При сравнении видовой принадлежности выделенной микрофлоры у обследованных детей в динамике анализируемого периода было отмечено, что грамположительная микрофлора достоверно чаще ($\chi^2=5,8$, $p<0,05$) высевалась после 7 суток жизни. В группе грамотрицательных бактерий *Klebsiella pneumoniae* достоверно чаще ($\chi^2=5,0$, $p<0,05$) высевалась после 7 суток жизни.

При сравнении чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам установлено, что микрофлора, выделенная у детей в возрасте старше 7 суток жизни, достоверно более чувствительна была к полимиксину В ($\chi^2=12,5$, $p<0,001$).

Выводы. При анализе результатов бактериологического обследования у глубоко недоношенных новорожденных в микробном спектре в 54,8 % случаев выявлялась грамположительная микрофлора (*Staphylococcus epidermidis* – в 28 % случаев). Грамотрицательная микрофлора отмечалась в 40,6 % случаев (грамотрицательные неферментирующие бактерии – в 20 % случаев). В 30,9 % случаев выделенная флора была чувствительна к полимиксину В. Грамположительная микрофлора достоверно чаще ($\chi^2=5,8$, $p<0,05$) выделялась после 7 суток жизни. На ее долю приходилось 52,6 % положительных результатов микробиологического исследования. В группе грамотрицательных бактерий достоверно чаще ($\chi^2=5,0$, $p<0,05$) высевалась *Klebsiella pneumoniae*. Микрофлора, выделенная у детей в возрасте старше 7 суток, достоверно была более чувствительна к полимиксину В ($\chi^2=12,5$, $p<0,001$).

Литература

1. Беляева, И. А., Онтогенез и дизонтогенез микробиоты кишечника у детей раннего возраста: триггерный механизм нарушений детского здоровья / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, М.Д. Митиш, Т.В. Потехина, Н.А. Харитоновна // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – № 16(1). – С. 29–38. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i1.1692>
2. Беляева, И.А. Кишечная микробиота у недоношенных детей – современное состояние проблемы (обзор литературы) / И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова, Т.В. Турти, М.Д. Митиш, Т.В. Потехина // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12(3). – С. 296–303. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i3.1354>

THE STRUCTURE OF THE MICROBIOTA IN EXTREMELY PREMATURE INFANT

Hnedzko, T.V.^{1,2}, Beresten S.A.², Kovshun D.S.², Blyha Z.V.²

¹*The National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In extremely premature newborns with combined perinatal pathology of gram-positive microflora was detected in 54,8 %. Gram-negative microflora was observed in 40,6 % of cases (non-fermentative gram-negative bacteria in 20 % of cases). In 30,9 % of cases selected flora were sensitive to polymyxin B. Gram-positive microflora significantly more common ($\chi^2=5,8$, $p<0,05$) were determined after 7 days of life. It accounted for 52,6 % of positive results of microbiological testing. In the group of gram-negative bacteria significantly more often ($\chi^2=5,0$, $p<0,05$) was isolated *Klebsiella pneumoniae*. The microflora in children under the age of 7 days was more sensitive to polymyxin ($\chi^2=12,5$, $p<0.001$).

Key words: premature newborns, microbiota.

Поступила 06.07.2018

СОВРЕМЕННЫЕ РИСКИ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННЫМ

Гнедько Т.В.^{1,2}, Остроушко Д.В.¹, Печкурова О.Н.¹

¹*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь*

²*Национальная академия наук Беларуси
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Одной из основных задач перинатальной медицины и практического здравоохранения является повышение уровня здоровья детей, включая рожденных недоношенными. В статье представлены обзорные данные основных факторов, приводящих к развитию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи у новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные дети, вентилятор ассоциированная пневмония, катетер ассоциированная инфекция кровотока, сепсис.

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются одной из основных причин заболеваемости и смертности в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и составляют от 4 до 7 % у новорожденных педиатрических клиник [1, 2]. Ведущим фактором риска развития ИСМП у детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) является их малый вес: на каждые 500 г снижения массы тела отмечается возрастание числа ИСМП на 3 % [3].

Среди научных публикаций последнего десятилетия отмечены единичные фрагментарные исследования о современных аспектах и рисках формирования инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи новорожденным, в Республике Беларусь [4].

Российскими педиатрами Кондратенко Т.А. и Шеожевой А.В. показано, что видовой спектр микроорганизмов, циркулирующих среди новорожденных в ОРИТН, характеризуется значительным разнообразием с превалированием рода *Staphylococcus* (в большинстве случаев *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*), а также рода *Pseudomonas* (*Pseudomonas aeruginosa*) [5]. Высокая, статистически значимая

связь между контаминацией условно-патогенной микрофлорой и длительностью пребывания в ОРИТН ($r=0,999$, $p=0,982$) ухудшает прогноз заболевания, продлевает госпитализацию, приводит к увеличению заболеваемости ИСМП и дополнительным финансовым затратам системы здравоохранения [5, 6].

Кратность инвазивных доступов и длительность их использования при анестезиолого-реанимационных мероприятиях зависит, прежде всего, от тяжести состояния недоношенного ребенка. К наиболее часто применяемым инвазивным доступам относятся интубация трахеи для проведения ИВЛ, а также катетеризация центральных сосудов: пупочных артерий и вены.

Инфицирование центрального венозного катетера – катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) – является самой частой причиной приобретенной госпитальной инфекции в ОРИТН и составляет 45–55 % всех инфекционных осложнений. Летальность при КАИК достигает 38 %, в то время как летальность новорожденных в ОРИТН, не связанная с инфекцией, составляет 12,3 % [1, 7].

М. Butler-O’Hara с соавторами показали, что при использовании пупочных катетеров менее 7 дней частота КАИК составила 1,0/1000 катетеро-дней, а при функционировании катетера более 7 дней – 4,0/1000 ($p<0,001$), соответственно, риск возникновения инфекции выше (ОШ=5,48). Поэтому рекомендуется максимально раннее удаление центрального венозного катетера при стабилизации состояния ребенка и отсутствии необходимости в его дальнейшем использовании [8].

По данным F. L’Heriteau с соавторами, частота КАИК была ниже при пупочной катетеризации (2,9/1000 катетеро-дней; 95 % ДИ 1,9–3,8) в сравнении с центральным доступом (11,2/1000 дней; 95 % ДИ 10,0–12,5) [9].

Испанские педиатры H.J. Garcia и H.L. Torres Yáñez провели исследование в группе 123 новорожденных реанимационного отделения, которым была выполнена постановка 152 центральных венозных катетеров (ЦВК). Авторами сделаны выводы, что осложнения катетеризации центральных вен развиваются, как правило, после 2 недель от постановки ЦВК и представлены инфекционными осложнениями [10].

Среди возбудителей КАИК у новорожденных в ОИТН чаще выделяют коагулазонегативные стафилококки (25–85 %) и *Staphylococcus aureus* (6–24 %). Реже выделяют *Pseudomonas* spp. (12,5 %), *Escherichia* spp. (12,5 %), *Enterobacteriaceae* (5,0 %), разновидности *Candida* (13,0–37,5 %). Около 33 % *St. aureus* обнаруживают резистентность к метициллину [7].

Заболевания периода новорожденности, требующие использования инвазивных доступов, разнообразны и, как правило, имеют сочетанный характер. В большинстве случаев в основе лежит острый воспалительный процесс в организме, в качестве сопутствующих заболеваний выступают пороки развития внутренних органов и хирургическая патология.

Выделяют трахеозофагеальную фистулу А-Е типов, самый распространенный вариант – С тип. Это наиболее часто выявляемый порок развития на уровне родильного зала, диагностируемый при санации верхних дыхательных путей. 20–30 % новорожденных с данным пороком являются недоношенными с массой тела при рождении менее 1500 г. и пороками развития сердца. Преимущественно встречаются дуктус-зависимые пороки. В совокупности сочетание всех патологических факторов определяет высокий риск для ребенка по последующей инвалидности и смертности [11]. Основная тактика ведения таких пациентов – своевременное хирургическое лечение, предотвращающее развитие осложнений со стороны респираторного тракта. После проведения хирургического вмешательства новорожденные с массой менее 1500 г. могут длительное время находиться на ИВЛ.

Большинство врожденных диафрагмальных грыж диагностируется внутриутробно при проведении скрининговых УЗИ-исследований плода. Для профилактики возможных осложнений фетальные хирурги должны быть своевременно проинформированы

о данной патологии у плода и времени возможного родоразрешения женщины [12]. Респираторная поддержка у данной категории пациентов включает использование высокочастотной осцилляционной ИВЛ. Новым направлением ведения таких детей является применение оксида азота и пульмонарная вазодилатация [13]. Несмотря на внедрение новых хирургических методик, смертность и инвалидность среди детей с данной патологией продолжают оставаться высокими [14]. Предикторами неблагоприятного исхода является показатель $PaO_2 < 80 \text{ mmHg}$ или $PaCO_2 > 40 \text{ mmHg}$ в послеоперационном периоде. Пациенты длительно нуждаются в использовании высокочастотной осцилляционной ИВЛ, что может способствовать травматизации легочной ткани [15]. Тяжесть состояния обуславливает легочная гипертензия более 10 дней. С учетом вышесказанного, данной категории пациентов рекомендована катетеризация пупочной артерии, позволяющая оперативно контролировать кислотно-основное состояние крови.

Госпитальная постнатальная пневмония во многих ОРИТН является ведущей нозологической формой. Распространенность вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП) у новорожденных, по данным ряда специалистов, составляет от 18,7 до 27,5 на 1000 дней вентиляции. В последнее десятилетие отмечается рост частоты пневмоний у новорожденных с 11 до 18 % в связи с увеличением частоты рождения детей с ОНМТ и ЭНМТ, которым проводится интубация трахеи и длительная ИВЛ (летальность от 14 до 37,5 %). По данным российских неонатологов, самое большое число регистрации постнатальных пневмоний у недоношенных детей приходится на 6–10 сутки пребывания в кувезе: у детей с ЭНМТ – $46,4 \pm 8,3 \%$, с ОНМТ – $35,5 \pm 5,1 \%$, с массой от 1500 до 2000 г – $37,1 \pm 4,7 \%$ [6]. Важную роль в развитии нозокомиальной пневмонии играет недостаточная стерилизация дыхательной аппаратуры, расходных материалов, используемых при респираторном уходе. По данным S. Webber с соавт. в большинстве случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии в ОРИТН имеют полимикробную этиологию. Возбудителями нозокомиальной пневмонии часто являются грамотрицательные микроорганизмы: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, а также грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*) [16].

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – воспалительное заболевание кишечника, возникающее преимущественно у недоношенных детей, которое может привести к некрозу и перфорации кишки и развитию перитонита [17, 18]. Заболеваемость и летальность при НЭК напрямую связаны с гестационным возрастом и массой тела при рождении. Среди детей с данной патологией 90–95 % составляют недоношенные дети [19]. Наиболее подверженной НЭК с высокими показателями смертности (20–80 %) считается группа новорожденных с ЭНМТ 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 [20]. К факторам риска развития НЭК относят: ухудшение микроциркуляции кишечника, артериальную гипотензию, полицитемию, вазоспазм и тромбоэмболию, незрелость иммунной системы, бактериальную инвазию, непереносимость лактозы, наличие врожденной патологии желудочно-кишечного тракта [21].

Д.В. Ашерова-Юшкова с 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 [21].

Нозокомиальный сепсис – одна из главных причин заболеваемости и смертности новорожденных в ОРИТН. Частота его развития, по данным зарубежных авторов, составляет 17 %, катетеризационного сепсиса – 1,9 % [17, 22]. Сепсис у новорожденных с ОНМТ классифицируют как сепсис с ранним началом (РНС) – до 72 часов жизни, сепсис с поздним началом (ПНС) – после 3 дней, сепсис с очень поздним началом

(ОПНС) – через 60 дней после рождения [23]. ПНС часто ассоциируется с нозокомиальной инфекцией, возбудители которой имеют высокий уровень резистентности к антибиотикам.

Любасовская Л.А. в своих работах показала, что пролонгированная ИВЛ, длительная катетеризация центральных вен и парентеральное питание приводили к доминированию коагулазонегативных стафилококков и дрожжевых грибов в качестве основных возбудителей ПНС [17, 18]. Высокая летальность при сепсисе новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ связана с малым сроком гестации, иммунологической незрелостью, а также инфицированием новорожденных возбудителями ИСМП: *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Escherichia* spp., *Enterobacter* spp., *Candida* spp. Инфекции новорожденных, вызванные *Klebsiella* spp. и *Pseudomonas* spp., увеличивают риск смерти при ПНС в 6,3 и 12,3 раза, соответственно [19].

В странах Европы и США эпидемиологически значимыми для развития неонатального сепсиса являются такие возбудители, как гемолитический стрептококк группы В, листерии, гемофильная палочка и *Acinetobacter* [24].

Таким образом, совершенствование перинатальных технологий и модернизация материально-технических ресурсов оказания медицинской помощи новорожденным, включая глубоко недоношенных, способствовали росту их выживаемости при обеспечении длительного стационарного лечения и формированию новых факторов риска развития инфекционных осложнений.

Литература

1. Жиркова, Ю.В. Профилактика катетер-ассоциированной инфекции у новорожденных / Ю.В. Жиркова, Р.Ф. Тепаев, Ю.И. Кучеров // Педиатрическая фармакология. – 2013. – № 10 (6). – С. 28–32.
2. Венцелла, Р.П. Внутрибольничные инфекции / под редакцией Р. П. Венцелла: пер. с англ. – М.: Медицина, 1990. – 654 с.
3. Зубков, В.В. Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля неонатальных стационаров / В.В. Зубков, Л.А. Любасовская, И.И. Рюмина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 51–56.
4. Кондратенко, Т.А. Мониторинг циркуляции микроорганизмов среди новорожденных и недоношенных в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии / Т.А. Кондратенко, А.В. Шеожева // Медицинский альманах. – 2016. – № 3 (43). – С. 15–17.
5. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и информационный материал по её положениям: В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, М.И. Брико, Е.Б. Брусина, Л.П. Брусина, Л.П. Зуева [и соавт.] Изд. Ремедиум Приволжье. – 2012. – С. 53–64.
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. Благоданова // Медицинский альманах – 2017. – № 4 (49). – С. 46–53.
7. Бережанский, Б.В. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока / Б.В. Бережанский, А.А. Жевнеров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 130–144.
8. Butler–O’Hara, M. An Evidence-Based Catheter Bundle Alters Central Venous Catheter Strategy in Newborn Infants / M. Butler – O’Hara, C.T. D’Angio, H. Hoey, T.P. Stevens // The Journal of Pediatrics. – 2012. – Vol. 160 (6). – P. 972–977.
9. L’Heriteau, F. NEOKAT, surveillance network of catheter-related bloodstream infections in neonates: 2010 data. / F. L’Heriteau, L. Lacave, B. Leboucher, J.W. Decousser, C. De Chillaz, P.Astagneau, Y.Aujard // Arch Pediatr. – 2012. – Vol. 19(9). – P. 984–989.
10. Garcia, H. J. Survival and complication rate of central venous catheters in newborns / H.J. Garcia, H.L. Torres Yáñez // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. – 2015. – Vol. 53. – Suppl. 3. P. S300–9.
11. Diaz, L.K. Tracheoesophageal fistula and associated congenital heart disease: implications for anesthetic management and survival / L.K. Diaz, E.A. Akpek, R. Dinavahi, D.B. Andropoulos // Pediatr. Anesth. – 2003. – Vol. 15. – P. 862–869.
12. Cass, D.L. Fetal surgery for congenital diaphragmatic hernia: The North American experience // Semin. Perinatol. – 2005. – Vol. 29. – P.104–111.
13. Bérémioux, P. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal diagnosis permits immediate intensive care with high survival rate in isolated cases. A population-based study / P. Bérémioux, T. Gaillot, A. de la Pintièrre, et al. // Prenat. Diag. – 2004. – Vol. 24. – P. 487–493.

14. Downward, C.D. Current therapy of infants with congenital diaphragmatic hernia / C.D. Downward, J.A. Wilson // *Semin neonatal* – 2003. – Vol. 8. – P. 215–221.
15. M. Kitagawa Lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia: A quantitative study of airway, artery and alveolar development/ M. Kitagawa, A. Hislop, E.A. Boyden, et al. // *Br. J. Surg.* – 1976. – Vol. 58. – P. 342–346.
16. Webber, S. Neonatal Pneumonia / S. Webber, A.R. Wilkinson, D. Lindsell, P.L. Hope, S.R.M. Dobson, D. Isaacs // *Archives of Disease in Childhood* – 1990. – Vol. 65. – P. 207–211.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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. Полешук, А.А. Качан // *Российский вестник детской хирургии*. – 2016. – Т. VI. – № 3. – С. 19–26.
21. 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.
22. Клинические рекомендации по оказанию помощи детям, родившимся в сроках 22–27 недель (проект) / И.И. Иванов [и др.]. – 2016. – 99 с.
23. Кучеров, Ю.И. Маркеры ранней диагностики неонатального сепсиса / Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, Л.И. Чеботаева, Т.Н. Шишкина // *Анестезиология и реаниматология*. – 2015. – № 60 (3). – С. 11–15.
24. Hornic, C.P. Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Intensive Care Units / C.P. Hornic, P. Fort, R.H. Clarc, K. Watt, D.K. Benjamin, P.B. Smith, M. Cohen-Wolkowicz // *Early Hum. Dev.* – 2012. – Vol. 88(2). – P. 69–84.

MODERN RISKS OF DEVELOPMENT OF INFECTIONS RELATED TO THE PROVISION OF HEALTH CARE OF NEWBORN

Hnedzko T.V.^{1,2}, Ostroushko D.V.¹, Pechkurova O.N.¹

¹*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"*
Minsk, Republic of Belarus

²*The National Academy of Sciences of Belarus*
Minsk, Republic of Belarus

Summary One of the main tasks of perinatal medicine and practical health care is to improve the quality of children's health, including those born prematurely. The article presents overview data of the main factors leading to the development of infections associated with the provision of medical care in newborns.

Key words: newborns, neonatal intensive care unit, ventilator associated pneumonia, blood stream infection, sepsis.

Поступила 03.07.2018

ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ

Горбач Л.А.

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

Резюме. Проведено изучение методов выявления, тяжести заболевания и факторов риска возникновения первичного и вторичного туберкулеза органов дыхания у 138 детей. Исследование было проведено в двух группах: в первую группу были включены 40 детей с первичным туберкулезом органов дыхания, во вторую группу – 98 детей с вторичным туберкулезом органов дыхания. Установлено, что заболевание первичным туберкулезом развивалось у детей в среднем через три с половиной года после первичного инфицирования микобактериями туберкулеза, а заболевание вторичным туберкулезом – в среднем через пять лет. У детей с вторичным туберкулезом наиболее часто наблюдалось бактериовыделение и полости распада по сравнению с детьми с первичным туберкулезом.

Ключевые слова: дети, первичный туберкулез, вторичный туберкулез.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения примерно одна треть населения мира инфицирована микобактериями туберкулеза [1]. Данные многих исследователей свидетельствуют о том, что около 10 % инфицированных микобактериями туберкулеза людей в течение жизни заболевают туберкулезом. При этом у 5 % инфицированных лиц заболевание возникает в течение первых двух лет после инфицирования. В последующие годы риск развития туберкулеза составляет 0,1 % в год.

Детский туберкулез занимает особое место во фтизиатрии, поскольку борьба с туберкулезной инфекцией в детском возрасте может снизить риск перехода инфицирования в заболевание, что, в конечном счете, в будущем позволит уменьшить бремя потерь от туберкулеза среди взрослого населения. Диагностика заболевания туберкулезом в детском возрасте крайне затруднена из-за отсутствия специфических симптомов заболевания и редких случаев бактериовыделения микобактерий туберкулеза, наблюдаемых у детей. В тоже время эпидемиология детского туберкулеза является маркером распространения туберкулезной инфекции среди всего населения.

В соответствии с особенностями патогенеза туберкулеза принято различать первичные и вторичные формы заболевания [2]. Первичные формы туберкулеза возникают в ранее неинфицированном организме [2]. К ним относят – туберкулезную интоксикацию, первичный туберкулезный комплекс, туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, туберкулезный плеврит, а также некоторые другие формы заболевания могут иметь первичный генез. Вторичные формы туберкулеза возникают у инфицированных или переболевших туберкулезом лиц в результате активации эндогенной или экзогенной реинфекции [2]. К этим формам относят очаговый, инфильтративный, диссеминированный туберкулез, туберкулому, могут встречаться и другие формы заболевания.

Первичные и вторичные формы туберкулеза имеют свои особенности возникновения и течения, что предопределяет эффективность их лечения, прогноз и исход. Изучение этих форм представляет большой интерес в эпидемиологическом плане, поскольку позволяет прогнозировать эпидемическую ситуацию по туберкулезу среди населения.

Изучение первичных и вторичных форм туберкулеза у детей, а также факторов, способствующих их возникновению, имеет большое значение для разработки новых и повышения эффективности проводимых противотуберкулезных мероприятий среди детского населения.

Цель работы: изучение методов выявления, тяжести заболевания и факторов риска возникновения первичного и вторичного туберкулеза у детей.

Материал и методы исследования. Объектом исследования были 138 детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Критерии включения в исследование: наличие активного туберкулеза органов дыхания, верифицированного бактериологическим и/или рентгенологическим и/или гистологическим методами; возраст пациентов от 0 до 19 лет; отсутствие семейного контакта с пациентом-бактериовыделителем и случаев туберкулеза в семье; проживание в Республике Беларусь. Исследование проведено в двух группах. В первую группу включены 40 детей, у которых были выявлены первичные формы туберкулеза органов дыхания (первичный туберкулезный комплекс; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; туберкулезный плеврит). Во вторую группу включены 98 детей, у которых были выявлены вторичные формы туберкулеза органов дыхания (очаговый, инфильтративный, диссеминированный туберкулез, туберкулома).

Для исследования использовались данные о результатах иммунодиагностики туберкулеза и вакцинации БЦЖ за все годы жизни пациентов до выявления у них активного туберкулеза органов дыхания. У каждого пациента был вычислен временной интервал от момента первичного инфицирования микобактериями туберкулеза, выявляемого по вирусу туберкулиновой пробы, до момента выявления заболевания туберкулезом.

Проанализированы методы выявления туберкулеза у каждого пациента: по жалобам при обращении в лечебное учреждение, при профилактической флюорографии, с помощью иммунодиагностики туберкулеза, при бактериологическом обследовании.

Для изучения факторов, способствующих возникновению туберкулеза, выделены две категории факторов:

- медицинские: наличие сопутствующих заболеваний, способствующих возникновению туберкулеза (хронические неспецифические заболевания легких, вирусные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания центральной нервной системы, сахарный диабет, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т.п.);

- социальные: социально опасное положение ребенка (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22 июля 2009 г. № 733); ребенок нуждается в государственной защите (в соответствии с постановлением Министерства образования Республики от 28 июля 2004 г. № 47); миграция семьи из страны с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия; асоциальное поведение родителей ребенка.

У каждого пациента из анализируемой группы по данным анамнеза и медицинской документации оценивалось наличие медицинских и социальных факторов риска возникновения туберкулеза органов дыхания.

Обработка данных проводилась с использованием различных статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественные – вычисления критерия хи-квадрат. Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5 % уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст детей первой группы составил $12,1 \pm 3,7$ лет. Средний возраст детей второй группы был выше – $16,1 \pm 1,8$ лет. Различия между группами по возрасту достоверны ($t=8,648$; $p=0,000$). Это указывало на то, что первичные формы туберкулеза органов дыхания регистрировались чаще у детей раннего, дошкольного и школьного возраста, а вторичные формы туберкулеза органов дыхания чаще выявлялись в подростковом возрасте. Выявленная нами закономерность согласуется с данными литературы.

Обе сравниваемые группы были идентичны по половому составу. В первой группе было 26 мальчиков (65 %) и 14 девочек (35 %), во второй группе – 47 маль-

чиков (48 %) и 51 девочка (52 %). Различия между группами по полу недостоверны: хи-квадрат = 2,662; $p=0,103$.

Как показало наше исследование, обе группы отличались между собой по методам выявления туберкулеза органов дыхания. В группе детей с первичным туберкулезом органов дыхания лидирующее место принадлежало выявлению заболевания по жалобам при обращении в лечебное учреждение. Этим методом было выявлено заболевание у 26 пациентов или у 65 % от всех пациентов этой группы. Второе место по значимости в этой группе принадлежало иммунодиагностике туберкулеза, с ее помощью было выявлено заболевание у 8 пациентов или у 20 %. Самым менее значимым методом в этой группе была профилактическая флюорография. С ее помощью выявлен туберкулез органов дыхания только у 6 пациентов или у 15 %. Возможно, такой низкий удельный вес профилактической флюорографии в выявлении туберкулеза органов дыхания у детей этой группы обусловлен возрастом обследуемых пациентов. Ведь большинство детей этой группы были раннего, дошкольного и школьного возраста. Таким образом, у детей с первичным туберкулезом органов дыхания выявление заболевания по жалобам при обращении в лечебное учреждение имело большую значимость по сравнению со скрининговыми методами выявления туберкулеза (иммунодиагностикой и профилактической флюорографией).

В группе детей с вторичным туберкулезом органов дыхания лидирующее место среди всех используемых методов выявления заболевания принадлежало профилактической флюорографии. Этим методом было выявлено заболевание у 57 пациентов, или у 58,2 % от всех пациентов этой группы. Второе место по значимости в этой группе занимал метод выявления заболевания по жалобам при обращении в лечебное учреждение. Этим методом выявлен туберкулез у 23 пациентов или у 23,5 % от всех пациентов этой группы. На третьем месте по значимости была иммунодиагностика, с ее помощью было выявлено заболевание у 17 пациентов или у 17,3 % от всех пациентов этой группы. Самым менее значимым методом выявления заболевания в этой группе был бактериологический метод. С его помощью выявлен туберкулез органов дыхания у 1 пациента или у 1 % от всех пациентов этой группы. Это обусловлено тем, что бактериовыделение у детей отмечается, как правило, редко. Таким образом, скрининговый метод выявления заболевания (профилактическая флюорография) при вторичном туберкулезе органов дыхания у детей имел большую значимость по сравнению с выявлением заболевания по жалобам при обращении в лечебное учреждение. При сравнении полученных данных в обеих анализируемых группах с помощью вычисления критерия хи-квадрат получены достоверные различия: хи-квадрат = 25,909; $p=0,000$.

Нами изучен временной интервал от момента первичного инфицирования микобактериями туберкулеза до момента выявления заболевания туберкулезом органов дыхания у детей двух анализируемых групп. Как и следовало ожидать, у детей с первичным туберкулезом органов дыхания этот временной интервал был короче по сравнению с детьми с вторичным туберкулезом органов дыхания. Средний временной интервал у детей с первичным туберкулезом составил $3,5 \pm 2,8$ лет. Средний временной интервал у детей с вторичным туберкулезом равнялся $5,1 \pm 3,3$ лет. Различия между группами были достоверны ($t=-2,699$; $p=0,008$). Следовательно, после первичного инфицирования микобактериями туберкулеза заболевание первичной формой туберкулеза органов дыхания развивалось у детей в среднем через три с половиной года, а заболевание вторичной формой туберкулеза органов дыхания – в среднем через пять лет. Выявленная нами закономерность может быть использована для определения оптимальных сроков диспансерного наблюдения за детьми, впервые инфицированными микобактериями туберкулеза.

Проведено сравнение клинической структуры форм туберкулеза органов дыхания по наличию бактериовыделения микобактерий туберкулеза и полостей распада

у пациентов обеих групп. В первой группе бактериовыделение отмечалось у 3 пациентов, что составило 7,5 % от всех пациентов этой группы. Во второй группе бактериовыделение отмечалось чаще – у 26 пациентов, что составило 26,5 % от всех пациентов этой группы. При сравнении полученных данных выявлены достоверные различия между двумя анализируемыми группами: $\chi^2 = 5,104$; $p=0,024$. Следовательно, при вторичном туберкулезе органов дыхания у детей бактериовыделение отмечалось чаще по сравнению с детьми с первичным туберкулезом органов дыхания.

Полость распада была выявлена у одного пациента первой группы, что составило 2,5 % от всех пациентов этой группы. Во второй группе полости распада были зарегистрированы намного чаще – у 30 пациентов, что составило 30,6 % от всех пациентов этой группы. При сравнении полученных данных получены достоверные различия между двумя анализируемыми группами: $\chi^2 = 11,325$; $p=0,000$. Следовательно, при вторичном туберкулезе органов дыхания у детей полости распада отмечались значительно чаще по сравнению с детьми с первичным туберкулезом органов дыхания.

Таким образом, вторичный туберкулез органов дыхания у детей отличался большей тяжестью заболевания по сравнению с первичным туберкулезом органов дыхания, что проявлялось в большей частоте выявления бактериовыделения и полостей распада у детей с вторичным туберкулезом органов дыхания.

Проведено изучение частоты встречаемости медицинских и социальных факторов риска возникновения туберкулеза у детей анализируемых групп. Как показало наше исследование, у большинства детей обеих анализируемых групп отмечались медицинские факторы риска возникновения заболевания, то есть у них до выявления туберкулеза органов дыхания были различные сопутствующие заболевания, которые могли способствовать возникновению туберкулеза (хронические неспецифические заболевания легких, вирусные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания центральной нервной системы, сахарный диабет, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т.п.). Частота их выявления в группе детей с первичным туберкулезом органов дыхания составила 75 % (30 детей), в группе детей с вторичным туберкулезом органов дыхания – 81,6 % (80 детей). Различия между группами по данному параметру недостоверны: $\chi^2 = 0,417$; $p=0,518$. Следовательно, у детей с первичным и вторичным туберкулезом органов дыхания одинаково часто регистрировались различные медицинские факторы риска (сопутствующие заболевания).

Социальные факторы риска возникновения туберкулеза (социально опасное положение ребенка, миграция семьи из страны с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия; асоциальное поведение родителей) присутствовали у 7 детей (17,5 %) с первичным туберкулезом органов дыхания и у 26 детей (26,5 %) с вторичным туберкулезом органов дыхания. Различия между группами по данному параметру также недостоверны: $\chi^2=0,825$; $p=0,364$. Следовательно, социальные факторы риска возникновения туберкулеза встречались одинаково часто как у детей с первичным туберкулезом органов дыхания, так и у детей с вторичным туберкулезом органов дыхания.

Выводы. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Первичные формы туберкулеза органов дыхания регистрировались чаще у детей раннего, дошкольного и школьного возраста, а вторичные формы туберкулеза органов дыхания чаще выявлялись в подростковом возрасте.

2. У детей с первичным туберкулезом органов дыхания выявление заболевания по жалобам при обращении в лечебное учреждение имело большую значимость по

сравнению со скрининговыми методами выявления туберкулеза (иммунодиагностикой и профилактической флюорографией).

3. Скрининговый метод выявления заболевания (профилактическая флюорография) при вторичном туберкулезе органов дыхания у детей имел большую значимость по сравнению с выявлением заболевания по жалобам при обращении в лечебное учреждение.

4. Заболевание первичной формой туберкулеза органов дыхания развивалось у детей в среднем через три с половиной года после первичного инфицирования микобактериями туберкулеза, а заболевание вторичной формой туберкулеза органов дыхания – в среднем через пять лет. Выявленная особенность может быть использована для определения оптимальных сроков диспансерного наблюдения за детьми, впервые инфицированными микобактериями туберкулеза.

5. Вторичный туберкулез органов дыхания у детей отличался большей тяжестью заболевания по сравнению с первичным туберкулезом органов дыхания, что проявлялось в большей частоте выявления бактериовыделения и полостей распада у детей с вторичным туберкулезом.

6. Медицинские и социальные факторы риска возникновения туберкулеза встречались одинаково часто как у детей с первичным туберкулезом органов дыхания, так и у детей с вторичным туберкулезом органов дыхания.

Литература

1. Bјune, G. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. / G. Bјune [et al.] // World Health Organisation. – WHO/HTM/TB/2006.371. – 2006. – 41 p.
2. Самцов, В. С. Курс лекций по фтизиатрии : учеб. пособие для студентов 4 и 6 курсов лечеб.-профилакт. фак. мед. вузов / В. С. Самцов, И. Н. Горбач ; Витебский государственный медицинский университет. – Витебск : ВГМУ, 2001. – 142 с.

PRIMARY AND SECONDARY FORMS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Gorbach L.A.

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

Summary. The objective of this study was to research of 138 cases of pulmonary tuberculosis in children in the age of 0–19 years. The study was conducted in two groups of children. The first group included 40 children with primary forms of pulmonary tuberculosis. The second group included 98 children with secondary forms of pulmonary tuberculosis. The personified medical and social data, results of tuberculin skin test, BCG at patients are investigated. It was established that the primary tuberculosis developed in children on average three and a half years after infection with mycobacterium tuberculosis. The secondary tuberculosis developed in children on average five years after infection. Bacterial excretion and cavities were observed most frequently in children with secondary pulmonary tuberculosis in comparison with children with primary pulmonary tuberculosis.

Key words: children, primary tuberculosis, secondary tuberculosis.

Поступила 02.08.2018

РИСКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Горбач Л.А.

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

Резюме. Целью настоящего исследования стало вычисление относительных рисков туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с острыми респираторными инфекциями. Установлено, что острые респираторные инфекции встречались достаточно часто в группе детей (48,7 %) и подростков (55,8 %) с туберкулезом органов дыхания. Относительные риски заболевания туберкулезом органов дыхания у подростков с острыми респираторными инфекциями были ниже по сравнению с детьми, что, по нашему мнению, было обусловлено особенностями функционирования иммунной системы в детском и подростковом возрасте. Самый высокий относительный риск заболевания туберкулезом органов дыхания отмечался у детей с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей – 9,0 [3,203–25,286].

Ключевые слова: дети, подростки, риск, легочный туберкулез.

Введение. Согласно Глобальному докладу по туберкулезу Всемирной организации здравоохранения в 2017 году в мире 10,0 миллионов человек заболело туберкулезом, в том числе 5,8 миллионов мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1 миллион детей [1]. Уменьшение числа случаев туберкулеза в 2017 году отмечено во всех регионах мира, однако темпы снижения заболеваемости недостаточны для достижения целевых показателей стратегии Всемирной организации здравоохранения по ликвидации туберкулеза [1].

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения случаи заболевания туберкулезом встречаются во всех странах мира и у людей всех возрастных групп [1]. В 2017 году свыше 90 % случаев заболеваний зарегистрировано у взрослых лиц (в возрасте старше 15 лет), 9 % случаев туберкулеза – у людей с ВИЧ инфекцией (72 % в Африке) [1]. Около двух третей всех случаев туберкулеза отмечено в 8 странах – Индии (27 %), Китае (9 %), Индонезии (8 %), Филиппинах (6 %), Пакистане (5 %), Нигерии (4 %), Бангладеш (4 %), и Южно-Африканской Республике (3 %) [1]. Эти и еще 22 страны мира составляют перечень 30 стран с высоким бременем туберкулеза, где сконцентрировалось 87 % всех случаев туберкулеза, отмечаемых в мире [1]. Только 6 % всех случаев туберкулеза, регистрируемых в мире, приходится на Европейский (3 %) и Американский регионы (3 %) [1].

В Глобальном докладе по туберкулезу Всемирной организации здравоохранения подчеркивается, что лекарственно-устойчивый туберкулез продолжает быть ведущей проблемой мирового здравоохранения [1]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в 2017 году 558 тысяч человек заболело туберкулезом с устойчивостью к рифампицину, к наиболее эффективным противотуберкулезным лекарственным средствам первой линии, и 82 % пациентов имели мультирезистентный туберкулез [1]. В трех странах мира сосредоточена почти половина пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом: в Индии (24 %), Китае (13 %) и Российской Федерации (10 %) [1]. В целом в мире лекарственная устойчивость отмечается у 3,5 % впервые выявленных и у 18 % ранее лечившихся пациентов с туберкулезом [1]. Самый высокий удельный вес лекарственно-устойчивого туберкулеза среди ранее лечившихся пациентов (более 50 %) отмечается в странах бывшего Советского Союза. Среди всех случаев лекарственно-устойчивого туберкулеза в 8,5 % случаев отмечена широкая лекарственная устойчивость [1].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения около 1,7 миллиардов человек или 23 % всего населения в мире имеют латентную туберкулезную инфекцию и риск развития заболевания туберкулезом в течение жизни [1].

Профилактика туберкулеза среди детского и подросткового населения, как среди наиболее уязвимого контингента населения, является актуальной задачей в процессе реализации стратегии Всемирной организации здравоохранения по ликвидации туберкулеза в мире. Именно профилактика туберкулеза в детском и подростковом возрасте может в будущем значительно уменьшить бремя туберкулеза среди взрослого населения [2]. Определенное значение в решении этой задачи имеет изучение значимости отдельных факторов, способствующих возникновению туберкулеза у детей и подростков, и разработка на этой основе пациент-ориентированных мероприятий по профилактике туберкулеза среди детского и подросткового населения.

Цель работы: вычисление относительных рисков туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с острыми респираторными инфекциями на основе изучения частоты встречаемости острых респираторных инфекций у детей и подростков с туберкулезом органов дыхания,

Материал и методы исследования. Нами была сформирована база данных, включающая персонифицированные анамнестические данные о детях и подростках с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Критериями включения в исследование были: наличие туберкулеза органов дыхания, верифицированного бактериологическим методом и/или рентгенологическим методом, возраст пациента от 0 до 19 лет, отсутствие ВИЧ-инфицирования, проживание в Республике Беларусь. Анализ случаев заболеваний проводился в двух группах. Первая группа включала 117 детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте от 0 до 15 лет, вторая группа включала 317 подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в возрасте от 15 до 19 лет.

Для анализа случаев заболевания туберкулезом органов дыхания нами была разработана специальная карта, состоящая из 5 разделов: идентификационные данные (1); анамнез и клинические данные о форме заболевания и методе его выявления (2); эпидемический анамнез с указанием случаев семейного туберкулеза и случаев контакта с пациентом, больным туберкулезом, данные результатов туберкулинодиагностики и вакцинации БЦЖ до выявления заболевания туберкулезом (3); данные о сопутствующих и перенесенных заболеваниях и состояниях (4); социальный статус пациента и его семьи (5).

В процессе изучения причин заболевания туберкулезом детей и подростков нами были выделены три группы факторов:

- эпидемические – наличие тесного семейного или непостоянного контакта со взрослым пациентом, больным туберкулезом; недавний вираж туберкулиновой пробы или тубинфицирование в анамнезе, отсутствие вакцинации БЦЖ;

- медицинские – наличие заболеваний или состояний, способствующих возникновению туберкулеза (заболевания органов дыхания, заболевания пищеварительной системы, сахарный диабет, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т.п.);

- социальные – наличие критериев социально опасного положения несовершеннолетнего, а также нуждаемости в государственной защите в соответствии с постановлениями Министерства образования Республики от 28 июля 2004 г. № 47, от 14 июля 2009 г. № 48, от 25 июля 2011 г. № 117; семья беженцев, мигрантов из стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия.

После проведения анализа всех случаев возникновения заболевания у детей и подростков, мы выделили группу пациентов, у которых причиной возникновения туберкулеза органов дыхания были перенесенные острые респираторные инфекции. При этом эпидемические и социальные факторы риска туберкулеза у этих детей

и подростков отсутствовали. Мы разделили эту группу детей и подростков на две подгруппы. Первая подгруппа включала детей и подростков с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей (острый назофарингит, синусит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации). Вторая подгруппа включала детей и подростков с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей (бронхит, бронхиолит, пневмония, неуточненная острая респираторная инфекция нижних дыхательных путей). Расчет относительных рисков возникновения туберкулеза органов дыхания проводился с учетом численности каждой подгруппы.

В ходе детального изучения случаев туберкулеза у всех детей и подростков было выявлено, что у 22 детей и подростков, заболевших туберкулезом органов дыхания, отсутствовали какие-либо эпидемические, медицинские и социальные факторы риска возникновения заболевания. Эта группа детей и подростков послужила группой сравнения для вычисления относительных рисков возникновения туберкулеза у детей и подростков, перенесших острые респираторные инфекции.

Вычисление относительных рисков туберкулеза органов дыхания проводилось с использованием четырехпольной таблицы сопряженности, представленной в таблице 1:

Таблица 1 – Четырехпольная таблица сопряженности

Показатели	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A+B+C+D

В таблицу вносились следующие данные – число детей либо подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, перенесших острые респираторные инфекции верхних или нижних дыхательных путей (A), численность населения в возрасте до 15 лет либо в возрасте 15–19 лет по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь без учета числа лиц с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания (B, D), число детей либо подростков, у которых не было обнаружено каких-либо факторов риска возникновения туберкулеза (C).

Значение относительного риска высчитывалось по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C+D)}{C \cdot (A+B)}$$

где A, B, C, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности.

Далее нами определялись значения границ доверительного интервала – 95 % по следующим формулам:

формула расчета верхней границы:

$$e^{\ln(RR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

формула расчета нижней границы доверительного интервала:

$$e^{\ln(RR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

Значения относительного риска и границ доверительного интервала сравнивались с единицей. Если относительный риск имел значение выше 1, то делался вывод о том,

что исследуемый фактор (наличие острой респираторной инфекции) повышает частоту возникновения туберкулеза органов дыхания. Проводилась также оценка значений верхней и нижней границ 95 % доверительного интервала. Если оба значения – и нижней, и верхней границы – находились по одну сторону от 1, то есть доверительный интервал не включал 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между анализируемым фактором и возникновением туберкулеза органов дыхания с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95 % доверительного интервала была меньше 1, а верхняя – больше, то делался вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на возникновение туберкулеза органов дыхания, независимо от величины показателя относительного риска ($p > 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Как показало наше исследование, острые респираторные инфекции встречались достаточно часто как в группе детей с туберкулезом органов дыхания, так и в группе подростков с туберкулезом органов дыхания. При этом острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей отмечались чаще по сравнению с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей. Данная закономерность наблюдалась в обеих анализируемых группах.

В группе детей с туберкулезом органов дыхания у 57 (48,7 %) человек отмечались острые респираторные инфекции. Из этого числа у 36 детей (30,8 %) были зарегистрированы острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, у 21 ребенка (17,9 %) – острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей.

В группе подростков с туберкулезом органов дыхания больше половины пациентов перенесли острые респираторные инфекции. Они были зарегистрированы у 177 (55,8 %) подростков. Из общего числа переболевших острыми респираторными инфекциями у 113 подростков (35,6 %) были острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, у 64 подростков (20,2 %) – острые респираторные инфекции нижних дыхательных путей.

При расчетах с использованием четырехпольной таблицы сопряженности нами были получены достоверные относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с острыми респираторными инфекциями.

Самый высокий относительный риск заболевания туберкулезом органов дыхания отмечался у детей с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. Он составил 9,0 [3,203–25,286]. Относительный риск заболевания туберкулезом органов дыхания у детей с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей был ниже и составил 5,250 [1,802–15,295].

Относительные риски заболевания туберкулезом органов дыхания у подростков с острыми респираторными инфекциями были ниже по сравнению с детьми, что, по нашему мнению, было обусловлено особенностями функционирования иммунной системы в детском и подростковом возрасте. Относительный риск заболевания туберкулезом органов дыхания у подростков с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей составил 6,278 [3,817–10,323]. Относительный риск заболевания туберкулезом органов дыхания у подростков с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей был ниже и составил 3,556 [2,108–5,998].

Полученные нами результаты расчетов относительных рисков туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с острыми респираторными инфекциями представлены на рисунке 1.

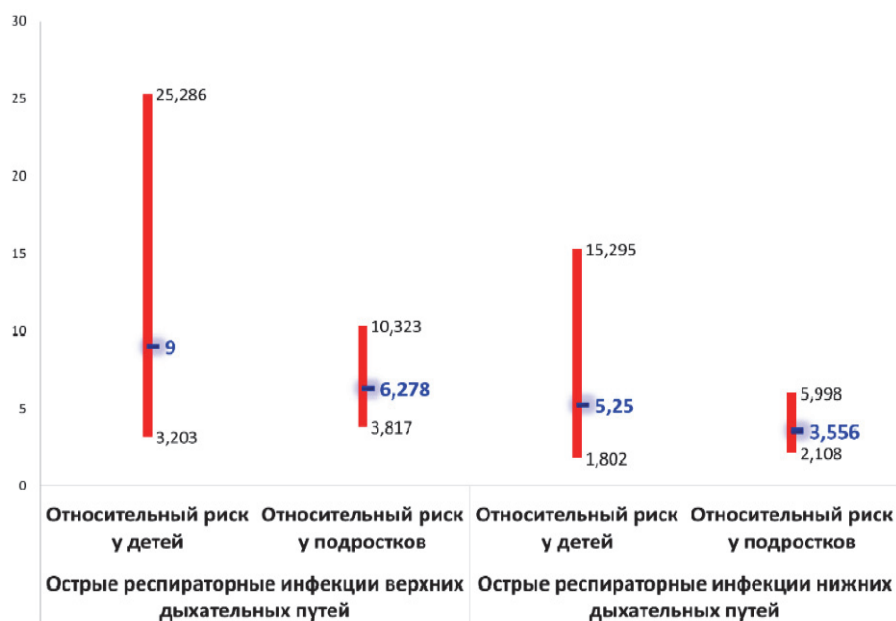


Рисунок 1 – Относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростком с острыми респираторными инфекциями

Полученные нами результаты могут быть использованы при проведении мероприятий по профилактике туберкулеза среди детей и подростков.

Выводы. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Острые респираторные инфекции встречались достаточно часто как в группе детей с туберкулезом органов дыхания (48,7 %), так и в группе подростков с туберкулезом органов дыхания (55,8 %).

2. Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (30,8 % и 35,6 %) отмечались чаще по сравнению с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей (17,9 % и 20,2 %) в обеих анализируемых группах.

3. Относительные риски заболевания туберкулезом органов дыхания у подростков с острыми респираторными инфекциями были ниже по сравнению с детьми, что, по нашему мнению, было обусловлено особенностями функционирования иммунной системы в детском и подростковом возрасте.

4. Самый высокий относительный риск заболевания туберкулезом органов дыхания отмечался у детей с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей – 9,0 [3,203– 25,286].

5. Самый низкий относительный риск заболевания туберкулезом органов дыхания отмечался у подростков с острыми респираторными инфекциями нижних дыхательных путей – 3,556 [2,108– 5,998].

6. Полученные нами результаты могут быть использованы при проведении мероприятий по профилактике туберкулеза среди детей и подростков.

Литература

1. Global Tuberculosis Report 2018 / World Health Organisation. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva: World Health Organization; 2018. – 265 p.
2. Самцов, В. С. Курс лекций по фтизиатрии : учеб. пособие для студентов 4 и 6 курсов лечеб.-профилакт. фак. мед. вузов / В. С. Самцов, И. Н. Горбач ; Витебский государственный медицинский университет. – Витебск: ВГМУ, 2001. – 142 с.

RISKS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RESPIRATORY INFECTIONS

Gorbach L.A.

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

Summary. The aim of this study was to calculate the relative risks of pulmonary tuberculosis for children and adolescents with respiratory infections. The database has been created where all cases of pulmonary tuberculosis among children (117) and adolescents (317) living in Belarus. The official census data of the National Statistical Committee of the Republic of Belarus for the population of children and adolescents inhabiting the Republic of Belarus in general were used for calculating relative risk of pulmonary tuberculosis. The general formula for the relative risk, using a 2x2 table, has been applied. Relative risks of pulmonary tuberculosis in children and adolescents with respiratory infections have differed. The study has shown that the relative risk of pulmonary tuberculosis has been higher in children with upper respiratory tract infections – 9 (CI = 3.203 – 25.286). The results of this research can be used in the prophylaxis of tuberculosis in children and adolescents.

Key words: children, adolescents, risk, pulmonary tuberculosis.

Поступила 02.08.2018

ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ

Горячко А.Н.

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

Резюме. Обследовано 40 доношенных младенцев с врожденной пневмонией и 50 здоровых доношенных новорожденных. По результатам отношения шансов определены пренатальные и постнатальные факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных. Наиболее значимыми являлись дыхательные нарушения у новорожденных в первые сутки жизни (ОШ=50,48), воспалительные изменения в плаценте (ОШ=18,59) и инфекция мочевыводящих путей (ОШ=10,39) у матерей. Диагностическая значимость выявленных факторов позволяет использовать их в качестве вспомогательных диагностических критериев врожденной пневмонии у доношенных новорожденных.

Ключевые слова: факторы риска, доношенные новорожденные, врожденная пневмония.

Введение. В 2016 году рождаемость в Республике Беларусь составила 12,4‰, смертность 12,6‰. Учитывая сохраняющийся отрицательный естественный прирост населения, одними из приоритетных направлений в деятельности системы здравоохранения является государственная поддержка материнства и детства [1].

Врожденная пневмония – острое инфекционное заболевание с преимущественным поражением респираторных отделов легких и накоплением воспалительного экссудата внутри альвеол, выявляемым при объективном и рентгенологическом обследовании, как правило, в первые 72 ч жизни [2].

По данным официальной статистики, в Российской Федерации за 2015 г. врожденная пневмония диагностирована у 0,98 % недоношенных новорожденных с массой тела при рождении 1000 г и более и у 20,77 % новорожденных от 500 до 999 г. Летальность от врожденной пневмонии доношенных новорожденных составила 1,66 %, недоношенных детей, родившихся с массой тела 1000 г и более, – 2,3 %, детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, – 11,8 % [2].

Работа выполняется в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Цель работы: определить диагностическую значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных, по результатам оценки отношения шансов.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 90 доношенных новорожденных, находившихся в педиатрическом отделении для новорожденных детей и родильном физиологическом отделении РНПЦ «Мать и дитя» с 2014 по 2018 годы. Критерии постановки диагноза врожденная пневмония: клинико-лабораторные данные и рентгенологическая верификация воспаления легких в первые 72 часа жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития.

Во всех случаях после родов проводилось макроскопическое исследование плаценты. В дальнейшем плацента направлялась в «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска для гистологического исследования.

В ходе исследования все новорожденные были разделены на две группы.

В исследуемую группу вошло 40 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией со сроком гестации $38,7 \pm 1,38$ недель, массой тела $3299,2 \pm 256,4$ г, длиной тела $51,4 \pm 1,83$ см.

Контрольную группу составили 50 здоровых доношенных новорожденных со сроком гестации $39,3 \pm 1,75$ недель, массой тела $3426,7 \pm 279,7$ г и длиной тела $51,9 \pm 1,47$ см.

Анализ антропометрических данных новорожденных исследуемой и группы контроля не выявил достоверных различий.

Средний возраст 40 матерей новорожденных исследуемой группы составил $29,5 \pm 5,12$ лет и по сравнению с возрастом 50 матерей контрольной группы ($29,1 \pm 4,37$) не имел различий.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Оценивали достоверность различий показателей между группами с установлением критерия Стьюдента в случаях, когда данные исследования подчинялись закону нормального распределения Гаусса. Для определения статистически значимых качественных различий применялся Хи-квадрат (χ^2) или критерий Фишера (F). При статистически значимых показателях ($p < 0,05$) проводился расчет отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (95 % ДИ).

Результаты исследования и обсуждение. При оценке анамнеза матерей новорожденных исследуемой группы выявлено, что доля женщин с неразвивающейся беременностью – ОШ = 12,25 (8,59 – 17,46), самопроизвольным выкидышем – ОШ = 10,39 (7,17 – 15,07), пиелонефритом – ОШ = 6,97 (4,71–10,30) и гипотиреозом – ОШ = 6,00 (3,98 – 9,04) была больше в сопоставлении с данными контрольной группы (таблица 1).

Таблица 1 – Исходы предыдущих беременностей и экстрагенитальная патология матерей новорожденных обследованных групп, абс. (%)

Факторы	Группа		Статистическая значимость различий	ОШ (95 % ДИ)
	исследуемая, n=40	контроля, n=50		
Неразвивающаяся беременность	8 (20,0)	1 (2,0)	F=0,09, p=0,006	ОШ=12,25 (8,59–17,46)
Самопроизвольный выкидыш	7 (17,5)	1 (2,0)	F=0,07, p=0,013	ОШ=10,39 (7,17–15,07)
Пиелонефрит	9 (22,5)	2 (4,0)	F=0,08, p=0,009	ОШ=6,97 (4,71–10,30)
Гипотиреоз	8 (20,0)	2 (4,0)	F=0,06, p=0,019	ОШ=6,00 (3,98–9,04)

Среди осложнений беременности у матерей новорожденных исследуемой группы, по сравнению с матерями контрольной группы, значительно чаще наблюдалась угроза прерывания беременности ОШ=12,01 (6,90–20,89), хроническая внутриматочная гипоксия плода ОШ=10,39 (7,17–15,07), пиелонефрит ОШ=10,39 (7,17–15,07), кольпит ОШ=8,86 (4,78–16,40), анемия ОШ=6,00 (3,98–9,04), острая респираторная инфекция ОШ=4,03 (2,40–6,76), хроническая фетоплацентарная недостаточность ОШ=3,92 (2,50–6,14) (таблица 2).

В исследуемой группе 37 (92,5 %) новорожденных, а в группе контроля 48 (96,0 %) родились путем естественного родоразрешения, показатель не имел достоверных различий.

Таблица 2 – Факторы, осложнившие течение беременности у матерей новорожденных обследованных групп, абс. (%)

Факторы	Группа		Статистическая значимость различий	ОШ (95 % ДИ)
	исследуемая, n=40	контроля, n=50		
Угроза прерывания беременности	29 (72,5)	9 (17,6)	$\chi^2=27,06$, p<0,001	ОШ=12,01 (6,90–20,89)
Хроническая внутриматочная гипоксия плода	7 (17,5)	1 (2,0)	F=0,07, p=0,013	ОШ=10,39 (7,17–15,07)
Пиелонефрит	7 (17,5)	1 (2,0)	F=0,07, p=0,013	ОШ=10,39 (7,17–15,07)
Кольпит	43 (55,8)	21 (28)	$\chi^2=21,78$, p<0,001	ОШ=8,86 (4,78–16,40)
Анемия	8 (20,0)	2 (4,0)	F=0,06, p=0,019	ОШ=6,00 (3,98–9,04)
Острая респираторная инфекция	27 (67,5)	17 (34,0)	$\chi^2=9,98$, p=0,002	ОШ=4,03 (2,40–6,76)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	8 (20,0)	3 (6,0)	F=0,05, p=0,045	ОШ=3,92 (2,50–6,14)

У 27,5 % матерей новорожденных исследуемой группы, по сравнению с 2 % контрольной группы, выявлены воспалительные изменения в плаценте ОШ=18,59 (13,29–25,98). В структуре воспалительных изменений 10 (25 %) были серозными (F=0,12, p=0,001, ОШ=16,33 (11,64–22,90)) (таблица 3).

Таблица 3 – Морфологические изменения в плаценте у матерей новорожденных обследованных групп, абс. (%)

Плацента	Группа		Статистическая значимость различий	ОШ (95 % ДИ)
	исследуемая, n=40	контроля, n=50		
Плацента без особенностей	17 (42,5)	37 (74,0)	–	–
Изменения не воспалительного характера	12 (30,0)	12 (24,0)	–	–
Изменения воспалительного характера (серозные и гнойно-некротические)	11 (27,5)	1 (2,0)	F=0,14, p<0,001	ОШ=18,59 (13,29–25,98)

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 [3, 4].

При рождении состояние 38 (95 %) новорожденных исследуемой группы и 50 (100 %) младенцев контрольной группой оценено в 8–10 баллов по шкале Апгар. Однако из них в течение первых 24 часов жизни у 29 (72,5 %) младенцев исследуемой группы развивалась дыхательная недостаточность 1–2 степени, что значительно чаще по сравнению с 2 (4 %) новорожденными контрольной группы (F=0,51, p<0,001, ОШ=63,27 (36,82–108,63). Умеренная асфиксия при рождении отмечалась у 2 (5,0 %) новорожденных исследуемой группы, с быстрым нарастанием тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких с первых часов жизни. Длительность пребывания на искусственной вентиляции легких у этих детей в среднем составила $3,5 \pm 0,08$ суток.

Полученные данные совпадают с клиническими рекомендациями Российского общества неонатологов, использующих в качестве вспомогательных критериев диагностики врожденной пневмонии такие факторы как наличие острой инфекции у матери или обострение хронической, воспалительные изменения в плаценте, дыхательные нарушения у новорожденного, особенно требующие респираторной поддержки [2].

Выводы.

1. По исходам предыдущих беременностей матерей, факторами, ассоциированными с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных, явились: неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш и пиелонефрит; осложнениями беременности – угроза её прерывания, хроническая внутриматочная гипоксия плода, наличие острой или обострение хронической инфекции мочевыводящих путей.

2. В постнатальном периоде наиболее значимыми факторами, ассоциированными с развитием врожденной пневмонии у доношенных новорожденных, являлись: воспалительные изменения в плаценте и развитие дыхательной недостаточности в первые сутки жизни.

Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2016 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2017. – 277 с.
2. 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.
3. Володин, Н.Н. Детские болезни. Т. 1. Неонатология / [под ред. Н. Н. Володиной, 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.

THE SIGNIFICANCE OF THE FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL PNEUMONIA IN TERM NEWBORNS, ACCORDING TO THE ANALYSIS OF ODDS RATIOS

Harachka A.N.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. 40 full-term infants with congenital pneumonia and 50 healthy full-term newborns were examined. Prenatal and postnatal factors associated with the development of congenital pneumonia in full-term infants were determined according to the results of the relative chance. Respiratory disorders in newborns in the first day of life (OR=50,48), inflammatory changes in the placenta (OR=18,59) and urinary tract infection (OR=10,39) in their mothers were the most significant. The diagnostic significance of the identified factors allows to use them as auxiliary diagnostic criteria of congenital pneumonia in full-term infants.

Key words: risk factors, full-term newborns, congenital pneumonia.

Поступила 19.07.2018

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Горячко А.Н., Сукало А.В.

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

Резюме. Проведен микробиологический анализ 497 изолятов, полученных из различных локусов у 100 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией. На протяжении неонатального периода в структуре микробиоты преобладала грамположительная микрофлора: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus spp.* Грамотрицательная флора была представлена грамотрицательной палочкой, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам установлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна к ванкомицину, а грамотрицательная – к колистату.

Ключевые слова: микрофлора, чувствительность, новорожденные, врожденная пневмония.

Введение. В последние 10 лет достигнуты значительные успехи в лечении и выхаживании недоношенных новорожденных. Применение методов пренатальной профилактики, первичной реанимации, искусственной вентиляции легких, сурфактантной терапии и кювезного выхаживания позволило снизить показатель младенческой смертности в 2 раза [1]. Однако вместе с необходимостью длительного стационарного лечения обострилась проблема обсеменения новорожденных госпитальными штаммами. Сложность лечения обусловлена формированием и быстрым распространением штаммов микроорганизмов, полирезистентных к антибиотикам. К таким возбудителям относят метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*, устойчивые к метициллину, а также бета-лактамам антибиотикам. Серьезную проблему представляют тяжелые инфекции, обусловленные *Enterococcus spp.*, устойчивые к ванкомицину. Микроорганизмы, обладающие способностью длительно сохраняться на поверхностях объектов внешней среды, в том

числе деталей медицинской техники, проникают через естественные защитные барьеры организма и формируют очаги инфекции. Рост резистентности микроорганизмов ухудшает прогноз заболевания, увеличивает длительность пребывания в стационаре и стоимость лечения [2, 3, 4].

Анализ видового состава госпитальных штаммов микроорганизмов и механизмов их антибиотикорезистентности позволяет своевременно назначить адекватную антибиотикотерапию.

Работа выполняется в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Цель работы: провести микробиологический мониторинг и определить чувствительность к антибактериальной терапии недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Проведен микробиологический анализ 497 изолятов, полученных из различных локусов у 100 недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией. Критерии постановки диагноза врожденной пневмонии: клинико-лабораторные данные и рентгенологическая верификация воспаления легких в первые 72 ч жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний.

С 2016 по 2018 г. в педиатрическое отделение для недоношенных новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» на лечение и выхаживание поступали дети из 19 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации различных учреждений здравоохранения Беларуси.

Для микробиологического мониторинга выполнялись посевы из зева, носа, глаза, наружного слухового прохода, пупочной области, пупочного кольца, интубационной трубки, крови, кала, мочи. Степень бактериального обсеменения выражалась в количестве колониеобразующих единиц на 1 стандартном тампоне или в 1 мл биожидкости при выявлении более 1000 микробных клеток.

Микробиологический материал проанализирован в зависимости от срока проведения исследования: при рождении, в ранний и поздний неонатальный период.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. При условиях нормального распределения значения представляли, как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего арифметического.

Результаты исследования и обсуждение. Недоношенные дети родились в сроке гестации $32,3 \pm 0,34$ недель, массой тела $1736,5 \pm 60,53$ г, длиной тела $41,75 \pm 0,53$ см, окружностью головы $29,9 \pm 0,32$ см, окружностью груди $27,3 \pm 0,37$ см. Число младенцев, родившихся в сроке гестации 24–31 неделя, – 46 (46,0 %), в сроке гестации 32–37 недель – 54 (54,0 %).

Основным клиническим диагнозом у всех новорожденных обследованной группы была врожденная пневмония. Вторым распространенным диагнозом у 33 % недоношенных младенцев была внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения. Осложнением основного клинического диагноза в 87 % стала дыхательная недостаточность II–III степени, в 49 % случаев – синдром эндогенной интоксикации. Длительность стационарного лечения в среднем составила $43,3 \pm 2,29$ суток, из них в отделении анестезиологии и реанимации – $21,6 \pm 4,78$ койко-дня.

На протяжении всего неонатального периода при изучении частоты обнаружения микроорганизмов, из клинического материала положительные высевы получены у 89 (89,0 %) обследованных детей, отсутствие роста отмечено в 11 % случаев. Грамположительная микрофлора была у 82 недоношенных новорожденных, у 32 высевалась грамотрицательная микрофлора, из них 25 имели смешанную флору. В 3 случаях высевалась грибковая флора.

При изучении частоты обнаружения микроорганизмов из различных локусов при рождении установлено, что положительные результаты наблюдались у 19 (19,0 %)

младенцев, число высево – 25. В ранний неонатальный период у 38 (38,0 %) детей зарегистрировано 57 положительных высево, в поздний неонатальный период положительные результаты микробиологического исследования отмечены у 62 (62,0 %) детей, число высево – 135; всего – 217 высево.

При проведении структурного анализа 217 (100 %) положительных высево микробиологического исследования у недоношенных младенцев в динамике неонатального периода установлено, что при рождении преобладала грамположительная микрофлора, которая выявлена в 20 (9,2 %) случаях из 25 (11,5 %) положительных высево: *Staphylococcus epidermidis* – 11, *Streptococcus spp.* – 4, *Staphylococcus haemolyticus* – 2, *Staphylococcus aureus* – 1, *Enterococcus spp.* – 1, грамположительные кокки – 1. Грамотрицательная флора наблюдалась в 5 (2,3 %) случаях: *Escherichia coli* – 3, *Pseudomonas putida* – 1, грамотрицательная палочка – 1. В ранний неонатальный период из 57 (26,3 %) высево грамположительная флора наблюдалась в 41 (18,9 %) случае: *Staphylococcus epidermidis* – 16, *Staphylococcus haemolyticus* – 13, *Streptococcus spp.* – 9, *Enterococcus spp.* – 2, грамположительные кокки – 1. Грамотрицательная микрофлора выделена в 16 (7,4 %) случаях; она была представлена: грамотрицательной палочкой – в 13, *Escherichia coli* – в 2, *Klebsiella pneumoniae* – в 1 случае. В поздний неонатальный период преобладала грамположительная микрофлора, которая установлена в 101 случае (46,5 %) из 135 (62,2 %). Выделенная флора представлена *Staphylococcus epidermidis* – 56, *Streptococcus spp.* – 23, *Staphylococcus haemolyticus* – 16, *Enterococcus spp.* – 4, *Staphylococcus aureus* – 1, грамположительные кокки – 1. Грамотрицательная флора определена в 31 (14,3 %) случае: грамотрицательная палочка – 14, *Acinetobacter spp.* – 10, *Pseudomonas aeruginosa* – 3, *Escherichia coli* – 2, *Pseudomonas putida* – 1, *Klebsiella pneumoniae* – 1. В 3 (1,4 %) случаях высевалась грибковая флора рода *Candida* (таблица 1).

Таблица 1 – Структурный анализ положительного микробиологического исследования у недоношенных новорожденных в неонатальный период, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования			
	при рождении, n=25	ранний неонатальный период, n=57	поздний неонатальный период, n=135	неонатальный период, n=217
Грамположительная микрофлора				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11 (44,0)	16 (28,1)	56 (41,5)	83 (38,2)
<i>Streptococcus spp</i>	4 (16,0)	9 (15,8)	23 (17,0)	36 (16,6)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 (8,0)	13 (22,8)	16 (11,9)	31 (14,3)
<i>Enterococcus spp</i>	1 (4,0)	2 (3,5)	4 (3,0)	7 (3,2)
Грамположительные кокки	1 (4,0)	1 (1,8)	1 (0,7)	3 (1,4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (0,9)
Грамотрицательная микрофлора				
Грамотрицательная палочка	1 (4,0)	13 (22,8)	14 (10,4)	28 (12,9)
<i>Acinetobacter spp.</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (7,4)	10 (4,6)
<i>Escherichia coli</i>	3 (12,0)	2 (3,5)	2 (1,5)	7 (3,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)	3 (1,4)
<i>Pseudomonas putida</i>	1 (4,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (0,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0,0)	1 (1,8)	1 (0,7)	2 (0,9)
Грибковая микрофлора				
<i>Candida</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)	3 (1,4)

Оценивая частоту выделения микроорганизмов у новорожденных из нестерильных локусов выявлено, что наиболее часто такими локусами были слизистая оболочка зева (55,8 %) и носа (11,5 %). Материал стерильных локусов наиболее часто высевался из интубационной трубки – 6,5 % (таблица 2).

При анализе чувствительности грамположительной микрофлоры к антибиотикам у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода выявлена ее наибольшая чувствительность к ванкомицину (52,5 %), амикацину (20,4 %) и левофлоксацину (13,6 %) (таблица 3).

При анализе чувствительности грамотрицательной микрофлоры к антибиотикам выявлена их наибольшая чувствительность к колистату (колистину) (75,0 %), левофлоксацину (42,3 %) и амикацину (21,2 %) (таблица 4).

Таблица 2 – Структура положительных высевок из различных локусов биологического материала в неонатальный период, абс. (%)

Локус	Срок исследования			
	при рождении, n=25	ранний неонатальный период, n=57	поздний неонатальный период, n=135	неонатальный период, n=217
Слизистая оболочка зева	8 (32,0)	31 (54,4)	82 (60,7)	121 (55,8)
Слизистая оболочка носа	4 (16,0)	6 (10,5)	15 (11,1)	25 (11,5)
Интубационная трубка	3 (12,0)	4 (7,0)	7 (5,2)	14 (6,5)
Пупочное кольцо	–	9 (15,8)	4 (3,0)	13 (6,0)
Слизистая оболочка глаза	6 (24,0)	1 (1,8)	5 (3,7)	12 (5,5)
Кал	–	3 (5,3)	7 (5,2)	10 (4,6)
Наружный слуховой проход	1 (4,0)	2 (3,5)	6 (4,4)	9 (4,1)
Кровь	2 (8,0)	1 (1,8)	6 (4,4)	9 (4,1)
Моча	1 (4,0)	–	3 (2,2)	4 (1,8)

Таблица 3 – Чувствительность грамположительной микрофлоры к антибиотикам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=20	ранний неонатальный период, n=41	поздний неонатальный период, n=101	неонатальный период, n=162
Ванкомицин	12 (60,0)	24 (58,5)	49 (48,5)	85 (52,5)
Амикацин	5 (25,0)	10 (24,4)	18 (17,8)	33 (20,4)
Левофлоксацин	5 (25,0)	5 (12,2)	12 (11,9)	22 (13,6)
Клиндамицин	3 (15,0)	2 (4,9)	9 (8,9)	14 (8,6)
Азитромицин	3 (15,0)	1 (2,4)	9 (8,9)	13 (8,0)
Имипенем	5 (25,0)	2 (4,9)	6 (5,9)	13 (8,0)
Ципрофлоксацин	3 (15,0)	1 (2,4)	9 (8,9)	13 (8,0)
Амоксиклав	4 (20,0)	2 (4,9)	2 (2,0)	8 (4,9)
Меропенем	4 (20,0)	2 (4,9)	2 (2,0)	8 (4,9)
Цефтриаксон	3 (15,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	5 (3,1)

Таблица 4 – Чувствительность грамотрицательной микрофлоры к антибиотикам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=5	ранний неонатальный период, n=16	поздний неонатальный период, n=31	неонатальный период, n=52
Колистат	3 (60,0)	11 (68,8)	25 (80,6)	39 (75,0)
Левифлоксацин	2 (40,0)	7 (43,8)	13 (41,9)	22 (42,3)
Амикацин	2 (40,0)	2 (12,5)	7 (22,6)	11 (21,2)
Меропенем	1 (20,0)	3 (18,8)	6 (19,4)	10 (19,2)
Имипенем	1 (20,0)	1 (6,3)	6 (19,4)	8 (15,4)
Ципрофлоксацин	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (9,7)	3 (5,8)
Линезолид	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (3,8)

Выводы.

1. При анализе результатов микробиологического исследования у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией установлено, что на протяжении неонатального периода в структуре микробиоты преобладала грамположительная микрофлора.

2. На протяжении неонатального периода наиболее частые нестерильные высевы получали из слизистой оболочки зева, стерильные – из интубационной трубки.

3. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам у недоношенных младенцев с врожденной пневмонией в течение неонатального периода выявлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна к ванкомицину, грамотрицательная – к колистату.

Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2016 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2017. – 277 с.
2. Банкалари, Э. Легкие новорожденных / Э. Банкалари; под ред. Р. Полина; пер. с англ.; под ред. Д. Ю. Овсяникова. – М.: Логосфера, 2015. – 672 с.
3. Гнедько, Т.В. Микробиологический мониторинг и эпидемиологический анализ микрофлоры у новорожденных детей / Т. В. Гнедько, С. А. Берестень, И. И. Паюк // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2012. – С. 135–141.
4. Кушнарера, М.В. Комплексное лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей / М. В. Кушнарера [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 92–99.

MICROBIOLOGICAL MONITORING AND DEFINITION OF SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL THERAPY IN PREMATURE NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA

Harachka A.N., Sukalo A.V.

Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus

Summary. The microbiological analysis of 497 isolates obtained from various loci in 100 premature infants with congenital pneumonia was carried out. Such gram-positive microflora as *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Enterococcus spp* prevailed in the structure of microbiota during the neonatal period. Gram-negative flora was represented by gram-negative stick, *Acinetobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. The gram-positive flora were most sensitive to vancomycin, gram-negative – to colistate in the analysis of the sensitivity of microflora to antibiotics.

Key words: microflora, sensitivity, newborns, congenital pneumonia.

Поступила 19.07.2018

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Горячко А.Н., Сукало А.В.

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

Резюме. Проведен микробиологический анализ 243 изолятов, полученных из различных локусов у 50 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией. На протяжении неонатального периода в структуре микробиологических посевов преобладала грамположительная микрофлора: *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*. Грамотрицательная флора была представлена грамотрицательной палочкой, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам установлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна к ванкомицину, а грамотрицательная – к колистату.

Ключевые слова: новорожденные, врожденная пневмония, микрофлора, чувствительность.

Введение. Всемирная организация здравоохранения в январе 2018 года опубликовала данные эпиднадзора об устойчивости к противомикробным препаратам, которые свидетельствуют о высоком уровне устойчивости к антибиотикам ряда серьезных бактериальных инфекций. Согласно данным новой Глобальной системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам, около 500000 человек с подозрением на бактериальную инфекцию в 22 странах как с высоким, так и с низким уровнем доходов, столкнулись с устойчивостью к антибиотикам. Самые распространенные резистентные бактерии – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*.

Среди пациентов с подозрением на инфекцию устойчивость к одному из наиболее широко используемых антибиотиков в разных странах колеблется в очень широком диапазоне: от нуля до 82 %. Устойчивость к пенициллину – препарату, который в течение десятилетий использовался по всему миру для лечения пневмонии – среди стран, включенных в доклад, варьирует от нуля до 51 %. Распространенность устойчивости к ципрофлоксацину – составляет от 8 % до 65 % [1].

В структуре общей заболеваемости в Республике Беларусь на период с 2007 по 2016 год, болезни органов дыхания занимали лидирующее положение (60,1–66,1 %). Ежегодно пневмонией болели от 15000 до 24000 детей и подростков. Среди заболевших 48,4 % составили дети до 4 лет. Из числа умерших от пневмонии – 63,3 % были дети первого года жизни [2].

Колонизация новорожденных младенцев микроорганизмами является естественным физиологическим процессом, в результате которого формируется нормальная микрофлора и происходит становление защитных свойств организма. При определенных условиях возможна транслокация микроорганизмов через естественные защитные барьеры с формированием очагов инфекции.

Этиологическая и нозологическая структура инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных в родовспомогательных учреждениях имеет особенности. Изучение лишь этиологической структуры инфекционных заболеваний не дает полноценной картины для определения видового и штаммового разнообразия госпитальных микроорганизмов. Главной задачей микробиологического мониторинга является обнаружение предвестников возможных массовых клинических случаев инфекции. К таким предвестникам относятся: монотонность штаммового состава микрофлоры, колонизирующей слизистые желудочно-кишечного тракта новорожденных; увеличение частоты колонизации детей госпитальными вариантами условно-патогенных микроорганизмов; учащение случаев инфекции, вызванных какой-либо одной группой

микроорганизмов. В задачу микробиологического мониторинга входит также выявление новых вариантов госпитальных штаммов и наблюдение за их изменчивостью [3,4,5].

Работа выполняется в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Цель работы: провести микробиологический мониторинг и определить чувствительность микрофлоры к антибактериальной терапии у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Проведен микробиологический анализ 243 изолятов, полученных из различных локусов у 50 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией. Критерии постановки диагноза врожденной пневмонии: клинико-лабораторные данные и рентгенологическая верификация воспаления легких в первые 72 ч жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний. Дети поступали на лечение и выхаживание в педиатрическое отделение для новорожденных РНПЦ «Мать и дитя» из роддомов и отделений анестезиологии и реанимации 6 минских, 4 областных и районных учреждений здравоохранения Республики Беларусь с 2017 по 2018 годы.

Для микробиологического мониторинга выполнялись посевы из зева, носа, глаза, наружного слухового прохода, пупочной области, пупочного кольца, интубационной трубки, крови, кала, мочи. Степень бактериального обсеменения выражалась в количестве колониеобразующих единиц на 1 стандартном тампоне или в 1 мл биожидкости при выявлении более 1000 микробных клеток.

Микробиологический материал проанализирован в зависимости от срока проведения исследования: при рождении, в ранний и поздний неонатальный период.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. При условиях нормального распределения значения представляли, как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего арифметического.

Результаты исследования и обсуждение. Доношенные дети родились в сроке гестации $38,6 \pm 1,34$ недель, массой тела $3299,2 \pm 67,3$ г, длиной тела $51,6 \pm 0,85$ см, окружностью головы $34,3 \pm 0,45$ см, окружностью груди $33,2 \pm 0,39$ см.

Основным клиническим диагнозом у 50 (100 %) новорожденных обследованной группы была врожденная пневмония. Вторым диагнозом у 19 (38,0 %) доношенных младенцев – внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения. Осложнением основного клинического диагноза у 42 (84,0 %) детей стала дыхательная недостаточность I–II степени. Умеренная асфиксия при рождении отмечалась у 3 (6,0 %) новорожденных, с развитием тяжелой дыхательной недостаточности III степени и проведением искусственной вентиляции легких.

На протяжении всего неонатального периода, при изучении частоты обнаружения микроорганизмов из клинического материала, положительные высевы получены у 44 обследованных детей, отсутствие роста отмечено в 6 случаях. Грамположительная микрофлора была у 42 доношенных новорожденных, у 9 высевалась грамотрицательная микрофлора, из них 7 имели смешанную флору.

При изучении частоты обнаружения микроорганизмов из различных локусов при рождении установлено, что положительные результаты наблюдались у 18 (36,0 %) младенцев, число высевок – 22. В ранний неонатальный период у 36 (72,0 %) детей зарегистрировано 50 положительных высевок, в поздний неонатальный период положительные результаты микробиологического исследования отмечены у 10 (20,0 %) детей, число высевок – 16; всего – 88 высевок.

При проведении структурного анализа 88 (100 %) положительных высевок микробиологического исследования у доношенных новорожденных в динамике неонатального периода установлено, что при рождении преобладала грамположительная микрофлора, которая выявлена в 18 (20,5 %) случаях из 22 (25,0 %) положительных высевок:

Streptococcus spp. – 10, *Staphylococcus epidermidis* – 6, *Staphylococcus haemolyticus* – 2. Грамотрицательная флора наблюдалась в 4 (4,5 %) случаях: грамотрицательная палочка – 3, *Escherichia coli* – 1. В ранний неонатальный период из 50 (56,8 %) высевограмм положительная флора наблюдалась в 46 (52,3 %) случаях: *Staphylococcus haemolyticus* – 19, *Staphylococcus epidermidis* – 14, *Streptococcus spp.* – 8, *Staphylococcus aureus* – 2, *Enterococcus spp.* – 2, грамположительные кокки – 1. Грамотрицательная микрофлора выделена в 4 (4,5 %) случаях: она была представлена грамотрицательной палочкой – в 3, *Escherichia coli* – в 1 случае. В поздний неонатальный период преобладала грамположительная микрофлора, которая установлена в 14 случаях (15,9 %) из 16 (18,2 %). Выделенная флора представлена *Streptococcus spp.* – 6, *Staphylococcus haemolyticus* – 4, *Staphylococcus epidermidis* – 3, *Staphylococcus aureus* – 1. Грамотрицательная флора определена в 2 (2,3 %) случаях: *Escherichia coli* – 1, *Klebsiella pneumoniae* – 1 (таблица 1).

Таблица 1 – Структурный анализ положительного микробиологического исследования у доношенных новорожденных в неонатальный период, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования			
	при рождении, n=22	ранний неонатальный период, n=50	поздний неонатальный период, n=16	неонатальный период, n=88
Грамположительная микрофлора				
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 (9,1)	19 (38,0)	4 (25,0)	25 (28,4)
<i>Streptococcus spp.</i>	10 (45,5)	8 (16,0)	6 (37,5)	24 (27,3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6 (27,3)	14 (28,0)	3 (18,8)	23 (26,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0,0)	2 (4,0)	1 (6,3)	3 (3,4)
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	2 (2,3)
Грамположительные кокки	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	1 (1,1)
Грамотрицательная микрофлора				
Грамотрицательная палочка	3 (13,6)	3 (6,0)	0 (0,0)	6 (6,8)
<i>Escherichia coli</i>	1 (4,5)	1 (2,0)	1 (6,3)	3 (3,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (1,1)

Оценивая частоту выделения микроорганизмов у новорожденных из нестерильных локусов выявлено, что наиболее часто такими локусами были пупочное кольцо (44,3 %) и слизистая оболочка зева (42,0 %). Материал стерильных локусов наиболее часто высевался из крови – 5,7 % (таблица 2).

Таблица 2 – Структура положительных высевограмм из различных локусов биологического материала в неонатальный период, абс. (%)

Локус	Срок исследования			
	при рождении, n=22	ранний неонатальный период, n=50	поздний неонатальный период, n=16	неонатальный период, n=88
Пупочное кольцо	0 (0,0)	34 (68,0)	5 (31,3)	39 (44,3)
Слизистая оболочка зева	17 (77,3)	10 (20,0)	10 (62,5)	37 (42,0)
Кровь	3 (13,6)	1 (2,0)	1 (6,3)	5 (5,7)
Слизистая оболочка глаза	2 (9,1)	3 (6,0)	–	5 (5,7)
Интубационная трубка	–	1 (2,0)	–	1 (1,1)
Наружный слуховой проход	–	1 (2,0)	–	1 (1,1)

При анализе чувствительности грамположительной микрофлоры к антибиотикам, у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода, выявлена ее наибольшая чувствительность к ванкомицину (67,9 %), амикацину (35,9 %) и ципрофлоксацину (21,8 %) (таблица 3).

Таблица 3 – Чувствительность грамположительной микрофлоры к антибиотикам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=18	ранний неонатальный период, n=46	поздний неонатальный период, n=14	неонатальный период, n=78
Ванкомицин	13 (72,2)	32 (69,6)	8 (57,1)	53 (67,9)
Амикацин	5 (27,8)	22 (47,8)	1 (7,1)	28 (35,9)
Ципрофлоксацин	4 (22,2)	10 (21,7)	3 (21,4)	17 (21,8)
Клиндамицин	8 (44,4)	5 (10,9)	3 (21,4)	16 (20,5)
Левифлоксацин	4 (22,2)	4 (8,7)	3 (21,4)	11 (14,1)
Азитромицин	5 (27,8)	5 (10,9)	1 (7,1)	11 (14,1)
Цефтриаксон	4 (22,2)	3 (6,5)	1 (7,1)	8 (10,3)
Меропенем	4 (22,2)	2 (4,3)	1 (7,1)	7 (9,0)
Имипенем	3 (16,7)	1 (2,2)	1 (7,1)	5 (6,4)
Амоксиклав	3 (16,7)	1 (2,2)	1 (7,1)	5 (6,4)

При анализе чувствительности грамотрицательной микрофлоры к антибиотикам выявлена их наибольшая чувствительность к колистату (колистину) (90,0 %) и амикацину (70,0 %) (таблица 4).

Таблица 4 – Чувствительность грамотрицательной микрофлоры к антибиотикам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=4	ранний неонатальный период, n=4	поздний неонатальный период, n=2	неонатальный период, n=10
Колистат	3 (75,0)	4 (100,0)	2 (100,0)	9 (90,0)
Амикацин	3 (75,0)	3 (75,0)	1 (50,0)	7 (70,0)
Левифлоксацин	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (50,0)	5 (50,0)
Имипенем	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (50,0)	5 (50,0)
Меропенем	1 (25,0)	3 (75,0)	0 (0,0)	4 (40,0)

Выводы.

1. При анализе результатов микробиологического исследования у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией установлено, что на протяжении неонатального периода в структуре микробиологического материала преобладала грамположительная флора.

2. На протяжении неонатального периода наиболее частые нестерильные высевы получали из пупочного кольца, стерильные – из крови.

3. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам, у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода выявлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна к ванкомицину, грамотрицательная – к колистату.

Литература

1. Новые данные свидетельствуют о росте устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру / Информационный бюллетень ВОЗ – январь 2018 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/ru/news-room/detail/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows>.
2. Бобровничай, В.И. Пневмонии у детей: эпидемиологические аспекты / В. И. Бобровничай // Медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 29–30.
3. Зубков, В.В. Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля неонатальных стационаров / В. В. Зубков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 74–80.
4. Зубков, В.В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / В. В. Зубков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 51–56.
5. Кушнарера, М.В. Комплексное лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у новорожденных детей / М. В. Кушнарера [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 2. – С. 92–99.

THE EFFECTIVENESS OF ANTIBIOTIC THERAPY IN FULL-TERM NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA

Harachka A.N., Sukalo A.V.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The microbiological analysis of 243 isolates obtained from different loci in 50 full-term infants with congenital pneumonia was performed. Such gram-positive microflora prevailed in the structure of microbiological crops: *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* during the neonatal period. Gram-negative flora was represented by gram-negative wand, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. The gram-positive flora were most sensitive to vancomycin, gram-negative – to colistate in the analysis of the sensitivity of microflora to antibiotics.

Key words: microflora, sensitivity, newborns, congenital pneumonia.

Поступила 19.07.2018

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ГРОДНЕНСКОГО РЕГИОНА В СОВРЕМЕННЫЙ ПЕРИОД И ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ РЕФЕРЕНТНЫХ ВЕЛИЧИН ДЛЯ ЕГО ОЦЕНКИ

Дагаева А.А., Ляликов С.А.

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

Резюме. Масса и длина тела у новорожденных и детей первого года жизни, являются одними из основных показателей состояния здоровья. Для оценки этих показателей экспертной комиссией ВОЗ предложены референтные величины, представленные в виде таблиц и графиков. В предлагаемой статье, на основании анализа массы и длины тела 2000 детей Гродненского региона от рождения до 1 года, изучены особенности физического развития детей Беларуси грудного возраста и обоснована необходимость создания региональных центильных таблиц.

Ключевые слова: масса, длина тела, развитие, центиль.

Введение. По данным Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 16 % семей, находящихся в детородном возрасте, являются бесплодными, причем официальная статистика учитывает только те супружеские пары, которые проходят

терапию в настоящий момент. Кроме того, прогнозируется рост процента бесплодия в последующие годы. В этой демографической ситуации требуется пристальное внимание к здоровью населения в целом и, особенно, к состоянию детского здоровья, ведь его нарушения представляют большую медико-социальную проблему для здравоохранения, так как являются предпосылками для формирования патологии в более старшем возрасте [1].

Большинство известных определений здоровья, трактуют его как совокупность определяющих и характеризующих критериев, основным из которых является отсутствие болезни, при этом, не давая конкретных референтных ориентиров, тогда как для практикующего врача они являются необходимыми.

На современном этапе, во многих сферах жизни понятие нормы становится все более неопределенным, тем не менее наличие четких диапазонов изменчивости тех или иных признаков, позволяет проводить раннюю диагностику и своевременную коррекцию не только паталогических состояний, но и их рисков.

В раннем детском возрасте одними из важнейших характеристик здоровья являются масса и длина тела. Длина тела характеризует процессы роста организма, а масса свидетельствует о развитии костно-мышечного аппарата, подкожно-жировой клетчатки, внутренних органов и, следовательно, клиницист нуждается в четких критериях для оценки физического развития ребенка и оценки его здоровья в целом, а также формирования прогноза и определения его при необходимости в группу диспансерного наблюдения.

Не только в развивающихся, но даже в развитых странах, в современный период увеличивается удельный вес людей, как с избыточной, так и с недостаточной массой тела. Например, дети с дефицитом массы тела составляют 26–40 % – во Франции, 31 % – в Германии и Нидерландах. Причины возникновения нутритивной недостаточности в настоящее время все реже носят алиментарный характер, а чаще являются результатом тяжелых врожденных аномалий развития или хронических заболеваний, приводящих к нарушению всасывания и усваивания питательных веществ [1].

В литературе имеются данные о взаимосвязи массы тела в раннем детском возрасте и ишемической болезни сердца, сахарного диабета, эссенциальной артериальной гипертензии. А поскольку детский организм, в отличие от организма взрослого, в большей степени реагирует на изменения, как внешней среды, так и социальных условий, то по мнению ряда авторов, нормативные величины должны быть разработаны с учетом климатических, экологических условий и даже населенности территории на которой проживают оцениваемые дети [2].

В 2006 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала результаты обследования сводной выборки детей всего мира, но использовать разработанные ими таблицы для белорусской популяции на современном этапе не представляется возможным, поскольку стандарты ВОЗ были получены при оценке детей раннего возраста, находящихся исключительно на грудном вскармливании [3,4]. В то время как, по полученным нами данным в результате проведенного исследования, дети в Гродненском регионе вскармливаются исключительно грудью только в 80 % случаев на первом месяце жизни, к 3 месяцу жизни детей на грудном вскармливании становится меньше 50 %, к полугоду 35 % и всего 25 % к годовалому возрасту.

Несмотря на повсеместное внедрение стандартов, в том числе и стандартизацию исследований физического развития, до настоящего времени вопрос о преимуществах различных методик остается дискуссионным и поиск оптимальной методики оценки антропометрических показателей продолжается.

Оценку физического развития осуществляют тремя основными методами: соматоскопическим, соматометрическим и физиометрическим, причем антропометрический (соматометрический) является основным. После измерения антропометрических показателей приступают к оценке физического развития, для чего могут использоваться

различные методы: ориентировочные (методы эмпирических формул, антропометрических индексов), критериальные (методы сигмальных отклонений, оценки по шкалам регрессии, Z-score, WHO Anthro, центильный).

Центильный метод оценки на современном этапе является самым широко используемым, так как при использовании центильных таблиц или графиков исключаются дополнительные расчеты, что позволяет при использовании одной очень экономной по временному показателю методики и без использования сложных вспомогательных систем, комплексно охарактеризовать состояние физического развития ребенка. Так же соотношение массы и длины тела позволяет приблизительно судить о состоянии питания ребенка – нормотрофии, избытке или дефиците массы тела, как важных показателях первого года жизни.

Цель работы: оценить физическое развитие детей грудного возраста, проживающих на территории Гродненской области, и сопоставить статистические характеристики их длины и массы тела со стандартами ВОЗ.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили 2000 детей (мальчиков – 997, девочек – 1003) Гродненского региона, родившиеся с 2006 по 2010 годы. Отбор детей для исследования проводился в соответствии с принципами, использованными экспертами ВОЗ при составлении универсальных международных справочных таблиц для оценки физического развития детей.

Критерии включения в исследование: масса тела при рождении равна либо больше 2500 г, но меньше 4500 г, информированное согласие родителей на проведение обследования.

Критерии не включения: наличие врожденных пороков развития и заболеваний, диагностированных при рождении.

Критерии исключения: из исследования исключались дети, у которых в период наблюдения (с рождения до 3-х летнего возраста) были диагностированы заболевания и пороки развития, сопровождающиеся белково-энергетической недостаточностью или избыточной массой тела.

Ежемесячно на первом году жизни, ежеквартально на втором году, а затем каждые полгода всем обследуемым детям измеряли массу тела (на механических весах) и длину тела (с помощью деревянного ростомера), фиксировали характер вскармливания. Информация о возрасте родителей, количестве предшествующих беременностей, выкидышей, аборт и родов, течении настоящей беременности у матерей обследованных, группах крови и резус принадлежности детей, была получена из историй развития ребенка (форма 112/у).

Полученные данные были обработаны с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 (серийный номер AXAR207F394425FA-Q).

При расчете референтных величин, за временную единицу принимались декретированные сроки для проведения плановых профилактических медицинских осмотров, которые на первом году жизни ребенка равны одному месяцу, на втором – трем месяцам, на третьем – полугоду.

Результаты исследования и обсуждение. Данные полученные в результате исследования сравнивались с нормативами, приводимыми в справочных таблицах ВОЗ, которые были составлены, согласно их методологии, с использованием антропометрических данных детей, находившихся исключительно на грудном вскармливании на первом году жизни. Нами была проанализирована достоверность зависимости массы тела детей в декретированные сроки от вида вскармливания. В результате было установлено, что характер питания не оказывает статистически значимого влияния на массу и длину тела мальчиков в возрасте от 0 до года, у девочек, этот фактор был достоверно связан с показателями массы и длины тела во втором полугодии жизни. Девочки, получающие в качестве питания искусственные смеси имеют большую по сравнению с девочками на естественном вскармливании массу тела в 7 ($p=0,01$),

8 ($p=0,02$), 9 ($p=0,002$), 10 ($p=0,0008$) и 12 месяцев ($p=0,003$) и длину тела в 8 ($p=0,01$), 10 ($p=0,02$) и 11 ($p=0,02$) месяцев соответственно.

Для сравнения с нормативами ВОЗ [5], были использованы антропометрические показатели девочек, находившихся на грудном вскармливании. В результате анализа установлено, что медианы массы тела девочек гродненского региона в возрастном интервале от 8 до 12 месяцев, выходят за границы 75 центилей нормативов ВОЗ, а значения 25 центилей, полученные в нашем исследовании, в интервале от 6 месяцев до года, больше либо равны медианам, приведенным в таблице ВОЗ.

Аналогичные различия нормативов выявлены и для длины тела. Медиана этого показателя у новорожденных девочек из таблицы ВОЗ очень близка к значению 25-й центили рассчитанной нами нормативной таблицы. Во все изученные возрастные периоды значения 25 центилей и медианы длины тела девочек гродненского региона практически совпадают со значениями медианы и 75 центилей соответственно нормативов ВОЗ (таблица 1). Установлено также наличие высокой статистической значимости различий при сравнении приведенных в таблицах ВОЗ средних значений и средних квадратических отклонений длины тела девочек в возрастном интервале от 0 до 12 месяцев с аналогичными параметрами, полученными в нашем исследовании (во всех случаях сравнений $p<0,00001$).

Таблица 1 – Характеристика массы тела (в граммах) и длины тела (в сантиметрах) девочек на грудном вскармливании в возрасте от рождения до 1 года по данным ВОЗ и результатам исследования.

Возр.	Данные ВОЗ						Результаты исследования					
	Масса тела			Длина тела			Масса тела			Длина тела		
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75
Нов.	2900	3200	3600	47,9	49,1	50,4	3100	3350	3625	51,0	52,0	53,0
1 мес.	3800	4200	4600	52,4	53,7	55,0	4100	4400	4700	54,0	55,0	56,0
2 мес.	4700	5100	5600	55,7	57,1	58,4	5000	5300	5600	57,0	58,0	59,0
3 мес.	5400	5800	6400	58,4	59,8	61,2	5700	6030	6500	60,0	61,0	62,0
4 мес.	5900	6400	7000	60,6	62,1	63,5	6300	6800	7300	62,0	63,0	65,0
5 мес.	6400	6900	7500	62,5	64,0	65,5	6800	7300	7900	64,0	65,0	67,0
6 мес.	6700	7300	7900	64,2	65,7	67,3	7300	7800	8400	66,0	67,0	69,0
7 мес.	7000	7600	8300	65,7	67,3	68,8	7700	8200	8900	67,0	69,0	70,0
8 мес.	7300	7900	8600	67,2	68,7	70,3	8000	8650	9400	69,0	70,0	72,0
9 мес.	7600	8200	8900	68,5	70,1	71,8	8300	9000	9800	70,0	71,5	73,0
10 мес.	7800	8500	9200	69,8	71,5	73,1	8800	9300	10000	72,0	73,0	75,0
11 мес.	8000	8700	9500	71,1	72,8	74,5	9000	9600	10200	73,0	74,0	76,0
12 мес.	8200	8900	9700	72,3	74,0	75,8	9300	10000	10650	74,0	76,0	78,0

Статистические характеристики массы и длины тела мальчиков Гродненского региона определялись без учета характера вскармливания. В возрастном интервале от 6 месяцев до года показатели массы тела мальчиков, соответствующие медианам и 75 центилям, указанным в таблицах ВОЗ, идентичны значениям 25 центилей и медианам соответственно, рассчитанных для детей Гродненского региона.

Аналогичным образом смещены центильные характеристики длины тела мальчиков в возрасте от 6 до 12 месяцев (таблица 2), причем средние значения этого

показателя в интервале от 0 до 1 года у детей Гродненского региона достоверно выше, средних из нормативных таблиц ВОЗ (во всех случаях сравнений $p < 0,0001$).

Таблица 2 – Характеристика массы тела (в граммах) и длины тела (в сантиметрах) мальчиков в возрасте от рождения до 1 года по данным ВОЗ и результатам исследования.

Возр.	Данные ВОЗ						Результаты исследования					
	Масса тела			Длина тела			Масса тела			Длина тела		
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75
Нов.	3000	3300	3700	48,6	49,9	51,2	3200	3500	3750	52,0	53,0	54,0
1 мес.	4100	4500	4900	53,4	54,7	56,0	4200	4600	5000	54,0	55,5	57,0
2 мес.	5100	5600	6000	57,1	58,4	59,8	5300	5700	6100	58,0	59,0	60,0
3 мес.	5900	6400	6900	60,1	61,4	62,8	6100	6600	7000	61,0	62,0	64,0
4 мес.	6500	7000	7600	62,5	65,3	65,3	6800	7300	7900	64,0	65,0	67,0
5 мес.	7000	7500	8100	64,5	65,9	67,3	7400	8000	8600	66,0	67,0	69,0
6 мес.	7400	7900	8500	66,2	67,6	69,1	7900	8500	9100	67,5	69,0	71,0
7 мес.	7700	8300	8900	67,7	69,2	70,6	8400	9000	9600	69,0	71,0	72,0
8 мес.	8000	8600	9300	69,1	70,6	72,1	8800	9400	10000	71,0	72,0	74,0
9 мес.	8300	8900	9600	70,5	72,0	73,5	9000	9800	10450	72,0	74,0	75,0
10мес.	8500	9200	9900	71,7	73,3	74,8	9500	10100	10800	73,0	75,0	77,0
11мес.	8700	9400	10100	73,0	74,5	76,1	9800	10500	11200	75,0	76,0	78,0
12мес.	9000	9600	10400	74,1	75,7	77,4	10000	10800	11500	76,0	78,0	79,0

Выводы.

Характеристики массы и длины тела, как новорожденных гродненского региона, так и детей до 1 года, существенно различаются с нормативами, предлагаемыми ВОЗ. При оценке физического развития, необходимо пользоваться региональными центильными характеристиками, использование таблиц ВОЗ будет приводить к систематическому завышению результатов оценки и возможной гиподиагностике дефицитных состояний, особенно в период новорожденности и на первом году жизни.

Масса тела мальчиков от рождения до года не зависит от вида вскармливания. У девочек, находящихся на искусственном вскармливании, со второго полугодия жизни до года, масса тела в большинстве декретивных сроков, достоверно выше, чем при грудном вскармливании.

Оптимальные размеры тела белорусских новорожденных составляют: для девочек – масса 3100–3625 г (средняя – 3350 г), длина 51–53 см (средняя – 52 см); для мальчиков соответственно 3200–3750 г (средняя – 3500 г) и 52–54 см (средняя – 53 см).

Использование региональных таблиц-стандартов центильных распределений показателей массы и длины тела является перспективным направлением для мониторинга физического развития и функционального состояния организма человека в современных условиях.

Литература

1. Назаренко, О. Н. Диагностика и коррекция белково-энергетической недостаточности и нарушений трофологического статуса у детей: метод. пособие / О. Н. Назаренко, К. В. Юрчик, В. В. Дмитрачков. – Минск: ДокторДизайн, 2015. – 71 с.

2. Ляликов, С. А. Физическое развитие детей Беларуси / С. А. Ляликов, С. Д. Орехов // Гродно: ГрГМУ, 2000. – 210 с.
3. Enrolment and baseline characteristics in the WHO Multicentre Growth Reference Study / H. Lagercrantz [et al] // *Acta Paediatrica*. – 2006. – Vol. 95. – 450 p.
4. The WHO Multicentre Growth Reference Study: planning, study design, and methodology / M. De Onis [etal] // *Food Nutr. Bull.* – 2004. – Vol. 25. – № 1. – P. 15–26.
5. Child growth standards [Electronic resource] / World Health Organization. – WHO, 2015. – Mode of access: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>

THE FEATURES OF GROWTH AND WEIGHT OF NEWBORNS AND BREAST-FEEDING BABYS FROM GRODNO REGION. IN THE PRESENT PERIOD AND NECESSITY OF USE OF REGIONAL REFERENCE VALUES FOR ITS ASSESSMENT

Dahayeva A.A., Lyalikov S.A.

*Grodno State Medical University
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. The weight and growth of the body during the first year of children's life is a key indicator of adequate nutrition of the child and its state of health. To assess these indicators, WHO expert committee suggested reference values presented in tables and graphs. In this article, based on an analysis of body mass and growth of 2,000 children of Grodno region from birth up to three years, the necessity of establishing regional centile tables.

Key words: body weight, body growth, physical development, centile, feeding.

Поступила 20.07.2018

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СОДЕРЖАНИЕМ НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Девялтовская М.Г.

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

Резюме. При анализе результатов обследования 318 двенадцатимесечных детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга выявлены прямые корреляционные связи между содержанием в сыворотке крови идиотипических, антиидиотипических антител к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина и структурными изменениями головного мозга ($p < 0,001$).

Ключевые слова: антитела, головной мозг, дети, детский церебральный паралич, нейроспецифические белки, структурные изменения, пре- и перинатальное поражение.

Введение. Одним из самых тяжелых последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы, приводящих к инвалидности, является детский церебральный паралич. Распространенность детского церебрального паралича в Республике Беларусь за последние 5 лет находится на уровне 2,5 на 1000 человек детского населения и не имеет тенденции к снижению [1].

Цель работы: Провести анализ взаимосвязей между структурными изменениями головного мозга и содержанием в сыворотке крови антител к нейроспецифическим белкам у детей с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга.

Материал и методы исследования. Обследованы 318 детей в возрасте 12 месяцев с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга, из них 208 детей имели диагноз: Детский церебральный паралич; 110 младенцев: Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития [2].

Для исследования структур головного мозга использовались нейросонография, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография [3].

Содержание в сыворотке крови идиотипических антител (AT1) и антиидиотипических антител (AT2) к белкам нервной ткани: S100 – растворимому кальцийсвязывающему белку; глиофибрилярному кислому белку (GFAP); основному белку миелина (ОБМ) определялось иммуноферментным методом [4].

Результаты исследования и обсуждение. У младенцев в возрасте 12 месяцев наиболее выраженные прямые корреляционные связи выявлены между кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга и уровнями AT1, AT2 к белкам S100 в сыворотке крови ($p < 0,001$). Следующее место по значимости занимали корреляционные связи между перивентрикулярными кистами и содержанием AT1, AT2 к белкам S100 в сыворотке крови ($p < 0,001$); между кальцинатами в веществе головного мозга и концентрациями AT1, AT2 к белкам S100 в сыворотке крови ($p < 0,001$); между глиозом в веществе головного мозга и содержанием AT1, AT2 к белкам S100 в сыворотке крови ($p < 0,001$).

Анализ связей между структурными изменениями головного мозга и содержанием AT1, AT2 к GFAP в сыворотке крови 12-месячных детей выявил, что наиболее тесные прямые корреляционные связи наблюдались между кистозно-атрофическими процессами в веществе головного мозга и содержанием AT1, AT2 к GFAP в сыворотке крови ($p < 0,001$). Второе место по степени значимости занимали корреляционные связи между перивентрикулярными кистами и уровнями AT1, AT2 к GFAP в сыворотке крови ($p < 0,001$). Третье место принадлежало корреляционным связям между кальцинатами в веществе головного мозга и концентрациями AT1, AT2 к GFAP в сыворотке крови ($p < 0,001$).

При исследовании взаимосвязей между структурными изменениями головного мозга и содержанием AT1, AT2 к ОБМ наиболее значимые корреляционные связи наблюдались между кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга и содержанием AT1, AT2 к ОБМ в сыворотке крови ($p < 0,001$); между перивентрикулярными кистами и уровнем AT1, AT2 к ОБМ в сыворотке крови ($p < 0,001$).

Закключение. У 12-месячных детей с последствиями пре- и перинатального поражения центральной нервной системы выявлены прямые корреляционные связи между содержанием в сыворотке крови идиотипических, антиидиотипических антител к белкам S100, глиофибрилярному кислому белку, основному белку миелина и структурными изменениями головного мозга ($p < 0,001$).

Литература

1. Шалькевич, Л.В. Проспективное наблюдение эффективности и безопасности применения мезенхимальных стволовых клеток у детей с детским церебральным параличом / Л.В. Шалькевич, Д.В. Остроушко, О.В. Алейникова // Медицинские новости. – 2018, № 8. – С. 55–57.
2. Девялтовская, М.Г. Последствия пре- и перинатального поражения головного мозга у детей / М.Г. Девялтовская. – Минск : Изд. центр БГУ, 2015. – 210 с.
3. Улезко, Е. А. Энцефалопатия новорожденных и родовая черепно-мозговая травма: клинико-нейрофизиологические исследования, дифференциальная диагностика, патоморфология, лечение / Е.А. Улезко, Г.Г. Шанько, М.К. Недзьведь. – Минск : Харвест; 2009. – 320 с.
4. Инструкция по применению набора реагентов для полуколичественного определения идиотипических и антиидиотипических антител к нейроантигенам в сыворотке крови (ИФА-НЕЙРО-АТ) / сост. : С.Г. Морозов, Б.Б. Гнеденко. – М., 2004. – 10 с.

RELATIONSHIPS BETWEEN THE STRUCTURAL CHANGES OF THE BRAIN AND THE CONTENT OF NEUROSPECIFIC ANITITIES IN THE BLOOD SERUM IN CHILDREN WITH PRE- AND PERINATAL DESTRUCTION OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Devyaltovskaya M.G.

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

Summary. When analyzing the results of a survey of 318 twelve-month-old children with the effects of pre- and perinatal brain damage, direct correlations were found between serum levels of idiotypic, anti-idiotypic antibodies to S100 proteins, gliofibrillary acidic protein, main myelin protein, and structural changes in the brain ($p < 0.001$).

Key words: antibodies, brain, children, cerebral palsy, neurospecific proteins, structural changes, pre- and perinatal lesion.

Поступила 31.07.2018

ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Девялтовская М.Г., Крамко Д.А., Симченко А.В.

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

Резюме. Искусственные нейронные сети, подобно биологическим, являются вычислительной системой с огромным числом параллельно функционирующих простых процессоров с множеством связей. В статье авторы представляют описание, характеристики и области применения нейронных сетей в медицине.

Ключевые слова: искусственная нейронная сеть, нейрон, искусственный интеллект, нейросети, нейроинтеллектуальные модели.

Искусственная нейронная сеть (ИНС) – 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].

Начало нейронным сетям как инструменту анализа данных было положено в начале 40-х годов в работе МакКаллока и Питтса [5, 6]. В этой работе предлагалась модель искусственного нейрона. Предполагалось, что, моделируя нейронную структуру мозга, возможно приблизиться к искусственному интеллекту. К тому времени уже было известно, что мозг человека состоит из особых биологических клеток – нейронов, и казалось, что построение сетей из нейронов позволит решать сложные задачи, которые ежедневно решает мозг человека [6].

С тех пор интерес к нейронным сетям периодически то возрастал, то спадал, что обуславливалось новыми разработками в этой области, и сейчас нейронные сети являются одним из достаточно популярных инструментов анализа данных.

Нейронные сети могут быть применены практически к любой области медицины.

По мнению Anil K. Jain из Мичиганского государственного университета и специалистов Исследовательского центра IBM Jianchang Mao и K. M. Mohiuddin, список задач для нейронных сетей можно классифицировать следующим образом [4, 6].

Классификация образов. К известным приложениям относятся распознавание букв, распознавание речи, классификация сигнала электрокардиограммы, классификация клеток крови, обеспечение деятельности биометрических сканеров и т. п.

Кластеризация / категоризация. Кластеризация применяется для извлечения знаний, сжатия данных и исследования свойств данных.

Аппроксимация функций. Типичным примером является шумоподавление при приеме сигнала различной природы, вне зависимости от передаваемой информации.

Предсказание / прогноз. В качестве примера можно привести прогноз развития заболевания в зависимости от сочетания факторов.

Оптимизация. Назначение необходимой схемы лечения в зависимости от клинической картины заболевания является классическим примером задач оптимизации.

Ассоциативная память. Ассоциативная память доступна по указанию заданного содержания. Содержимое памяти может быть вызвано даже по частичному входу или искаженному содержанию. Ассоциативная память может найти применение при создании мультимедийных информационных баз данных.

Управление. Примером является рулевое управление [6].

Элементарная операция, которую производит нейронная сеть с данными, состоит в следующем: берется «взвешенная» сумма входных величин. Затем полученная величина преобразуется с помощью нелинейной монотонной функции так, чтобы получившееся в результате значение лежало в интервале от 0 до 1. Описанная конструкция называется искусственным нейроном. Сеть состоит из многих таких нейронов, причем часть из них обрабатывает непосредственно входные данные (первый слой нейронов), другие – сигналы, полученные на выходе с нейронов первого слоя и т. д. (скрытые слои нейронов), и, наконец, есть единственный выходной нейрон, который и выдает нам результат. При этом веса, соответствующие различным нейронам (а иногда и параметры функций активации), могут меняться независимо друг от друга. Обрабатывая исторические (обучающие) данные и меняя при этом веса, сеть стремится наилучшим образом приспособить свой выходной сигнал к известному результату. Этот процесс называется обучением сети. После того как оно закончено, на вход сети можно подать новые данные, и она выдает свой прогноз [6].

Общая схема анализа данных с помощью нейронных сетей состоит из 5 этапов.

Выбор типологии сети. Существует 9 типов сетей, на этом этапе подбирается наиболее подходящий под задачу тип сети.

Экспериментальный подбор характеристик сети. После выбора типа необходимо подобрать структуру сети (количество нейронов, их веса, взаимосвязи и т. д.).

Экспериментальный подбор параметров обучения. Далее необходимо экспериментально определить параметры обучения: максимальное время обучения, количество данных, максимально допустимую ошибку и т. д.

Обучение сети. По обучающей выборке проводится обучение сети. Предполагается, что обучающая выборка содержит в себе информацию, которая характеризует данные в целом.

Проверка адекватности обучения. Проводится анализ полученных результатов на данных, которые не входили в обучающую выборку. Осуществляется ручной контроль результатов работы нейронной сети [1–6].

Нейронные сети превосходят последовательные машины в решении тех же задач, в которых машину превосходит человек. Задачи, требующие большого объема вычислений или высокой точности, лучше выполняются обычной ЭВМ. Существенную часть в теории нейронных сетей занимают биофизические проблемы. Для построения адекватной математической модели необходимо детально изучить работу биологических нервных клеток и сетей с точки зрения химии, физики, теории информации и синергетики. Моделирование биологических нейронных сетей обоснованно и перспективно.

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 [1–3, 8, 9].

Коллективы нейронных сетей являются одним из эффективных средств решения задач моделирования и прогнозирования временных рядов. Этот подход основан на совместном использовании набора искусственных нейронных сетей для решения одной задачи. Использование коллективов нейронных сетей в общем случае предполагает выполнение двух достаточно трудоемких шагов: проектирование и обучение отдельных нейронных сетей и формирование общего решения на основе решений отдельных сетей.

Существует достаточно большое множество разновидностей физиологического нейрона, общим у которых является развитая система входов (дендритов) с контактными телами (синапсами), подсистемой обработки информации – телом (ядром) нейрона и системой входных каналов (дендритов), которые через синаптические узлы передают информацию на другие нейроны. Метаболические процессы, происходящие в структуре клетки, формируют «электрический ответ» нейрона. Ответ может быть возбуждающим или тормозящим в зависимости от характера метаболических процессов, формируемых сигналами, поступающими на синапсы. Нейроны обладают униполярной проводимостью сигналов. Проводимость синаптических узлов меняется в зависимости от выделения специфического фермента.

Кора головного мозга является протяженным образованием, состоящим из нейронов, толщина поверхности «начиненной» нейронами составляет 1,3–4,5 мм, площадь – 2200 см. Кора мозга содержит около 10–14 миллиардов нейронов. Каждый нейрон связан с 100–200 другими нейронами. В целом мозг человека содержит до 1000000 взаимосвязей [7]. Нейроны взаимодействуют посредством короткой серии импульсов длительностью в несколько миллисекунд. Сообщение передается посредством частотно-импульсной модуляции [7–9]. Частота может меняться от единиц до сотен герц. Тем не менее, сложные решения по восприятию и распознаванию решаются за несколько миллисекунд. Эти решения контролируются сетью нейронов, которые имеют скорость выполнения операций всего несколько миллисекунд. Иными словами, для решения таких задач «мозг запускает» параллельные программы, содержащие около 100 шагов. Легко показать, что количество информации, посылаемой от одного нейрона к другому мало (несколько бит). Основная информация не передается непосредственно, а распределяется и захватывается в связях между нейронами.

Нейронаука – это собирательное понятие, обобщающее в себе широкий спектр наук, в центре которых научные направления, непосредственно изучающие структурно-функциональные особенности мозга и нервной системы. Главную роль в формировании и становлении этого кластера наук, бесспорно, сыграли результаты многолетних и многочисленных исследований в нейрофизиологии и нейропатологии.

Мультидисциплинарные разработки моделей мозга на основе его структурно-функциональных образований находят прямое применение в медицинских исследованиях и в практической клинической работе. Описание работы этих моделей формализуется нейроматематическими методами [1].

Автоматическая система поддержки принятия решений в медицине может повысить качество диагностики и избавить специалистов от рутинной работы.

В настоящее время нейронауки представлены двумя кластерами.

1. Собственно нейробиологические нейронауки в неврологии, психиатрии в других клинических дисциплинах. В этом направлении успешно развивается молекулярная генетика мозга. Поиск нейрогенов, контролирующих и регулирующих развитие и метаболизм мозга – основной предмет исследований нейрогенетики. С ее позиций предприняты успешные попытки объяснения болезней Альцгеймера, Дауна, паркинсонизма. В детской неврологии, по алгоритму, на базе нечеткой формальной логики успешно применяется дифференциальная диагностика миоклоний [5].

Следует упомянуть о роли нейронаук в изучении иммунной системы. Теоретически и экспериментально подтверждено существенное сходство между структурно-функциональными особенностями нервной и иммунной систем (их основная функция – распознавание образов), что позволяет говорить об объединенной нейроиммунной системе организма. Особенностью иммунной системы является запоминание специфических образов среди массы других, например, некоторых определенных патогенных бактерий с последующим их уничтожением.

2. Класс искусственных нейроинтеллектуальных методик (моделей) на базе моделирования нейрофизиологических и нейропатофизиологических процессов и состояний. Раздел представлен разработками нейросетевых моделей на базе искусственных нейронных сетей, искусственных иммунных систем, эволюционного программирования [12–18].

Применению ИНС для решения медико-биологических проблем уделяется все больше внимания. В практической медицине для принятия решений используются разнообразные данные: анамнез, клинический осмотр, результаты лабораторных тестов и сложных функциональных методов. Нейросетевые системы находят применение в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний: для анализа электрокардиосигнала; в диагностике инфаркта миокарда; артериальной гипертензии; прогнозировании течения сердечно-сосудистой патологии и осложнений инфаркта миокарда [9, 19–24]. Все более широкое применение ИНС находят и в онкологии: при оценке состояния иммунного статуса у больных острым нелимфобластным лейкозом; прогнозировании отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы; дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы; анализе лабораторных показателей крови для получения диагностической информации в экспериментальной и клинической онкологии; ранней диагностике первичной глаукомы. Есть опыт применения нейротехнологий в диагностике патологий желудочно-кишечного тракта, синдрома эндогенной интоксикации, вирусного гепатита, а также типов инсульта и дифференциальной диагностике рака печени и артритов. Апробирована нейросетевая модель в прогнозировании уровня гемоглобина у пациентов после хирургической операции [8–13, 25–31].

Обыденным и повседневным является применение методов нейровизуализации: компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Еще более высокотехнологичный метод – позитронная эмиссионная томография. Эти технические устройства объединяет способность с помощью нейроинтеллектуальных программ распознавать структурные образы, в том числе осуществлять дифференцированную диагностику (диагноз – это также образ), что позволяет говорить об уникальном нейроинтеллектуальном свойстве этих технических устройств [14, 24, 28].

Искусственные нейронные сети, или по-другому – «искусственный интеллект» позволяет прогнозировать неблагоприятные неврологические исходы в виде инвалидности, провести оценку эффективности лечения и реабилитации/абилитации и на этом основании оптимизировать сроки диагностики, начала и объем лечения, абилитации [15].

Заключение. Искусственные нейронные сети приобрели особую значимость для решения задач медико-биологической диагностики. Одно из главных преимуществ ИНС – это возможность обучения, которая заключается в нахождении коэффициентов связей между нейронами. В процессе обучения нейронная сеть способна выявлять сложные зависимости между входными и выходными данными, а также выполнять обобщение. В медицине искусственная нейронная сеть позволяет провести прогнозирование исходов, провести подбор наиболее подходящего и наиболее эффективного метода лечения и реабилитации пациентам на основании их личных клинико-визуализационных данных, провести оценку эффективности полученного лечения.

Литература

1. Гальберштам, Н. М. Нейронные сети как метод поиска зависимостей структура – свойство органических соединений / Н. М. Гальберштам, И. И. Баскин, В. А. Палюлин, Н. С. Зефилов // Успехи химии – 2003. – Т. 72, № 7. – С. 706–727.
2. Чернодуб, А. Н. Обзор методов нейроуправления / А. Н. Чернодуб, Д. А. Дзюба // Проблемы программирования. – 2011. – № 2. – С. 79–94. 32.
3. Калацкая, Л. В. Организация и обучение искусственных нейронных сетей: Экспериментальное учеб. пособие. – Минск: Изд-во БГУ, 2003. – 72 с.
4. Вороновский, Г. К. Генетические алгоритмы, искусственные нейронные сети и проблемы виртуальной реальности. – Харьков: Основа, 2007. – 112 с.
5. Курочкин, С.В. Нейронные сети: просто о сложном. Теория вероятностей и ее применения // [Электронный ресурс] http://www.tvp.ru/prog/kur_neur.htm
6. Горбань, А. Н. Нейроинформатика и ее приложения // [Электронный ресурс ss.krascience.rssi.ru].
7. Заенцев, И.В. Нейронные сети. Основные модели // Уч. пос. к курсу «Нейронные сети». – Воронеж: ВГУ, 1999. – 76 с.
8. Артюхин, В.В. Нейросетевая система диагностики вирусного гепатита: автореф. дис. ... канд. техн. наук. Пенза, – 2007. – 22 с.
9. Беребин, М.А. Опыт применения нейросетевых моделей в целях прогноза психической дезадаптации / М.А. Беребин, С.В. Пашков // Вестн. ЮУрГУ, – 2006. – № 14. – С. 41–45.
10. Возможность диагностики первичной открытоугольной глаукомы искусственными нейронными сетями / Е.Н. Комаровских, С.Н. Ланин, В.М. Батунин // Глаукома. Глаукома на рубеже тысячелетий. Итоги и перспективы: сб. науч. тр. М., 1999. С. 72–74.
11. Горбань, А.Н. Нейронные сети на персональном компьютере. Новосибирск, 1996. 276 с.
12. Грибанов, А.В. О стратегических направлениях медико-биологических исследований / А.В. Грибанов, Ю.С. Джос // Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та. Сер.: Мед.-биол. науки. – 2013. – № 1. – С. 10–18.
13. Дубинин, И.А. О некоторых теоретических и практических аспектах применения искусственных нейронных сетей для обработки психологических данных // Лаборатория математических моделей в психологии и педагогике МГППУ. – 2006. – 58 с.
14. West, D. Neural network ensemble strategies for financial decision applications / D. West, S. Dellana, J. Qian // Computers & operations research. 2005. Т. 32, – № 10. С. 2543–2559.
15. Сомов, Е.В. Синергетика и медицина / Е.В. Сомов, А.В. Исаков // Актуальные проблемы современной медицины / под ред. С.Л. Кабака и А.С. Леонтьева. – Минск, 2010. – С. 138–139.
16. Lisboa, P.J. The use of artificial neural networks in decision support in cancer: A systematic review / P.J. Lisboa, A. Taktak // Neural Networks. – 2006. – Vol. 19. – P. 408–415.
17. «Консилиум» адаптивных нейросетевых классификаторов для дифференциальной диагностики подтипов транзиторных ишемических атак / Н.А. Новоселова [и др.] // Мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 106–111.
18. Возможности методов искусственного интеллекта для дифференциальной диагностики подтипов транзиторных ишемических атак / В.В. Евстигнеев [и др.] // Ars Medica . – 2009. – № 3. – С. 60–72.

19. Нейросетевой подход в решении проблемы диагностики и профилактики транзиторных ишемических атак / А.С. Мاستыкин [и др.] // Докл. НАН Беларуси. – 2010. – № 5. – С. 81–90.
20. Neural Network Model for Transient Ischemic Attacks Diagnostics / V Golovko [et al.] // Optical Memory And Neural Networks (Springer Link). – 2012. – Vol. 21, N 3. – P. 166–176.
21. Gait classification in post-stroke patients using artificial neural networks / K. Kaczmarczyk [et al.] // Gait Posture. – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 207–210.
22. Laurentsyeva, S. Electroencefalogram Analysis Based on Artificial Neural Network and Adaptive Segmentation / S. Laurentsyeva, V Golovko, V Evstigneev // PRIP. – Minsk, 2009. – P. 327–331.
23. Масалов, О.П. Нейроэволюционный метод диагностики типов инсульта // Нейрокомпьютеры. – 2010. – № 1–2. – С. 17–22.
24. Пустовойтенко, В.Т. Нейросетевое моделирование в решении классификационных задач ортопедии и травматологии с использованием индекса массы тела / В.Т. Пустовойтенко, А.С. Мастыкин, Н.А. Новоселова // Воен. медицина. – 2007. – № 2. – С. 108–110.
25. Жариков, О.Г. Прогнозирование инфицированного панкреонекроза методом искусственных нейронных сетей / О.Г. Жариков, Ю.В. Мещеряков, А.А. Литвин // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2008. – № 3. – С. 54–58.
26. Щетинин, В.Г. Применение компьютерных «нейронных сетей» в клинической лабораторной диагностике / В.Г. Щетинин, А.А. Соломаха // Клин. лаб. диагностика. – 1998. – № 10. – С. 21–33.
27. Истомина Т.В., Истомин Б.А. Применение нейросетевых технологий для анализа электрокардиосигнала // Нейрокомпьютеры. – 2010. – № 11. – С. 11–17.
28. Короткий, С. Нейронные сети: основные положения. – СПб., – 2002. – 357 с.
29. Лазарев, В.М. Нейросети и нейрокомпьютеры: монография. М., – 2011. – 131 с.
30. Соломаха, А.А. Нейросетевая диагностика и прогнозирование риска осложнений в клинической медицине: монография. Пенза: Информационно-издательский центр Пензенской государственной технологической академии, – 2010. – 166 с.
31. Шеожев, А.М. Разработка нейросетевых алгоритмов для автоматизации медикобиологических исследований: дис.... канд. тех. наук: 05.13.18. Нальчик, – 2004. – 137 с.

APPLICATION OF ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS IN MEDICAL PRACTICE

Devyaltovskaya M.G., Kramko D.A., Simchenko A.V.

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

Summary. Artificial neural networks, like biological ones, are a computer system with a huge number of parallel, simple processors with many connections. In the article the authors present a description, characteristics and fields of application of neural networks in medicine.

Key words: artificial neural network, neuron, artificial intelligence, neural networks, neurointellectual models.

Поступила 31.07.2018

КОМПЛЕКСНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К НАРУШЕНИЯМ РАЗВИТИЯ ЯЗЫКА И РЕЧИ

Девялтовская М. Г., Симченко А. В.

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

Резюме. Проведена оценка довербального развития 68 новорожденных детей с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» в возрасте 7–9 дней (до начала курса абилитации/реабилитации) и в 1 месяц жизни (после окончания курса абилитации/реабилитации). Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении новорожденных с гипоксически-ишемической

энцефалопатией привело к достоверному повышению оценки довербального развития ($p < 0,05$).

Ключевые слова: абилитация, гипербарическая оксигенация, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, довербальное развитие.

Введение. В настоящее время довербальному развитию детей первого года жизни уделяется крайне малое внимание как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Развитие языка и речи относится к комплексным функциям, на становление которой влияют физиологические, эмоциональные, социальные факторы.

Предъязыковое (довербальное) развитие включает два аспекта. Фонетический аспект заключается в том, что ребенок учится образовывать звуки. Эмоционально-социальный аспект состоит в том, что ребенок учится выражать свои чувства, потребности, делиться ими с окружающими посредством довербальных выражений.

Материал и методы исследования. Обследованы 68 новорожденных детей с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза» в возрасте 7–9 дней (до начала курса абилитации/реабилитации) и в 1 месяц жизни (после окончания курса абилитации/реабилитации). Из исследования исключены пациенты с генетическими, хромосомными болезнями. Для раннего выявления нарушений довербального развития использовался алгоритм, который включал оценку развития: 1) грубой моторики; 2) тонкой моторики; 3) перцепции; 4) довербального развития; 5) социального развития. Выполнение каждого теста оценивалось следующим образом: 0 – ребенок тест не выполняет; 1 – выполняет непостоянно; 2 балла – выполняет тест в полном объеме [1].

Диагностика уровня довербального развития проводится в период бодрствования, желательно через 30–40 минут после кормления ребенка. Оцениваются результаты собственного наблюдения за ребенком и сведения, полученные в процессе интервьюирования матери. Мать с максимальной точностью воспроизводит и описывает звуковые выражения младенца. В ходе интервьюирования мы просим мать описывать каждый звук отдельно. Если к возрасту один месяц ребенок не воспроизводит гласных звуков, мы считаем, что у ребенка имеется отставание от нормы в довербальном развитии.

Для установления причины отставания в довербальном развитии необходимо провести оценку других психоневрологических функций. При оценке уровня развития перцепции выявляются нарушения слуха. Моторные нарушения артикуляционного аппарата ассоциированы с задержкой развития грубой и тонкой моторики. Задержка в довербальном развитии может быть связана с депривацией младенца. В этом случае наблюдается отставание в социальном развитии.

Результаты исследования и обсуждение. У исследуемых новорожденных до начала курса лечения/абилитации в возрасте 7–9 суток жизни отставание от нормы в довербальном развитии составило 30,8 %. Программы ранней коррекции психоневрологических нарушений у детей подбирались индивидуально в зависимости от степени тяжести и характера выявленных отклонений и включали следующие основные разделы:

1. Медикаментозная терапия: ноотропные, сосудистые лекарственные средства, миорелаксанты, общеукрепляющие лекарственные средства, витамины, их аналоги, микроэлементы, препараты магния, кальция.

2. Физиотерапия и физическая абилитация.

3. Массаж и ЛФК.

4. Психолого-логопедическая коррекция.

5. Сеансы гипербарической оксигенации.

Гипербарическая оксигенация является универсальным методом устранения тканевой гипоксии путем применения чистого кислорода под давлением, превышающим атмосферное [2]. Сеансы проводились в паре «мать-ребенок». Стартовые

параметры гипербарической оксигенации: давление в режиме изопрессии – 20–30 кПа, общая продолжительность лечебного сеанса – 30 мин. Компрессия осуществлялась со скоростью 10 кПа в 2 мин, декомпрессия – со скоростью 10 кПа в 1 мин. Длительность компрессии составляла 4–8 мин, декомпрессии – 2–4 мин [3, 4, 5].

Оценка уровня довербального развития младенцев с гипоксически-ишемической энцефалопатией после окончания курса комплексного лечения/абилитации с включением сеансов гипербарической оксигенации достоверно превышала таковую до начала курса лечения/абилитации ($p < 0,05$)

Заключение. Применение гипербарической оксигенации в комплексном лечении новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией приводит к достоверному повышению оценки довербального развития ($p < 0,05$).

Литература

1. Алгоритм балльной оценки и программа комплексной коррекции психоневрологических нарушений у новорожденных детей : инструкция по применению 096–1006 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.04.2007 / М. Г. Девялтовская, Б. Л. Елиневский ; Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструкт.-метод. док. – Минск, 2007. – Вып. 8, Т. 5. – С. 96–108.
2. Гипербарическая медицина : практ. рук. : пер. с англ. / под ред. Д. Матье. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 720 с.
3. Симченко, А. В. Современные подходы к проведению сеансов гипербарической оксигенации у новорожденных / А. В. Симченко, М. Г. Девялтовская // Мед. новости. – 2018. – № 5. – С. 25–28.
4. Улезко, Е. А. Программа мониторинга гипербарической оксигенации у новорожденных детей [Электронный ресурс] / Е. А. Улезко, М. Г. Девялтовская, А. В. Симченко // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегодник / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч. мед. б-ка ; ред. В. И. Жарко [и др.]. – Минск, 2017. Вып. 22. – Режим доступа: med.by/dmn. – Дата доступа: 21.10. 2016.
5. Метод медицинской реабилитации детей с последствиями пре- и перинатального поражения нервной системы : инструкция по применению 052–0717 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.08.2017 / Е. А. Улезко, М. Г. Девялтовская, А. В. Симченко. – Минск, 2017. – 7 с.

COMPLEX CLINICAL APPROACH FOR DISABILITIES OF LANGUAGE AND SPEECH DEVELOPMENT

Devyaltovskaya M. G., Simchenko A. V.

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

Summary. An assessment of the preverbal development of 68 newborns with the diagnosis «Encephalopathy of the newborn of hypoxic-ischemic genesis» at the age of 7–9 days (before the start of the course of rehabilitation and rehabilitation) in 1 month of life was carried out. (after completion of the course of habilitation / rehabilitation). The use of hyperbaric oxygenation in the complex treatment of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy led to a significant increase in the assessment of preverbal development ($p < 0.05$).

Key words: abilitation, hyperbaric oxygenation, hypoxic-ischemic encephalopathy, preverbal development.

Поступила 31.07.2018

СОСУДИСТЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ЛИКВОРОДИНАМИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА

Девялтовская М.Г., Симченко А.В., Крамко Д.А.

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

Резюме. Исследованы структуры головного мозга у 61 ребенка в возрасте от 0 до 5 лет с сосудистой патологией головного мозга. Установлены следующие типичные изменения ликворного пространства головного мозга: увеличение размеров височных рогов, расширение 4-го желудочка, увеличение размеров межполушарной щели. МРТ является приоритетным методом диагностики сосудистой патологии головного мозга.

Ключевые слова: Сосудистые мальформации, головной мозг, дети, компьютерная томография, лучевая диагностика, нейросонография, магнитно-резонансная компьютерная томография, перинатальное поражение нервной системы.

Введение. Сосудистые мальформации (СМ) головного мозга относятся к врожденным очаговым сосудистым аномалиям, наиболее часто встречающимся в области нервной системы, составляя 5–25 % всех сосудистых аномалий организма человека [1].

Впервые сосудистая мальформация головного мозга описана в работе У. Гунтера, в 1757 г., где впервые применен термин «malformation», обозначающий «порок развития». Сосудистые мальформации представляют локальную или распространенную аномалию развития сосуда с сохранением примитивного эмбрионального типа строения сосудистой стенки и гемодинамики [2].

Среди СМ выделяют спорадические случаи и наследственные, которые не отличаются между собой ни морфологическими особенностями, ни клиническими проявлениями. Нарушение эмбрионального развития сосудов связывают с влиянием повреждающих факторов, действующих на ранних этапах эмбрионального периода [1]. Существуют несколько гипотез относительно возникновения сосудистых мальформаций: агенезия капилляров в эмбриональном периоде [3]; задержка развития в эмбриональном периоде сосудистых связей между артериями и венами и сохранение примитивных первичных соединений [4]; формирование артериовенозных пороков развития посредством прямого шунтирования через слабо дифференцированные сосуды, минуя капиллярное русло; локальные ангиобластические нарушения [5]. Роль наследственности при сосудистых мальформациях ранее оценивали с осторожностью, однако в последние годы появились сообщения о семейных случаях. У пациентов, предрасположенных к образованию мальформаций, предполагают наличие неидентифицированного мутантного гена, связанного с повреждающим фактором и извращенным метаморфозом первичных капилляров [6]. Причины увеличения и пусковые механизмы «роста» СМ в постнатальном периоде не установлены. Предполагают, что пусковым механизмом могут быть травма, метаболические и гемодинамические нарушения.

Локализация СМ в ЦНС весьма разнообразная. Они могут располагаться в различных отделах головного мозга (полушария большого мозга, мозжечок, подкорковые структуры, ствол мозга) и в спинном мозге. Диагностика СМ значительно улучшилась с внедрением в клиническую практику нейровизуализирующих методов обследования [1].

СМ представляет собой сплетение сосудов, в которых существует аномальная связь между артериальным и венозным кровообращением. СМ могут питаться от одной и большего числа расширенных артерий; дренажные вены могут отводить кровь в поверхностную, глубокую или обе венозные системы одновременно [7].

Углубленных эпидемиологических исследований проблемы СМ ГМ у детей практически нет. Это связано с тем что, несмотря на врожденный характер мальфор-

маций, только 20–30 % проявляются в детском возрасте (до 5 лет); Возможности диагностики СМ прямо связаны с технической оснащенностью организаций здравоохранения на всех уровнях. Российскими исследователями доказано, что в большинстве наблюдений внутричерепные нетравматические кровоизлияния у детей в возрасте до 6 лет (кроме новорожденных) обусловлены сосудистыми мальформациями ГМ. Установлено, что клинические проявления и диагностика не могут коррелировать с заболеваемостью. В большинстве случаев патология имеет «немое» течение [8].

Цель работы: изучить структуры головного мозга у детей с сосудистой патологией головного мозга.

Материалы и методы исследования. Исследованы структуры головного мозга у 61 ребенка с сосудистой патологией головного мозга. Обследованы дети в возрасте 1–12 месяцев (20 младенцев), 2–3 года (31 ребенок), 4–5 лет (10 детей). Дети обследовались на базе педиатрического отделения для детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска, организаций здравоохранения Республики Беларусь. Критериями исключения из исследования явились генетические и хромосомные болезни. Для характеристики структур головного мозга применялись компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Компьютерная томография проводилась на спиральном мультисрезовом томографе (32) General Electric «Light Speed», магнитно-резонансная томография – на магнитно-резонансном томографе «Signa- profile» 0,2 Т.

Нейросонографическое исследование осуществлялось с использованием ультразвукового сканера, имеющего датчики, совмещенные с импульсным Допплером: «Philips» HDI-4000 США; «Voluson» 730 Expert, «Medison» 8800.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программ Excel, STATISTICA 8.1. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (QL–QU). Нормативные размеры структур головного мозга у детей различных возрастных групп определяли с помощью методов научнообоснованной (доказательной) медицинской практики. Применялся ROC-анализ, рассчитывались чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Качество теста оценивалось согласно экспертной шкале для значений показателей площади под ROC-кривой, диагностически значимым считалось значение площади 0,70 и более. Между патологическим и нормальным значением определялся пороговый уровень на основании максимальной чувствительности и специфичности. Значения чувствительности и специфичности 65 % и более оценивались как удовлетворительные. При проверке статистических гипотез значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Определены изменения ликворного пространства, специфичные для детей с сосудистой патологией головного мозга. Полученные данные представлены в таблице 1.

Для младенцев в возрасте 1–12 месяцев с сосудистой патологией головного мозга характерны следующие изменения ликворного пространства: увеличение размеров боковых желудочков более 7 мм, расширение височных рогов более 6 мм, расширение 3-го желудочка более 4 мм, расширение 4-го желудочка более 11 мм, увеличение размеров межполушарной щели более 3 мм, увеличение жидкости на конвексе более 4 мм.

Таблица 1 – Размеры (мм) структур головного мозга у детей с сосудистой патологией головного мозга в возрасте 1–12 месяцев, 2–3 года, 4–5 лет

	Боковой желудочек D	Боковой желудочек S	Височные рога	3-й желудочек	4-й желудочек	Межполушарная щель	Жидкость на конвексе
дети в возрасте 1–12 месяцев (n=20)							
Me	6,5	6,5	4,5	3,0	10,5	3,0	3,0
QL	5,0	5,0	1,5	3,0	7,0	2,0	2,0
QU	11,0	11,0	8,5	5,0	12,5	4,0	4,0
Пороговый уровень	7,0	7,0	6,0	3,0	11,0	3,0	4,0
дети в возрасте 2–3 лет (n=31)							
Me	8,0	9,0	3,5	3,0	13,0	3,0	3,0
QL	6,0	6,0	2,0	3,0	12,0	2,0	2,0
QU	13,0	13,0	5,0	7,0	16,0	6,0	3,5
Пороговый уровень	11,0	11,0	5,0	3,0	13,0	4,0	3,0
дети в возрасте 4–5 лет (n=10)							
Me	7,0	7,0	1,5	3,0	13,5	3,5	3,0
QL	4,0	4,0	1,0	3,0	12,0	3,0	3,0
QU	8,0	9,0	2,0	4,0	15,0	4,0	3,0
Пороговый уровень	7,0	7,0	2,0	4,0	13,0	3,0	3,0

У детей 2–3 лет выявлены следующие изменения: увеличение размеров боковых желудочков более 11 мм, расширение височных рогов более 5 мм, расширение 4-го желудочка более 13 мм, увеличение размеров межполушарной щели более 4 мм.

У пациентов 4–5 лет определены изменения ликворного пространства в виде: увеличения размеров боковых желудочков более 7 мм, расширения височных рогов более 2 мм, расширения 3-го желудочка более 4 мм, расширения 4-го желудочка более 13 мм, увеличения размеров межполушарной щели более 3 мм.

Особую группу СМ ГМ представляют мальформации, локализованные в области вены Галена. Такая мальформация выявлена у 2 детей в возрасте 2–3 лет. Частота аневризмы вены Галена составляет около 1% в структуре всех сосудистых мальформаций ГМ человека

Заключение. МРТ является приоритетным методом диагностики сосудистой патологии головного мозга: дает исчерпывающую информацию об объеме и локализации. Для детей в возрасте от 0 до 5 лет, имеющих сосудистую патологию головного мозга, типичными изменениями ликворного пространства головного мозга являются следующие: увеличение размеров височных рогов, расширение 4-го желудочка, увеличение размеров межполушарной щели.

Литература

1. Ватолин, К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. – М.: Видар, 1995. – 120 с.

2. Perret G., Nishioka H. Report of the Cooperative Study of Intracranial Aneurisms and Subarachnoid Hemorrhage. Arteriovenous malformations // J. Neurosurg. – 1996. V.25. – P. 467–490.
3. Hino A., Fuimoto M., Iwamoto Y. et al. An adult case of recurrent arteriovenous malformation after «complete» surgical excision // Surg. Neurol. – 1999. – V. 52. P. 156–159.
4. Smyth M.D. Stereotactic radiosurgery for pediatric intracranial arteriovenous malformations: the University of California at San Francisco experience // J. Neurosurg. 2002. – V. 97. – P. 243–247.
5. Nataf F., Merienne L., Schlienger M. Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations in children // Neurochirurgie. – 2001. – V. 47, N2 – 3. – P. 304–310.
6. Di Rocco C., Tamburrini G., Rollo M. Cerebral arteriovenous malformations in children // Acta Neurochir. (Wien). 2000. – V. 142. – P. 145–158.
7. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике [Электронный ресурс]: Т. 3 / под ред. В.В. Митькова. – Электрон. текстовые и граф. дан. – М.: Видар-М, 2005. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).
8. Hashimoto T., Lawton M.T., Went G. et al. Gene microarray analysis of human brain arteriovenous malformations // Neurosurgery. – 2004. – V. 54. – P. 410–425.

VASCULAR MALFORMATION OF THE BRAIN IN CHILDREN: THE STATE OF LIKOVORODINAMIC BRAIN SPACE

Devyaltovskaya M.G., Simchenko A.V., Kramko D.A.

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

Summary. The brain structures in 61 children aged 0 to 5 years with vascular malformation were studied. The following typical changes in the cerebral cerebrospinal space were established: an increase in the size of the temporal horns, expansion of the 4-th ventricles, an increase in the size of the of the interhemispheric fissure. MRI is the priority diagnosis method of vascular pathology.

Key words: vascular malformation, brain, children, computed tomography, radiation diagnostics, neurosonography, magnetic resonance computed tomography, perinatal nervous system damage.

Поступила 31.07.2018

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПОСЛЕДСТВИЙ ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Девялтовская М.Г., Крамко Д.А., Симченко А.В., Винокурова И.А., Шумская Н.В.

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

Резюме. Установлена нозологическая структура последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы у 100 детей первого года жизни, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Патология нервной системы зарегистрирована у 100 % младенцев. Самым распространенным диагнозом была энцефалопатия новорожденного смешанного генеза, которая диагностирована у 63 % пациентов. Второе место по частоте встречаемости принадлежало внутренней гидроцефалии – 20 % детей. Внутричерепные кровоизлияния выявлены у каждого третьего ребенка. Перивентрикулярные кровоизлияния I–II степени визуализировались у 14 % младенцев, внутрижелудочковые кровоизлияния II степени – у 3 %, внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени – у 11 % детей.

Ключевые слова: Дети, нервная система, пре- и перинатальное поражение, экстремально низкая и очень низкая масса тела.

Введение. На сегодняшний день актуален вопрос диспансерного наблюдения за детьми, родившимися с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Частота рождения данной группы детей в течение длительного периода времени не имеет тенденции к снижению. Дети, родившиеся преждевременно, постоянно находятся в центре внимания врачей-педиатров, поскольку именно среди них отмечается наиболее высокий удельный вес перинатальной патологии.

От своевременного и качественного проведения лечебно-профилактических мероприятий недоношенным детям, являющимся группой риска, в значительной степени зависит сохранение и укрепление здоровья детского населения.

Неврологические исходы у детей с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела при рождении зависят не только от интенсивности и длительности воздействия гипоксических, инфекционных, травматических, токсических, смешанных факторов, но и от резерва нейропластичности глубоконедоношенных детей. В статье авторы представляют описание последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

В Республике Беларусь на фоне рекордно низкого показателя младенческой смертности детская инвалидность не имеет тенденции к снижению. Наиболее высокая частота патологии нервной системы, приводящей к инвалидности, наблюдается у недоношенных новорожденных. В Российской Федерации пре- и перинатальные поражения центральной нервной системы, являющиеся основной причиной детской инвалидности, в 88 % случаев наблюдаются у недоношенных новорожденных [1]. В США и Европе детская инвалидность по недоношенным детям составляет до 30 %, причем в основном за счет выхаживания детей с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела при рождении [2]. По данным различных авторов, в Российской Федерации частота формирования тяжелой психоневрологической патологии у глубоконедоношенных детей представлена в широком диапазоне: от 12 до 50 % [3]. Частота неврологического и эмоционального дефицита в долгосрочном прогнозе у данной категории детей может достигать 100 % [4]. Такие тяжелые исходы, как задержка умственного развития, детский церебральный паралич, потеря слуха, остаются на стабильно высоком уровне. Неврологические исходы у детей с очень низкой массой тела и экстремально низкой массой тела при рождении зависят не только от интенсивности и длительности воздействия гипоксических, инфекционных, травматических, токсических, смешанных факторов, но и от резерва нейропластичности глубоконедоношенных детей. Сочетанное влияние неблагоприятных антенатальных факторов приводит к тому, что практически все младенцы, родившиеся недоношенными, внутриутробно развиваются в условиях гипоксии, влияющей на развитие и созревание головного мозга. Перинатальное постгипоксическое поражение центральной нервной системы у глубоконедоношенных новорожденных составляет 100 % [5].

Материалы и методы исследования. Проведен анализ данных медицинских карт стационарных пациентов педиатрических отделений ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» за 2015, 2016 и 2017 годы. Для анализа отобраны медицинские карты детей первого года жизни, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Из 100 детей 69 младенцев родились с очень низкой массой тела (от 1000 до 1500 гр), 31 ребенок – с экстремально низкой массой тела (до 1000 гр).

Результаты исследования и обсуждение. Установлена нозологическая структура последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы у 100 детей первого года жизни, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Проведен анализ антропометрических характеристик 100 исследуемых детей. Масса тела при рождении составила 1 230,0 (990; 1400) граммов; рост – 37,0 (35,0; 39,0) сантиметров; окружность груди – 24,0 (35,0; 39,0) сантиметров; окружность головы – 27,0 (26,0; 28,0) сантиметров. С очень низкой массой тела (от 1000 до 1500 гр) родились 69 младенцев, 31 ребенок – с экстремально низкой массой тела (до 1000 гр).

Патология нервной системы зарегистрирована у 100 % младенцев. Частота встречаемости болезней нервной системы у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении отражена на рисунке 1.

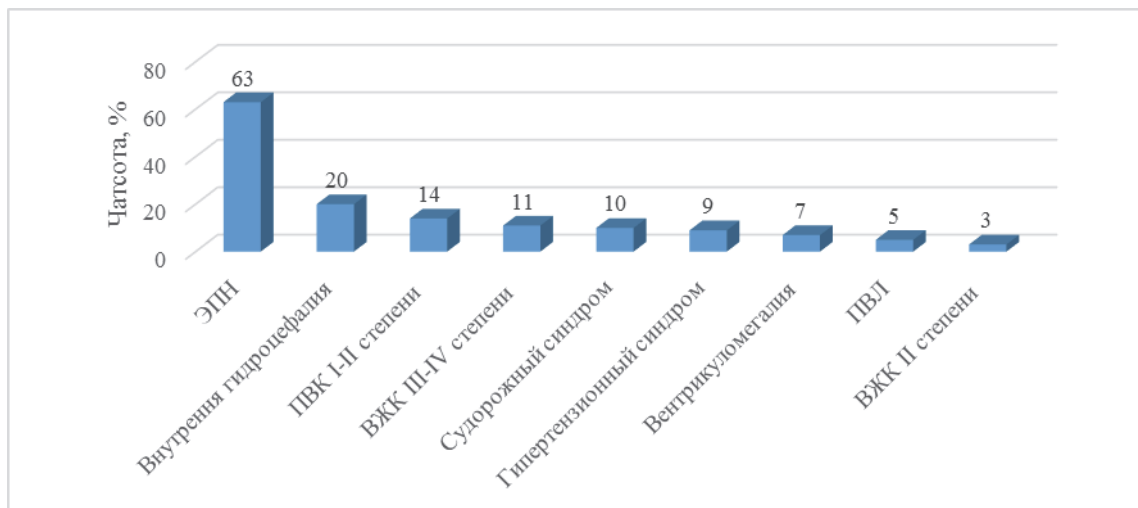


Рисунок 1 – Частота встречаемости болезней нервной системы у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении

У исследуемых новорожденных самым распространенным диагнозом была энцефалопатия новорожденного смешанного генеза, которая диагностирована у 63 % пациентов. Второе место по частоте встречаемости принадлежало внутренней гидроцефалии – 20 % детей. Внутрочерепные кровоизлияния выявлены у каждого третьего ребенка. Перивентрикулярные кровоизлияния I–II степени визуализировались у 14 % младенцев, внутрижелудочковые кровоизлияния II степени – у 3 %, внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени – у 11 % детей. Судорожный синдром манифестировал в течение первого года жизни у каждого десятого ребенка с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Симптоматической эпилепсией страдали 8 % пациентов. Врожденные пороки развития головного мозга обнаружены у 11 % младенцев. Значительное место в нозологической структуре заняли гипертензионный синдром (9 %), вентрикуломегалия (7 %), перивентрикулярная лейкомаляция (5 %).

На протяжении первого года жизни задержку темпов общего развития имели 45 % младенцев. В психомоторном развитии отставали 55 % младенцев. Диагноз «Детский церебральный паралич» выставлен к годовалому возрасту 19 % детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой, последствия раннего органического поражения центральной нервной системы – 14 %, спастический тетрапарез сформировался у 16 % пациентов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения в клиническую практику новых научно обоснованных подходов к медицинской профилактике, лечению и реабилитации детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Заключение. На основании анализа данных медицинских карт стационарных пациентов установлена нозологическая структура последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы у 100 детей первого года жизни, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Получены следующие выводы:

1. Патология нервной системы зарегистрирована у 100 % младенцев. Самым распространенным диагнозом была энцефалопатия новорожденного смешанного генеза, которая диагностирована у 63 % пациентов. Второе место по частоте встречаемости принадлежало внутренней гидроцефалии – 20 % детей. Внутрочерепные кровоизлияния выявлены у каждого третьего ребенка. Перивентрикулярные кровоизлияния I–II степени визуализировались у 14 % младенцев, внутрижелудочковые кровоизлияния II степени – у 3 %, внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени – у 11 % детей. Судорожный синдром манифестировал в течение первого года жизни у каждого десятого ребенка с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Симптоматической эпилепсией страдали 8 % пациентов. Врожденные пороки развития головного мозга обнаружены у 11 % младенцев. Значительное место в нозологической структуре занимают гипертензионный синдром (9 %), вентрикуломегалия (7 %), перивентрикулярная лейкомаляция (5 %).

2. На протяжении первого года жизни задержку темпов общего развития имели 45 % младенцев. В психомоторном развитии отставали 55 % младенцев. Диагноз «Детский церебральный паралич» выставлен к годовалому возрасту 19 % детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой, последствия раннего органического поражения центральной нервной системы – 14 %, спастический тетрапарез сформировался у 16 % пациентов.

3. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения в клиническую практику новых научно обоснованных подходов к медицинской профилактике, лечению и реабилитации детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Литература

1. Алиева, А. А. Медико-социальные аспекты инвалидности и медицинской реабилитации детей с последствиями перинатальной ишемии мозга и задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. ... к-та мед. наук / А. А. Алиева. М., 2008.
2. Avery, Gordon B. // Neonatology (Pathophysiology and Management of the Newborn) MacDonald, Mhairi, G Sessa, Mary M C, Mullet, Martha D; MacDonald [et al.] – Edition 6th Philadelphia. Lippicott Williams. 2005. – P. 1504.
3. Неонатология: учеб. пособие / А.К. Ткаченко [и др.]; под ред. А. К. Ткаченко, А. А. Устинович. – Минск: Выш. шк., 2009. – 494 с.
4. Неонатология. Практические рекомендации: пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Прокитте. – М.: Мед. лит., 2011. – 592 с.: ил.
5. Валиулина, А.Я. Состояние здоровья детей раннего возраста, перенесших неонатальную реанимацию / А.Я. Валиулина, Э.Н. Ахмадеева, О.А. Брюханова // Здоровоохранение и социальное развитие Башкортостана. Спецвыпуск. – 2009. – С. 74–79.

STRUCTURE OF CONSEQUENCES PRE- AND PERINATAL DAMAGE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF PRETERM NEWBORNS WITH LOW BODY WEIGHT

**Devvaltovskaya M.G., Kramko D.A., Simchenko A.V., Vinokurova I.A.,
Shumskaya N.V.**

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

Summary. Installed structure of consequences pre- and perinatal damage of the central nervous system at 100 childrens. Everyone has damage of the central nervous system. Most common was encephalopathy, which met at 63 % childrens. On the second place-hydrocephalus. Every third patient has intracranial hemorrhage.

Key words: Pre-and perinatal lesion, children, nervous system, extremely low and very low body weight. children, nervous system.

Поступила 31.07.2018

ОСОБЕННОСТИ ЛИКВОРОДИНАМИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Симченко А.В., Крамко Д.А., Бучель Ю.Ю.,
Шумская Н.В.

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

Резюме. Исследованы клинико-неврологический статус и структуры головного мозга у 74 детей в возрасте от 0 до 5 лет с повреждением центральной нервной системы в перинатальном периоде. Установлены следующие типичные изменения ликворного пространства головного мозга: увеличение размеров боковых желудочков, расширение 3-го и 4-го желудочков, увеличение размеров межполушарной щели и жидкости на конвексе. Для визуализации перечисленных изменений у младенцев первого года жизни приоритетным методом является нейросонография, у детей в возрасте 2–5 лет – компьютерная рентгеновская томография.

Ключевые слова: головной мозг, дети, компьютерная томография, лучевая диагностика, нейросонография, магнитно-резонансная компьютерная томография, перинатальное поражение нервной системы.

Введение. Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) обуславливают высокий процент неврологических расстройств: от легких функциональных нарушений до выраженных, приводящих к инвалидности состояний. В дальнейшем эти поражения могут приводить к детскому церебральному параличу (ДЦП), симптоматическим формам эпилепсии, задержке психического, психомоторного, речевого развития, минимальным мозговым дисфункциям [1, 2]. Данные заболевания во многом определяют инвалидизацию и социальную дезадаптацию у пациентов. При несвоевременном выявлении и позднем начале лечебно-реабилитационных мероприятий существует высокая вероятность развития нарушений становления высших психических функций [3, 4]. Это определяет чрезвычайную актуальность изучаемой проблемы.

На сегодняшний день разработаны и внедрены в клиническую практику эффективные методы ранней диагностики поражений головного мозга у детей, в первую очередь это методы нейровизуализации. Для оценки церебрального повреждения у новорожденных и детей раннего возраста наиболее перспективными для определения объема и оптимизации лечебных и реабилитационных мероприятий являются нейросонография (НСГ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

В последние годы в исследованиях головного мозга детей первого года жизни ведущее место приходится на долю НСГ. С ее помощью удастся получить объемное изображение ликворной системы и вещества мозга. Ультразвуковая доплерография дает возможность исследовать характеристики мозгового кровотока. Чрезвычайная популярность ультразвуковых исследований (УЗИ) в детском возрасте, в отличие от большинства методов нейровизуализации, обусловлена отсутствием необходимости в абсолютной обездвиженности пациентов. Информативность ультразвукового исследования обеспечивается проведением его только при открытом родничке и ограничивается возрастом пациента [5].

Неоценимо возрастает роль КТ в диагностике последствий перинатального поражения ЦНС. КТ является более информативным методом исследования всех отделов и структур головного мозга, когда закрываются естественные отверстия черепа и уже невозможно использование НСГ [2, 6, 7]. Она позволяет визуализи-

ровать мозговое вещество, ликворосодержащие полости, характер деформации ликворосодержащих систем, степень декомпенсации ликворообращения и причины расстройства циркуляции спинномозговой жидкости. Создается возможность детального анализа признаков диффузного, локального и асимметричного расширения желудочковой системы, проявлений атрофии мозга. Определяется форма, локализация, размеры порэнцефалических и внутримозговых кист. КТ позволяет отчетливо определить градиент плотности мозговой ткани в зависимости от размеров ликворных полостей, что способствует выявлению участков пониженной плотности вокруг желудочков мозга. С помощью этого метода оценивается состояние борозд, извилин мозга, положение серповидного отростка и намета мозжечка; хорошо визуализируются также асимметрия силвиевых борозд, кистозные изменения субарахноидальных пространств, микрогирия, сужения субарахноидальных и субдуральных пространств [8].

Наиболее перспективным методом исследования на сегодняшний день является магнитно-резонансная томография (МРТ). Высокая разрешающая способность, возможность получения изображений в различных плоскостях при отсутствии источника ионизирующего излучения, делают этот метод наиболее информативным в плане выявления патологического процесса, явившегося первопричиной расстройства ликворообращения. Определяемые по данным МРТ характер деформации желудочковой системы и субарахноидальных пространств, степень декомпенсации ликворообращения являются незаменимыми для уточнения этиологии заболевания. По данным МРТ определяются краниовентрикулярные коэффициенты, ширина субарахноидальных щелей, толщина мозгового плаща, степень деформации и дислокации ликворосодержащих систем, выявляется причина окклюзии водопровода мозга, III и IV желудочков мозга [9].

Перечисленные методы нейровизуализации позволяют в самые ранние сроки выявлять структурные изменения в головном мозге [6]. Учитывая анатомо-физиологические особенности развития нервной системы у детей, клинические симптомы формирования неврологической патологии начинают проявляться намного позже, чем формируются органические поражения головного мозга [3]. Неврологическая симптоматика не всегда отражает истинную степень поражения ЦНС. Морфофункциональная незрелость ЦНС часто обуславливает однотипность и генерализованность клинических проявлений независимо от степени, характера, глубины и распространенности интракраниальных повреждений, что затрудняет их дифференциальную диагностику. Ранняя топическая диагностика и оценка прогноза перинатальных повреждений мозга у новорожденных и детей раннего возраста определяет возможность своевременного и эффективного лечения, предупреждения осложнений и максимально раннего восстановления нарушенных функций [8]. Это обуславливает необходимость создания современных подходов к диагностике неврологической патологии, основываясь на данных лучевого исследования головного мозга.

Цель работы: определить изменения ликворного пространства, специфичные для детей с повреждением центральной нервной системы в перинатальном периоде.

Материалы и методы исследования. Исследованы клиничко-неврологический статус и структуры головного мозга у 74 детей с повреждением центральной нервной системы в перинатальном периоде. Обследованы дети в возрасте 1–12 месяцев (25 младенцев), 2–3 года (32 детей), 4–5 лет (17 детей). Дети обследовались на базе педиатрического отделения для детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска, организаций здравоохранения Республики Беларусь. Критериями исключения из исследования явились генетические и хромосомные болезни. Для оценки структур головного мозга применялись три метода нейровизуализации: нейросонография (НСГ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Компьютерная томография проводилась на спиральном мультисрезовом томографе (32) General Electric «Light Speed», магнитно-резонансная томография – на магнитно-резонансном томографе «Signa-profile» 0,2 Т.

Нейросонографическое исследование осуществлялось с использованием ультразвукового сканера, имеющего датчики, совмещенные с импульсным Допплером: «Philips» HDI-4000 США; «Voluson» 730 Expert, «Medison» 8800.

Методами нейровизуализации оценивались следующие изменения:

- состояние субарахноидального пространства;
- расширение желудочковой системы: передних, задних рогов, тела боковых желудочков, асимметричное расширение боковых желудочков, расширение III желудочка, расширение IV желудочка;
- изменения вещества головного мозга: кальцинаты, очаговое усиление эхогенности, кистозно-атрофические, субатрофические изменения, субэпендимальные кисты, перивентрикулярные кисты, глиоз;
- врожденные пороки развития головного мозга: порэнцефалические, арахноидальные кисты, кистозное расширение Cisterna magna, киста задней черепной ямки, ретроцеребеллярные кисты, агенезия (гипоплазия) мозолистого тела, аплазия (гипоплазия) мозжечка, аплазия (гипоплазия) червя мозжечка, порэнцефалия, голопроэнцефалия, пахигирия, полимикрогирия;
- изменения в зрительных буграх: кальцинаты, очаговое усиление эхогенности, кальцинаты в базальных ядрах.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программ Excel, STATISTICA 8.1. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (QL–QU). Нормативные размеры структур головного мозга у детей различных возрастных групп определяли с помощью методов научнообоснованной (доказательной) медицинской практики. Применялся ROC-анализ, рассчитывались чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Качество теста оценивалось согласно экспертной шкале для значений показателей площади под ROC-кривой, диагностически значимым считалось значение площади 0,70 и более. Между патологическим и нормальным значением определялся пороговый уровень на основании максимальной чувствительности и специфичности. Значения чувствительности и специфичности 65 % и более оценивались как удовлетворительные. При проверке статистических гипотез значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Изучение структур головного мозга проведено младенцам в возрасте 1–12 месяцев со следующими диагнозами: энцефалопатия новорожденного – 36,0 % (9) детей; задержка психомоторного развития – 40,0 % (10); задержка моторного развития – 8,0 % (2) детей. Дети с диагнозами: последствия раннего органического поражения ЦНС и судорожный синдром составили 16,0 % (4).

Проведено изучение структур головного мозга детям в возрасте 2–3 лет. Пациенты имели следующие диагнозы: детский церебральный паралич – 28,1 % (9) детей; задержка психоречевого развития – 18,8 % (6); задержка темпов речевого развития – 12,5 % (4); симптоматическая эпилепсия – 9,4 % (3); последствия раннего органического поражения ЦНС – 6,3 % (2). Диагнозы судорожный синдром и пирамидная симптоматика выявлены с одинаковой частотой – у 12,5 % (4) пациентов. Задержка моторного развития и тетрапарез диагностированы у 6,25 % (2) пациентов.

Исследованы клиничко-неврологический статус и структуры головного мозга у 17 детей в возрасте 4–5 лет с повреждением центральной нервной системы в перинатальном периоде. Клинический диагноз, который объединял ряд психоневрологических нарушений, и формулировался «Последствия раннего органического поражения ЦНС»,

зарегистрирован у 64,7 % (11) 4–5-летних детей из числа обследованных. Сочетание двух и более диагнозов наблюдалось у каждого третьего пациента – 35,2 % детей. Эпилепсию имели 11,8 % (2) детей, детский церебральный паралич – 23,5 % (4). Пациенты, у которых основным клиническим диагнозом был судорожный синдром, имели в ряде случаев сопутствующие диагнозы. Задержка темпов речевого развития выявлена у 20,2 % (17) детей, задержка психоречевого развития – у 41,2 % (7) пациентов.

Определены изменения ликворного пространства, специфичные для детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Изменения ликворного пространства у детей с поражением центральной нервной системы в перинатальном периоде

Структуры головного мозга	Me	Min	Max	QL	QU	Пороговый уровень	Se	Sp
дети в возрасте 1–12 месяцев (n=25)								
Боковой желудочек D	8,5	3,0	40,0	5,0	15,0	8,0	62,50 %	55,88 %
Боковой желудочек S	9,5	3,0	42,0	5,5	16,5	6,0	75,00 %	–
Височные рога	6,0	2,0	10,0	2,0	10,0	6,0	75,00 %	–
3-й желудочек	4,0	1,0	10,0	3,0	6,0	4,0	64,00 %	85,74 %
4-й желудочек	10,0	3,0	35,0	7,0	12,0	5,0	88,00 %	–
Межполушарная щель	3,0	2,0	8,0	3,0	6,0	3,0	76,92 %	66,67 %
Жидкость на конвексе	4,0	1,0	7,0	3,0	5,0	3,0	84,62 %	87,50 %
дети в возрасте 2–3 лет (n=32)								
Боковой желудочек D	11,0	6,0	40,0	9,0	20,0	9,0	78,13 %	96,00 %
Боковой желудочек S	12,0	6,0	37,0	10,0	17,0	9,0	87,50 %	91,30 %
Височные рога	7,0	5,0	20,0	5,0	16,5	5,0	100,00 %	100,00 %
3-й желудочек	7,0	3,0	23,0	4,0	9,0	5,0	71,88 %	95,67 %
4-й желудочек	13,0	9,0	26,0	12,0	16,0	16,0	–	83,33 %
Межполушарная щель	6,0	2,0	12,0	5,0	7,5	5,0	80,00 %	85,71 %
Жидкость на конвексе	5,0	2,0	6,0	3,0	6,0	4,0	66,67 %	100,00 %
дети в возрасте 4–5 лет (n=17)								
Боковой желудочек D	10,0	5,0	58,0	7,0	13,0	9	58,82 %	95,92 %
Боковой желудочек S	11,0	4,0	58,0	8,0	12,0	8	76,47 %	81,63 %
Височные рога	5,0	2,0	6,0	2,0	6,0	4	71,43 %	83,33 %
3-й желудочек	4,0	2,0	20,0	4,0	6,0	4	82,35 %	69,39 %
4-й желудочек	14,0	11,0	23,0	12,0	16,0	13	64,71 %	57,14 %
Межполушарная щель	4,0	2,0	5,0	4,0	5,0	4	78,57 %	92,00 %
Жидкость на конвексе	4,0	2,0	7,0	3,0	5,0	4	73,33 %	96,00 %

Размеры правого бокового желудочка у детей 1–12 месяцев с расширением желудочковой системы головного мозга равны 8,0 мм (Sp 62,50 %, Se 55,88 %), левого бокового желудочка составили 6,0 мм (Sp 75,00 %), височных рогов – 6,0 мм (Sp 75,00 %), третьего желудочка – 4,0 мм (Sp 64,00 %, Se 85,74 %), четвертого желудочка – 5,0 мм (Sp 88,00 %), межполушарной щели – 3,0 мм (Sp 76,92 %, Se 66,67 %), жидкости на конвексе – 3 мм (Sp 84,62 %, Se 87,50 %).

У детей в возрасте 2–3 лет с расширением желудочковой системы головного мозга размеры правого бокового желудочка равнялись 9,0 мм (Sp 78,13 %, Se 96,00 %), левого бокового желудочка – 9,0 мм (Sp 87,50 %, Se 91,30 %), височных рогов – 5,0 мм

(Sp 100,00 %, Se 100,0 %), третьего желудочка – 5,0 мм (Sp 71,88 %, Se 95,67 %), четвертого желудочка – 16,0 мм (Se 83,33 %), межполушарной щели – 5,0 мм (Sp 80,0 %, Se 85,71 %), жидкости на конвексе – 4 мм (Sp 66,67 %, Se 100,0 %).

У 4–5-летних детей размеры правого бокового желудочка с равнялись 9,0 мм (Sp 58,82 %, Se 95,92 %), левого бокового желудочка – 8,0 мм (Sp 76,47 %, Se 81,63 %), височных рогов – 4,0 мм (Sp 71,43 %, Se 83,33 %), третьего желудочка – 4,0 мм (Sp 82,35 %, Se 69,39 %), четвертого желудочка – 13,0 мм (Sp 64,71 %, Se 57,14 %), межполушарной щели – 4,0 мм (Sp 78,57 %, Se 92,0 %), жидкости на конвексе – 4 мм (Sp 73,33 %, Se 96,0 %).

В целом для младенцев в возрасте 1–12 месяцев с расширением желудочковой системы головного мозга характерны следующие изменения ликворного пространства: увеличение размеров боковых желудочков более 6 мм, расширение височных рогов более 6 мм, расширение 3-го желудочка более 4 мм, деформация 4-го желудочка 5 мм и более, увеличение размеров межполушарной щели более 3 мм, увеличение жидкости на конвексе более 3 мм.

У детей 2–3 лет с расширением желудочковой системы головного мозга обнаружены следующие изменения ликворного пространства: увеличения размеров боковых желудочков более 9 мм, расширения височных рогов более 4 мм, расширения 3-го желудочка более 4 мм, расширения 4-го желудочка более 13 мм, увеличения размеров межполушарной щели более 4 мм, увеличения жидкости на конвексе более 4 мм.

У 4–5 летних пациентов с расширением желудочковой системы головного мозга выявлялись изменения ликворного пространства в виде: увеличения размеров боковых желудочков более 8 мм, расширения височных рогов более 4 мм, расширения 3-го желудочка более 4 мм, расширения 4-го желудочка более 13 мм, увеличения размеров межполушарной щели более 4 мм, увеличения жидкости на конвексе более 4 мм.

Заключение. Для детей в возрастном диапазоне от 0 до 5 лет, имеющих перинатальное поражение центральной нервной системы, типичными изменениями ликворного пространства головного мозга являются следующие: увеличение размеров боковых желудочков, расширение 3-го и 4-го желудочков, увеличение размеров межполушарной щели и жидкости на конвексе. Для выявления перечисленных изменений у младенцев первого года жизни приоритетным методом является нейросонография, у детей в возрасте 2–5 лет – компьютерная рентгеновская томография.

Литература

1. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – 2-е изд. – М.: Триада-Х, 2005. – 672 с.
2. Ахметбаева, А.К. Нейровизуализация нарушений органогенеза головного мозга / А.К. Ахметбаева, А.А. Янченк, А.В. Рахимбеков, К.В. Тимофеева // Наука и здравоохранение. – 2012. – № 5. – С. 73–76.
3. Жукова, Л.И. Эхографическая картина воспалительных заболеваний головного мозга и их последствий у грудных детей / Л.И. Жукова, О.С. Зуева, Т.М. Рябов // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 1 (21). – С. 59–63.
4. Аминов, Х.Д. Функциональные методы нейровизуализации при детском церебральном параличе / Х.Д. Аминов, А.И. Икрамов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 1. – С. 25–28.
5. Труфанов, Г.Е. Особенности применения методов лучевой диагностики в педиатрической практике / Г.Е. Труфанов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6, вып. 6. – С. 48–54.
6. Шехтман, А.Г. Применение метода магнитно-резонансной томографии в клинической оценке структур головного мозга в норме и при опухолевой патологии / А.Г. Шехтман, О.Я. Малыгина // Медицинский Альманах. – 2014. – № 5(35). – С. 174–178.
7. Васильев, А.Ю. Лучевая диагностика в педиатрии: национальное руководство / А.Ю. Васильев [и др.]; под ред. А.Ю. Васильева, С.К. Тернового. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с.

8. Лютая, Е.Д. Лучевая диагностика в зеркале доказательной медицины / Е.Д. Лютая // Вестник ВолГМУ. – 2006. – № 4(20). – С. 20–26.

9. Клещенко, Е.И. Использование диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии для выявления гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных / Е.И. Клещенко, Е.В. Шимченко, К.Ф. Голосеев // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т.11, № 1. – С. 69–73.

PECULIARITIES OF LIKOVORODINAMIC BRAIN SPACE IN CHILDREN WITH DAMAGE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PERINATAL PERIOD

Devyaltovskaya M.G., Ulezko E.A., Simchenko A.V.,
Kramko D.A., Buchel Yu.Yu., Shumskaya N.V.

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

Summary. Clinical neurological status and brain structures in 74 children aged 0 to 5 years with damage to the central nervous system in the perinatal period were studied. The following typical changes in the cerebral cerebrospinal space were established: an increase in the size of the lateral ventricles, expansion of the 3-rd and 4-th ventricles, an increase in the dimensions of the interhemispheric fissure and fluid on the convection. For visualization of the listed changes in infants of the first year of life the priority method is neurosonography, in children aged 2–5 years – computer X-ray tomography.

Key words: brain, children, computed tomography, radiation diagnostics, neurosonography, magnetic resonance computed tomography, perinatal nervous system damage.

Поступила 19.07.2018

ЧАСТОТА ИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ВЫХАЖИВАНИИ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Капура Н.Г.¹, Гнедько Т.В.^{1,2}, Витушко А.Н.¹

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

г. Минск, Республика Беларусь

²Национальная академия наук Беларуси

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. У детей обследованной группы преобладали сочетанные дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода на фоне врожденных аномалий развития новорожденных, а также врожденной и приобретенной инфекции. Число различных способов инвазивного доступа в сосудистое русло на пациента составило 3,0 (3,0–4,0) единицы, а общее число разновидностей инвазивного доступа 5,0 (5,9–6,0) единиц. Длительность использования сосудистых инфузионных линий составила 55,5 (43,5–70,7) катетеро-дней. Длительность применения центрального венозного пупочного катетера у обследованных детей составила 4,0 (3,0–6,0) суток.

Ключевые слова: глубоко недоношенные, интенсивная терапия, инвазивные вмешательства.

Введение. На современном этапе развития неонатальной помощи наиболее приоритетным направлением в выхаживании недоношенных является поиск и внедрение в широкую практику методик, снижающих инвазивность проводимой терапии.

Широкое использование инвазивных процедур (интубация трахеи, катетеризация сосудов, зондовое кормление и др.) требует длительного назначения антибакте-

риальной терапии, что способствует формированию внутрибольничных штаммов микроорганизмов и увеличивает риск внутрибольничного инфицирования.

Катетеризация вен широко применяется при проведении интенсивной терапии и выхаживании новорожденных с различными заболеваниями. Во многих случаях это достигается путем постановки центрального венозного катетера (ЦВК), необходимого как для введения лекарственных средств и парентерального питания, так и для проведения мониторинга центрального венозного давления. Инфицирование центрального венозного катетера – катетер-ассоциированная инфекция кровотока (КАИК) – является самой частой причиной приобретенной госпитальной инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и составляет 45–55 % всех инфекционных осложнений. Летальность при КАИК достигает 38 %, в то время как летальность новорожденных в ОРИТ, не связанная с инфекцией, составляет 12,3 % [1, 2].

Существует несколько путей колонизации и инфицирования ЦВК. Наиболее часто миграция бактерий происходит с кожных покровов, реже – через наружное отверстие катетера. Менее вероятно инфицирование за счет переливания контаминированных инфузионных растворов и гематогенный путь инфицирования катетера [3].

Длительность использования центрального венозного катетера является вторым по значимости фактором риска инфекционных осложнений у новорожденных. При использовании пупочных катетеров менее 7 дней частота КАИК составляет 1,0/1000 дней, а при функционировании катетера более 7 дней – 4,0/1000, соответственно, риск возникновения инфекции выше [4]. Тяжелые инфекционные осложнения катетеризации центральных вен развиваются, как правило, после 2 недель от постановки ЦВК [5].

Среди факторов, связанных с КАИК, отмечены длительность парентерального питания и введение катетера после первой недели жизни.

Снижение степени инвазии и частоты катетер-ассоциированных инфекций при выборе сосудистого русла для проведения парентерального питания – максимально раннее энтеральное питание. При наличии у матери молока и отсутствии очагов инфекции – минимальное трофическое питание материнским молоком с первых суток жизни.

Раннее и успешное начало энтеральных кормлений позволяет существенно уменьшить частоту некротизирующего энтероколита и сепсиса, быстрее снижает зависимость от полного парентерального питания и уменьшает таким образом, длительность использования центрального венозного катетера. Все в целом существенно снижает риск возникновения и развития инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных [6].

Цель работы: определить кратность и длительность инвазивных доступов при проведении интенсивной терапии и выхаживании глубоко недоношенных детей.

Материал и методы исследования. Проведено обследование 50 глубоко недоношенных детей, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных и педиатрическом отделении для недоношенных детей ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в 2017–2018 гг. с тяжелыми сочетанными заболеваниями. Проанализированы клиническая характеристика, особенности течения неонатального периода, структура заболеваний обследованных младенцев. Определена кратность инвазивных доступов и длительность их использования.

Использовался клинический метод исследования и структурный анализ с расчетом удельного веса (%) отдельных нозологических форм. Результаты обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. В работе применялись непараметрические методы статистики с определением медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25 –м и 75–м перцентилями [P25–P75].

Результаты исследования и обсуждение. Все младенцы обследованной группы были недоношенными с экстремально низкой массой тела при рождении. Средний гестационный возраст детей составил 28,0 (26,2–29,0) недель. Масса тела при рождении

была 910,0 (805,0–980,0) г, длина тела – 34,0 (33,0–35,75) см, окружность головы – 25,0 (24,0–26,0) см, окружность груди – 22,0 (21,0–23,0) см. Девочек было 32(60 %), мальчиков – 18(36 %).

Состояние новорожденных при рождении оценивалось как очень тяжелое и крайне тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена синдромом дыхательных расстройств и легочно-сердечной недостаточностью. В отделение анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей младенцы были переведены в течение 31,0 (22,7–37,0) минуты. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей составила 6 баллов, к 5 минуте жизни большинство детей 47 (94 %) были взяты на ИВЛ. В первые минуты жизни всем младенцам было введено сурфактант содержащее лекарственное средство «Poractantum Alfa» в дозе 120,0 (120,0–240,0) мг. Повторно порактант альфа вводился 16 (32 %) младенцам, суммарная доза составила 210,0 (120,0–240,0) мг.

Большинству младенцев 47 (94 %) проводилась искусственная вентиляция легких в режиме вспомогательной вентиляции (SIMV), а длительность ИВЛ составила 12,0 (5,0–31,0) суток. На вспомогательную вентиляцию методом (CPAP) было переведено 42 (84 %) младенца, использовалась она длительностью 14,5 (4,0–23,0) суток. Каждый второй младенец (56 %) получал кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода более 40 % продолжительностью 11,5 (2,0–18,5) суток, с содержанием кислорода более 21 % получали все младенцы длительностью 30,0 (18,0–37,0) суток.

В течение первых часов жизни с целью обеспечения адекватного венозного доступа, проведения кардиотонической терапии и достаточной волемической нагрузки у 47 (94 %) младенцев был установлен пупочный венозный катетер. Продолжительность стояния венозного пупочного катетера составила 4,0 (3,0–6,0) суток. Кроме того, у 35 (70 %) младенцев проводился инвазивный мониторинг центральной гемодинамики с использованием артериальных линий, который включен в перечень высокотехнологичных медицинских вмешательств у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Для мониторинга центральной гемодинамики пупочный артериальный катетер использовался продолжительностью 12,0 (8,50–14,0) суток, а у 22 (44 %) младенцев использовался периферический артериальный катетер в течение 16,50 (10,0–24,0) суток.

У 47 (94 %) младенцев использовался микрокатетер продолжительностью 36,0 (30,0–46,50) суток. У каждого второго младенца (50 %) имела место постановка периферического венозного катетера кратностью 3,0 (2,0–4,0) раз и продолжительностью использования 7,0 (3,0–13,0) суток.

Таким образом, число различных способов инвазивного доступа в сосудистое русло у одного пациента составило 3,0 (3,0–4,0) единицы. Длительность использования инвазивных сосудистых доступов составила 55,50 (43,50–70,75) катетеро-дней.

У всех младенцев использовался мочевого катетер общей продолжительностью 4,0 (3,0–8,0) суток с периодической сменой через 3 суток. Для кормления у всех младенцев применялся желудочный зонд продолжительностью 42,0 (31,0–52,0) суток со сменой каждые 3 суток.

Таким образом, общее число разновидностей инвазивного доступа, включая катетеризацию сосудов, постановку эндотрахеальной трубки, желудочного зонда и мочевого катетера составило 5,0 (5,0–6,0) единиц на пациента с кратностью применения 17,0 (13,0–19,0) случаев. Длительность использования всех инвазивных процедур у обследованных новорожденных составила 108,0 (84,0–163,0) суток.

Инфузионную терапию получали все обследованные младенцы с длительностью 51,0 (40,0–64,8) суток. В кардиотонической поддержке нуждались 50 (100 %) младенцев. Проводилась она 0,5 % раствором дофамина в дозе 8,0 (5,0–10,0) мкг/кг/мин продолжительностью 5,0 (2,0–9,0) суток.

В отделении анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных младенцы находились 39,50 (31,0–48,5) суток. Относительная стабилизация состояния наблюдалась у 46 (92 %) обследованных младенцев после проведения первичной реанимации и комплекса интенсивной терапии, у 4 (8 %) младенцев отмечен летальный исход.

Для дальнейшего лечения и выхаживания 46 младенцев были переведены в педиатрическое отделение для недоношенных новорожденных детей, из них 2 детей было переведено в РНПЦ детской хирургии. Возраст при переводе из отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных составлял: 7–28 дней – 2 (4 %) младенца, более 28 дней – 44 (88 %) младенца.

В структуре заболеваний у недоношенных новорожденных первое место занимали дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода (P20–P29) – 196 случаев (удельный вес 30,6 %). В этой группе преобладал респираторный дистресс-синдром – 46 (7,2 %) случаев и дыхательная недостаточность 41 (6,4 %) случаев. Асфиксия при рождении отмечена у 40 (6,2 %) младенцев. Бронхолегочная дисплазия, новая форма диагностирована у 39 младенцев (6,1 %). В 27 (4,2 %) случаях наблюдалась врожденная пневмония, в единичных случаях легочная гипертензия (0,3 %) и легочное кровотечение (0,2 %).

На втором месте находились заболевания класса врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений (Q00–Q99) – 116 случаев (18,1 %). В этом классе заболеваний преобладала патология со стороны сердечно-сосудистой системы: врожденный порок сердца, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, открытое овальное окно – всего 102 случая (15,9 %). Аномалии брюшной стенки наблюдались в 5 (0,8 %) случаях, каликоэктазия почки – в 2 случаях (0,3 %), крипторхизм и синдром Ван дер Вуда – по 1 случаю (0,4 %, соответственно). Другие уточненные врожденные аномалии системы периферических сосудов наблюдались в 5 (0,8 %) случаях.

Третье место в структуре заболеваний принадлежало классу других нарушений, возникающих в перинатальном периоде (P90–P96) – 94 случая, удельный вес которых составлял 14,7 %. В этом классе заболеваний превалировала энцефалопатия новорожденного – 36 случаев (5,6 %), реже – перивентрикулярное кровоизлияние 7 (1,1 %) и мозговая кома – 4 (1,6 %) случая, церебральная ишемия и перивентрикулярная лейкомаляция – 2 случая (0,3 % соответственно). Другие уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде, отмечены в 41 случае (6,4 %).

Замедленный рост и недостаточность питания плода (P05–P08) отмечены в 66 случаях (10,3 %) и включала следующие нозологические формы: экстремально низкая масса тела при рождении – 50 (7,8 %) случаев, маленький для гестационного возраста – 15 (2,3 %) случаев, задержка внутриутробного развития в 1 случае (0,2 %).

Прочие заболевания, характерные для перинатального периода, наблюдались в 65 (10,2 %) случаях. Среди них в большинстве случаев наблюдался иммунодефицит неуточненный – 32 (5,0 %) и задержка темпов общего развития 24 (3,7 %); дисбиоз кишечника в 4-х случаях (0,6 %), перфорация полого органа – в 2-х случаях (0,3 %), перелом бедра, киста яичника и специфические расстройства развития моторной функции имели место по одному случаю (0,2 %, соответственно).

Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50–P61) диагностированы в 46 случаях, удельный вес которых составлял 7,2 %. Среди них первое место занимала анемия недоношенных – 28 (4,4 %) случаев, на втором месте неонатальная желтуха – 6 (0,9 %) случаев, на третьем – тромбоцитопения – 4 случая (0,6 %). Внутричерепное кровоизлияние и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) наблюдались в 3 случаях (по 0,5 % соответственно). Желудочно-кишечное кровотечение регистрировалось в 2 (0,3 %) случаях.

Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35–P39), диагностированы в 31 случае (4,8 %), в структуре которых преобладала внутриутробная инфекция неуточненная – 17 (2,6 %) случаев. Сепсис новорожденного встречался в 9 (2 %) случаях, при этом в 8 случаях врожденный (1,2 %) и в 1 (0,2 %) случае – приобретенный. В 2 случаях наблюдалась врожденная цитомегаловирусная инфекция и гепатит новорожденного (по 0,3 % соответственно). Врожденный диссеминированный кандидоз новорожденного отмечен в одном (0,2 %) случае.

Болезни органов дыхания (J00–J99) составляли 12 случаев (1,9 %), и включали пневмонию новорожденного – 10 случаев (1,6 %), и острую респираторную инфекцию – 2 случая (0,3 %).

Наименьший удельный вес имели 2 класса заболеваний: Расстройства системы пищеварения у плода и новорожденного и состояния, вовлекающие кожные покровы и терморегуляцию у плода и новорожденного, с удельным весом 1,1 %, соответственно. В первой группе в 4 (0,6 %) случаях наблюдался некротизирующий энтероколит (НЭК), в 2 (0,3 %) случаях – перитонит и в одном случае – динамическая кишечная непроходимость (0,2 %). В другой группе – по 2 случая отмечены склерема, анасарка и гидроцеле (по 0,3 %, соответственно) и в одном случае – асцит (0,2 %).

Таким образом, респираторные и церебральные расстройства наблюдались на фоне врожденных аномалий развития новорожденных.

Перечень нозологических форм заболеваний, установленных у детей данной группы, составил 57 единиц, а их общее число 640. Полученное более чем в 11 раз превышение количества нозологических форм над численностью детей данной группы свидетельствует о наличии у них сочетанной патологии (85 %). Частота регистрации заболеваний по МКБ-10 у новорожденных по данным анализа клинического диагноза представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Перечень нозологических форм заболеваний по МКБ-10 у новорожденных по данным клинического диагноза

№ п/п	Нозологические формы	Шифр по МКБ-10	Обследованная группа (n=50)	
			абс.	%
1	2	3	4	5
	P05–P08 Замедленный рост и недостаточность питания плода			
1	Маленький для гестационного возраста	P05.1	15	2,3
2	Задержка внутриутробного развития	P05.9	1	0,2
3	Экстремально низкая масса тела при рождении	P07.0	50	7,8
	Всего:		66	10,3
	P20–P29 Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода			
4	Асфиксия при рождении	P21.0	40	6,2
5	Респираторный дистресс-синдром	P22.0	46	7,2
6	Врожденная пневмония	P23.9	27	4,2
7	Легочное кровотечение	P26.9	1	0,2
8	Бронхолегочная дисплазия, новая форма	P27.1	39	6,1
9	Дыхательная недостаточность	P28.5	41	6,4
10	Легочная гипертензия	P29.3	2	0,3
	Всего:		196	30,6
	P35–P39 Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода			
11	Врожденный сепсис в форме септикопиемии	P36.9	8	1,2

№ п/п	Нозологические формы	Шифр по МКБ-10	Обследованная группа (n=50)	
12	Бактериальный сепсис новорожденного	P36	1	0,2
13	Внутриутробная инфекция неуточненная	P37.9	17	2,6
14	Диссеминированный кандидоз	P37.5	1	0,2
15	Гепатит новорожденного	P35.3	2	0,3
16	Врожденная цитомегаловирусная инфекция	P35.1	2	0,3
	Всего:		31	4,8
P50–P61 Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного				
17	Внутричерепное кровоизлияние	P52	3	0,5
18	Желудочно-кишечное кровотечение	P54.3	2	0,3
19	Неонатальная желтуха	P59	6	0,9
20	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	P60	3	0,5
21	Тромбоцитопения	P61.0	4	0,6
22	Анемия недоношенных	P61.2	28	4,4
	Всего:		46	7,2
P75–P78 Расстройства системы пищеварения у плода и новорожденного				
23	Некротизирующий энтероколит	P77	4	0,6
24	Перитонит	P78.1	2	0,3
25	Динамическая кишечная непроходимость	P75	1	0,2
	Всего:		7	1,1
P80–P83 Состояния, вовлекающие кожные покровы и терморегуляцию у плода и новорожденного				
26	Асцит	P83	1	0,2
27	Склерема	P83	2	0,3
28	Отечный синдром, анасарка	P83.3	2	0,3
29	Гидроцеле	P83.5	2	0,3
	Всего		7	1,1
P90–P96 Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде				
30	Перивентрикулярное кровоизлияние	P91.1	7	1,1
31	Перивентрикулярная лейкомаляция	P91.2	2	0,3
32	Мозговая кома	P91.5	4	0,6
33	Церебральная ишемия	P91.0	2	0,3
34	Энцефалопатия новорожденного	P91.6	36	5,6
35	Перинатальное поражение ЦНС	P96.9	2	0,3
36	Другие уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде	P96.8	41	6,4
	Всего:		94	14,7
Q00–Q99 Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения				
37	Дефект межжелудочковой перегородки	Q21.0	2	0,3
38	Дефект межпредсердной перегородки	Q21	12	1,9
39	Врожденный порок сердца	Q24.9	17	2,6
40	Открытый артериальный проток	Q20.0	11	1,7

№ п/п	Нозологические формы	Шифр по МКБ-10	Обследованная группа (n=50)	
41	Открытое овальное окно	Q21.1	32	5,0
42	Дополнительная хорда левого желудочка	Q20.8	28	4,4
43	Врожденные аномалии брюшной стенки	Q79.5	5	0,8
44	Каликоэктазия почки	Q 62.3	2	0,3
45	Синдром Ван дер Вуда	Q37.9	1	0,2
46	Крипторхизм	Q53.2	1	0,2
47	Другие уточненные врожденные аномалии системы периферических сосудов	Q27.8	5	0,8
	Всего:		116	18,1
J00–J99 Болезни органов дыхания				
48	Пневмония новорожденного	J18	10	1,6
49	Острая респираторная инфекция	J06.9	2	0,3
	Всего		12	1,9
Прочие заболевания, характерные для перинатального периода				
50	Иммунодефицит неуточненный	D 84.9	32	5,0
51	Киста яичника	D27	1	0,2
52	Дисбиоз кишечника	K 63	4	0,6
53	Перфорация полого органа	K 63.1	2	0,3
54	Задержка темпов общего развития:	R 62.8	24	3,7
55	Перелом бедра	S72	1	0,2
56	Специфические расстройства развития моторной функции	F82	1	0,2
57	Всего		65	10,2
57	Всего заболеваний		640	100

Таким образом, у детей обследованной группы преобладали сочетанные дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода на фоне врожденных аномалий развития новорожденных, а также врожденной и приобретенной инфекции. В структуре клинического диагноза в большинстве случаев преобладала врожденная инфекция 54 (8,4 %) случая: врожденная пневмония – 27 (4,2 %) случаев, внутриутробная инфекция неуточненная – 17 (2,6 %) случаев, врожденный сепсис – 8 (1,3 %) случаев, врожденная цитомегаловирусная инфекция – 2 (0,3 %). Приобретенная инфекция регистрировалась в 28 (4,4 %) случаях: пневмония новорожденного – 10 (1,6 %) случаев, некротизирующий энтероколит – 4 (0,6 %) случая, перфорация полого органа и перитонит – по 2 случая (0,3 % соответственно), дисбиоз кишечника – 4 случая (0,6 %), гепатит – 2 (0,3 %), острая респираторная инфекция – 2 (0,3 %), диссеминированный кандидоз и бактериальный сепсис – по 1 случаю (по 0,2 % соответственно). В структуре клинического диагноза инфекционная патология отмечалась в 82 (12,8 %) случаях и включала врожденную и приобретенную инфекцию.

Выводы.

1. Обследованные младенцы родились в сроке 26–29 недель гестации с экстремально низкой массой тела в крайне и очень тяжелом состоянии, обусловленном синдромом дыхательных расстройств и легочно-сердечной недостаточностью.

2. У детей обследованной группы преобладали сочетанные дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода, на фоне

врожденных аномалий и деформаций развития новорожденных, а также врожденной и приобретенной инфекции.

3. Число различных способов инвазивного доступа в сосудистое русло на пациента составило 3,0 (3,0–4,0) единицы.

4. Общее число разновидностей инвазивного доступа на пациента, включая катетеризацию сосудов, постановку эндотрахеальной трубки, желудочного зонда и мочевого катетера составило 5,0 (5,0–6,0) единиц.

5. Длительность использования сосудистых инфузионных линий составила 55,5 (43,5–70,7) катетеро/дней, а всех инвазивных доступов – 108,0 (84,0–163,0) суток.

6. Длительность применения центрального венозного пупочного катетера у обследованных детей составила 4,0 (3,0–6,0) суток.

Литература

1. Жиркова, Ю.В. Профилактика катетер-ассоциированной инфекции у новорожденных / Ю.В. Жиркова, Р.Ф. Тепаев, Ю.И. Кучеров // Педиатрическая фармакология. – 2013. – № 10 (6). – С.28–32.

2. Чикина, О.Г. Риски развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела /О.Г. Чикина, А.С. Благоданова // Медицинский альманах –2017. – № 4 (49). – С 46–53.

3. Бережанский, Б.В. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока / Б.В. Бережанский, А.А. Жевнеров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2006. Т.8. – № 2. – С. 130–144.

4. Butler–O'hara. M. An Evidence–Based Catheter Bundle Alters Central Venous Catheter Strategy in Newborn Infants /M. Butler– O'Hara, C. T. D'Angio. H.Hoey. T.P. Stevens // The Journal of Pediatrics. – 2012. – Vol. 160 (6). – P. 972–977.

5. Garcia, H. J. Survival and complication rate of central venous catheters in newborns /H.J. Garcia, H.L. Torres Yanes // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. –2015. –Vol. 53 –Suppl. 3. P. S 300–9.

6. El–Dib M., Narang S. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants //Journal of Perinatology. 2011. Vol. 31. P.183–187.

FREQUENCY OF INVASIVE INTERVENTIONS DURING INTENSIVE CARE OF EXTREMELY PREMATURE INFANTS

Kapura N.G.¹, Gnedko T.V.^{1,2}, Vitushko A.N.¹

¹*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"*
Minsk, Republic of Belarus

²*The National Academy of Sciences of Belarus*
Minsk, Republic of Belarus

Summary. Medical records of 50 extremely premature infants (28 (26,2–29,0) week of gestation and 910.0 (805.0–980.0) grams of birth weight) former patients of NICU of Mother and Child National Research Center (Minsk, Belarus) were examined.

Number of different types of vascular access (umbilical vein catheter, umbilical arterial catheter, peripherally inserted central catheter, peripheral venous catheter) was 3 (3–4) per patient. Umbilical vein catheters were set for 4 (3.0–6.0) days and umbilical arterial catheters for 16.5 (10–24) days. Overall duration of vascular lines' dwelling was 55.5 (43.5–70.7) catheter-days.

Overall number of catheters (vascular catheters plus endotracheal, gastric tube and urine catheter) was 5 (5.9–6.0) catheters per patient.

This data is necessary for improving clinical policies for lessening invasive procedures in premature infants.

Key words: VLBW infant, ELBW infant, intensive care, invasive procedures.

Поступила 05.07.2018

РАНГОВАЯ СТРУКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И РАЗЛИЧНЫМИ НЕОНАТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ

Капура Н.Г.¹, Гнедько Т.В.^{1,2}, Печкурова О.Н.¹

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

г. Минск, Республика Беларусь

²Национальная академия наук Беларуси

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Сравнительный анализ показал, что у недоношенных детей с благоприятным исходом значительно чаще диагностировалась дыхательная недостаточность ($p < 0,001$) по классу «Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода», а также чаще наблюдались малые аномалии развития сердца ($p < 0,05$) и врожденные пороки сердца ($p < 0,05$) по классу «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения».

У недоношенных детей с неблагоприятным исходом достоверно чаще регистрировались заболевания класса «Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного»: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания ($p < 0,001$), анемия недоношенных ($p < 0,01$) и неонатальные желтухи ($p < 0,05$). По классу «Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде» с большей частотой отмечалась мозговая кома ($p < 0,001$). Кроме того, приобретенная инфекция во 2 группе по частоте встречаемости достоверно превышала показатель 1 группы ($p < 0,05$).

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, постреанимационный период, сравнительный анализ.

Введение. Повышение качества здоровья недоношенных детей, включая и рожденных с экстремально низкой массой тела, является одной из задач неонатологии и педиатрии в целом. Выживаемость до 1 года детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, ежегодно увеличивается и превысила 75 %. Столь значимая динамика обусловлена внедрением перинатальных технологий оказания реанимационной помощи и совершенствованием методов выхаживания недоношенных новорожденных.

Подавляющее большинство новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) нуждаются в пролонгированной респираторной поддержке вследствие выраженной морфофункциональной незрелости легких и развития респираторного дистресс-синдрома (РДС). Так как искусственная вентиляция легких (ИВЛ) может не только улучшить, но и осложнить течение РДС, на сегодняшний день основной задачей является предупреждение вызванных вентиляцией повреждения легких. В комплексе реанимационных мероприятий альтернативой традиционной ИВЛ у новорожденных детей во многих случаях является метод дыхательной поддержки СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях на выдохе при спонтанном дыхании через биназальные канюли) [1, 2].

Результаты катамнестического наблюдения за недоношенными детьми, родившимися с низкой и экстремально низкой массой тела, свидетельствуют о выявлении у данного контингента детей высокой частоты перинатальных заболеваний, к которым относятся бронхолегочная дисплазия (БЛД) [3], ретинопатия недоношенных (РН) [4], неврологические осложнения [5], инфекционные заболевания, нарушения слуха [6].

Широкое использование инвазивных процедур (интубация трахеи, катетеризация сосудов, зондовое вскармливание и др.) требует длительного назначения антибактериальной терапии, что способствует формированию внутрибольничных штаммов микроорганизмов и увеличивает риск внутрибольничного инфицирования.

Оптимизация выхаживания недоношенных детей должна быть направлена на профилактику и минимизацию осложнений, возникающих в постреанимационном периоде и улучшение качества жизни данного контингента детей.

Цель работы: Сравнительный анализ структуры заболеваний у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела в зависимости от исхода пост-реанимационного периода.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ клинического течения заболеваний у 40 недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (20 с благоприятным исходом и 20 младенцев с неблагоприятным исходом).

Использовался клинический метод исследования, структурный анализ с расчетом удельного веса (%) отдельных нозологических форм. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. В работе применялись непараметрические методы статистики с определением медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями [P25–P75]. Для сравнения числовых данных двух независимых выборок использовался критерий Пирсона (χ^2).

Результаты исследования и обсуждение. В зависимости от исхода постреанимационного периода младенцы были разделены на 2 группы: 1 группу составили 20 младенцев с благоприятным исходом; 2 группу составили 20 младенцев с летальным исходом. Младенцы сравниваемых групп не отличались по гестационному возрасту, массе и другим параметрам физического развития. В то же время у младенцев 2 группы отмечена более низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни $6,2 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,5$, ($p < 0,001$) и более высокая продолжительность кардиотонической терапии ($5,3 \pm 1,3$ суток и $11,0 \pm 1,7$, $p < 0,05$). Общая характеристика обследованных новорожденных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных новорожденных, $M \pm m$

Показатели	1 группа	2 группа
Гестационный возраст, нед.	$31,0 \pm 0,5$	$29,6 \pm 0,5$
Масса тела при рождении, г	$1538,5 \pm 81,8$	$1289 \pm 91,8$
Длина тела, см	$40,0 \pm 0,8$	$37,6 \pm 0,8$
Окружность головы, см	$28,8 \pm 0,5$	$27,4 \pm 0,6$
Окружность груди, см	$25,7 \pm 0,4$	$24,8 \pm 0,6$
Апгар на 1 минуте жизни, балл	$6,2 \pm 0,2$	$4,1 \pm 0,5^{***}$
Длительность ИВЛ, сут.	$10,1 \pm 3,9$	$20,7 \pm 3,5$
Длительность СРАР, сут.	$3,4 \pm 0,1$	$7,3 \pm 2,4$
Длительность стояния пупочного катетера, сут.	$3,8 \pm 0,7$	$5,4 \pm 0,7$
Длительность стояния артериального катетера, сут.	$11,3 \pm 2,9$	$14,8 \pm 2,4$
Длительность стояния микрокатетера, сут.	$23,1 \pm 6,1$	$24,1 \pm 4,0$
Постановка периферической вены, сут.	$4,7 \pm 1,1$	$5,9 \pm 3,0$
Продолжительность инфузионной терапии, сут.	$30,6 \pm 4,3$	$23,3 \pm 4,0$
Продолжительность кардиотонической терапии, сут.	$5,3 \pm 1,3^*$	$11,0 \pm 1,7$
Длительность кислородотерапии, всего сут.	$14,2 \pm 4,0$	$23,01 \pm 4,1$
Кислород более 40 %, сут.	$9,8 \pm 5,4$	$9,5 \pm 2,2$
Кислород более 21 %, сут.	$9,2 \pm 2,9$	$14,7 \pm 2,5$

Примечание: * – $P_{1-2} < 0,05$; *** – $P_{1-2} < 0,001$

При сравнении продолжительности манипуляций: длительности стояния пупочного и артериального катетера, а также микрокатетера достоверных различий между группами не отмечено. Продолжительность пребывания младенцев первой группы в отделениях РНПЦ «Мать и дитя» составила по средним данным $16,6 \pm 4,0$ суток, а младенцев второй группы – $22,4 \pm 4,0$ суток и достоверно не различалась. По длительности общей оксигенотерапии, а также кислородотерапии более 40 %, достоверных различий между группами также не отмечено.

Перечень и частота отдельных нозологических форм заболеваний у недоношенных новорожденных по данным клинического диагноза в сравниваемых группах представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Перечень и частота отдельных нозологических форм заболеваний у новорожденных сравниваемых групп по данным клинического диагноза

Нозологические формы	Шифр по МКБ-10	1 группа	2 группа	χ^2	P
1	2	3	4	5	6
P05–P08 Замедленный рост и недостаточность питания плода					
Маловесный для гестационного возраста	P 05.1	4	3	0,17	>0,05
P20–P29 Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода					
Врожденная пневмония	P 27.8	15	9	3,75	>0,05
Дыхательная недостаточность	P 28.5	16	0	26,67	<0,001
Респираторный дистресс-синдром	P 22.0	13	7	3,60	>0,05
Асфиксия при рождении	P 21.0	11	8	0,90	>0,05
Бронхолегочная дисплазия	P 27.1	4	11	5,23	>0,05
Всего		59	35		>0,05
P35–39 Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода					
Внутриутробная инфекция неуточненная	P 39.9	6	6	0,00	>0,05
Омфалит	P 38	1	0	1,03	>0,05
Сепсис новорожденного	P 36.9	0	2	2,11	>0,05
Врожденная генерализованная инфекция	P35.1	0	1	1,03	>0,05
Врожденный сепсис	P 36.9	0	1	1,03	>0,05
Всего		7	10		>0,05
P50–61 Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного					
Неонатальная желтуха	P 59	6	0	7,06	<0,05
Анемия недоношенных	P 61.2	10	1	10,16	<0,01
Анемический синдром			7		>0,05
Тромбоцитопения			8		>0,05
Перивентрикулярное кровоизлияние	P 52	2	3	0,23	>0,05
Внутричерепное кровоизлияние	P 52	0	12	17,14	<0,001
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	P 60	0	14	21,5	<0,001
Всего		18	45		
P75–P78 Расстройства системы пищеварения у плода и новорожденного					
Некротизирующий энтероколит	P 77	1	3	1,11	>0,05
Перитонит	P 78.1	1	3	1,11	>0,05
Всего		2	6		>0,05
P90–96 Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде					
Мозговая кома	P 91.5	0	19	36,19	<0,001
Перинатальная энцефалопатия	G 93	5	0	5,71	>0,05
Другие уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде	P 96.8	16	7	16,9	<0,001
Всего		21	26		>0,05
J00–J99 Болезни органов дыхания					
Пневмония новорожденного	J 18	1	7	5,63	>0,05
Острая респираторная вирусная инфекция, острый ринит	J 06.9	3	0	3,2	>0,05
Всего		4	7		>0,05
Q00–Q99 Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения					
Открытый артериальный проток	Q 20.0	2	2	0,00	>0,05
Врожденный порок сердца	Q 24.9	11	3	7,03	<0,05
Дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки	Q 21	11	3	9,23	<0,05
Открытое овальное окно	Q 21.1	8	3	3,13	>0,05
Всего		32	11		>0,05
Прочие заболевания, характерные для перинатального периода					
Иммунодефицит неуточненный	D 84.9	6	4	0,53	>0,05
Задержка темпов общего развития	R 62.8	11	1	11,9	<0,001
Всего		164	148		>0,05

В структуре заболеваний недоношенных новорожденных первой группы преобладали дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода – 59 случаев (35,9 %). В этой группе преобладали врожденная пневмония и дыхательная недостаточность (соответственно 15 и 16 случаев), удельный вес которых составлял 9,1 % и 9,7 % соответственно. Респираторный дистресс-синдром (РДС) наблюдался в 13 (7,9 %) случаях и в 11 (6,7 %) случаях диагностирована асфиксия при рождении. Бронхолегочная дисплазия отмечена только в 4 (2,4 %) случаях.

В структуре заболеваний недоношенных новорожденных второй группы по данным клинического диагноза по МКБ-10, преобладали геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50–P61) – 45 случаев (30,4 %).

Первое место занимал синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) – 14 (9,4 %) случаев, на втором месте – внутричерепное кровоизлияние – 12 (8,1 %) случаев. На третьем месте находилась тромбоцитопения – 8 (5,4 %) случаев. В 7 (4,7 %) случаях наблюдался анемический синдром и в 3 (2,0 %) случаях – перивентрикулярное кровоизлияние.

При сравнительном анализе частоты отдельных нозологических форм у новорожденных первой группы получены достоверные различия со второй группой по классу (P20–P29) «Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода» по числу случаев дыхательной недостаточности (16 и 0 случаев соответственно, $p < 0,001$).

Вместе с тем, врожденная пневмония, респираторный дистресс-синдром и асфиксия при рождении не имели достоверных различий в группах. Так, врожденная пневмония наблюдалась в 15 случаях первой группы и 9 случаях второй группы; частота респираторного дистресс-синдрома отмечена в 13 случаях первой группы и 7 случаях второй; асфиксия при рождении диагностирована в 11 и 8 случаях соответственно и также не имела достоверных различий в сравниваемых группах.

Наибольшее число достоверных различий между группами получено по классу (P50–P61) «Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного». Наиболее значимые различия получены по числу внутричерепных кровоизлияний, которые преобладали во второй группе (0 и 12 случаев, $p < 0,001$) и синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания (0 и 14 случаев соответственно, $p < 0,001$). Менее значимые различия получены по числу случаев анемии недоношенных (10 и 1 случай соответственно, $p < 0,01$) и неонатальных желтух (6 и 0 случаев соответственно, $p < 0,05$).

По классу (P90–P96) «Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде» получены значимые достоверные различия между группами по числу случаев мозговой комы, которая наблюдалась только во 2 группе (0 и 19 случаев соответственно, $p < 0,001$).

Достоверные различия между группами получены и по классу (Q00–Q99) «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения». Здесь наибольшее число достоверных различий между группами получено по числу врожденных пороков сердца (11 и 3 случая, $p < 0,05$) и дефектов межпредсердной перегородки (11 и 2 случая, $p < 0,05$), которые преобладали в первой группе.

По классу (J00–J99) «Болезни органов дыхания» пневмония новорожденного и внутриутробная инфекция неуточненная достоверных различий не получено.

По другим классам значимых различий в сравниваемых группах также не отмечено.

Инфекционная патология в структуре заболеваний недоношенных 1 группы составила 28 случаев: врожденная инфекция составила 21 случай (врожденная пневмония – 15, внутриутробная инфекция неуточненная – 6) и приобретенная инфекция – 7 случаев: пневмония новорожденного – 1 случай, некротизирующий энтероколит – 1 случай, перитонит – 1 случай, омфалит – 1 случай и острая респираторная вирусная инфекция – 3 случая.

В структуре заболеваний недоношенных 2 группы инфекционная патология отмечалась в 32 случаях. Врожденная инфекция зарегистрирована в 17 случаях: врожденная пневмония (9), ВУИ неуточненная (6), врожденный сепсис (септикопиемия) (1), врожденная генерализованная инфекция (1). Приобретенная инфекция регистрировалась в 15 случаях: пневмония новорожденного (7), перитонит (3), сепсис новорожденного (2), некротизирующий энтероколит (3).

Таким образом, в структуре заболеваний 1 группы преобладали респираторные расстройства на фоне врожденной инфекции (врожденной пневмонии, врожденного сепсиса, врожденной генерализованной инфекции и ВУИ неуточненной).

В структуре заболеваний 2 группы преобладали церебральные расстройства на фоне как врожденной, так и приобретенной инфекции.

Получены достоверные различия по частоте приобретенной инфекции в сравниваемых группах. Так, приобретенная инфекция во второй группе по частоте достоверно превышала показатель в первой группе, соответственно 7 и 15 случаев, χ^2 составил 6,5 ($p < 0,05$), в то время как врожденная инфекция не имела достоверных различий в сравниваемых группах.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что у недоношенных детей 1 группы достоверно чаще отмечалась выраженная дыхательная недостаточность ($p < 0,001$) класса «Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода», а по классу «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения» значительно чаще наблюдались малые аномалии развития сердца ($p < 0,05$) и врожденные пороки сердца ($p < 0,05$).

Во 2 группе достоверно чаще регистрировались заболевания из класса «Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного», включая внутричерепные кровоизлияния ($p < 0,001$), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания ($p < 0,001$), анемию недоношенных ($p < 0,01$) и неонатальные желтухи ($p < 0,05$). В классе «Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде» с большой частотой отмечалась мозговая кома ($p < 0,001$). Кроме того, приобретенная инфекция во 2 группе по частоте встречаемости достоверно превышала показатель 1 группы ($p < 0,05$).

Выводы.

1. В структуре заболеваний недоношенных новорожденных с благоприятным исходом по данным клинического диагноза по МКБ-10 преобладали заболевания класса «Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода» – (35,9 %).

2. В структуре заболеваний недоношенных новорожденных с неблагоприятным исходом по данным клинического анализа преобладал класс «Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного» – (30,4 %).

3. У недоношенных детей 1 группы достоверно чаще отмечалась дыхательная недостаточность ($p < 0,001$) и значительно чаще наблюдались врожденные пороки сердца ($p < 0,05$) и малые аномалии развития сердца ($p < 0,05$).

4. Во 2 группе достоверно чаще регистрировались внутричерепные кровоизлияния ($p < 0,001$), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания ($p < 0,001$), анемия недоношенных ($p < 0,01$), неонатальные желтухи ($p < 0,05$), а также мозговая кома ($p < 0,001$).

5. Приобретенная инфекция в группе с неблагоприятным исходом по частоте встречаемости достоверно превышала показатель в группе с благоприятным исходом ($p < 0,05$), в то время как врожденная не имела значимых различий в группах.

Литература

1. Антонов, А.Г. Новый метод респираторной поддержки недоношенных детей / А.Г. Антонов // Росс. вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 4. – С. 12–14.
2. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // Методические рекомендации / ред. Н.Н. Володина. – Москва. – 2009. – с. 31.

3. Сокол, Е.Б. Бронхолегочная патология в катамнезе детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде / Е.Б. Сокол, А.Ф. Неретина, И.В. Боронина // Сборник материалов VIII Росс. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва. – 2009. – С. 70–171.
4. Сайдашева, Э.И. Ретинопатия у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Э.И. Сайдашева, В.А. Любименко, И.С. Сорокина, Н.З. Котина // Вопросы практической медицины и педиатрии. – 2008. – Т.3. – № 5. – С. 46–47.
5. Фатыхова, Н.Р. Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела / Н.Р. Фатыхова, В.Ф. Прусаков // Практическая медицина. – 2010. – № 7 (46). – С. 136.
6. Барашнев, Ю.И. Зрение и слух у новорожденных. Диагностический скрининг-технологии / Ю.И. Барашнев, Л.П. Пономарева // Триада – X», Москва. – 2008. – С. 127–166.

RANK STRUCTURE OF DISEASES OF PRETERM NEWBORNS WITH LOW BODY WEIGHT AND VARIOUS NEONATAL OUTCOMES

Kapura N.G.¹, Gnedko T.V.^{1,2}, Pechkurova O.N.¹

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

Minsk, Republic of Belarus

²*The National Academy of Sciences of Belarus*

Minsk, Republic of Belarus

Summary. Comparative analysis showed that premature babies with a favorable outcome were significantly more often diagnosed with respiratory insufficiency ($p<0.001$) in the class "Respiratory and cardiovascular disorders characteristic of the perinatal period", and more frequent small heart development anomalies ($p<0.05$) and congenital heart diseases ($p<0.05$) in the class "Congenital anomalies, deformations and chromosomal abnormalities". In premature infants with an unfavorable outcome, there were significantly more frequent cases of "Hemorrhagic and haematological disorders in the fetus and newborn" class: disseminated intravascular coagulation syndrome ($p<0.001$), anemia of prematurity ($p<0.01$) and neonatal jaundice ($p<0.05$). In the class of "Other disorders that occur in the perinatal period," a cerebral coma was observed with a higher frequency ($p<0.001$). In addition, the acquired infection in the 2nd group was significantly higher in the frequency of occurrence of group 1 ($p<0.05$).

Key words: premature newborns, postresuscitation period, comparative analysis.

Поступила 26.07.2018

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ СОВМЕСТНОГО ПРЕБЫВАНИЯ МАТЕРИ С РЕБЕНКОМ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ВЫХАЖИВАНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕДИАТРИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИИ ДЛЯ ВЫХАЖИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Ключинская Л.В., Гончарова Е.В., Савченко О.И., Карпова С.Э., Файкова А.И.

У «Гомельская областная клиническая больница»

г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. В статье приведены данные о положительных эффектах совместного пребывания матери с ребенком и вспомогательных методов выхаживания (музыкотерапия, метод «кенгуру», укладка «гнездо», игрушки-осьминожки, фитбол-терапия, встречи с отцом) в работе педиатрического отделения для выхаживания недоношенных детей Гомельской областной клинической больницы. Представляем наш опыт работы, как пример использования современных перинатальных медицинских технологий в решении проблем демографической безопасности. Методы доступны для освоения

специалистами вторых этапов выхаживания недоношенных новорожденных и могут эффективно использоваться на практике.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, вспомогательные методы выхаживания, совместное пребывание.

Введение. Часто бывает, что малыши по разным причинам торопятся появиться на свет. Количество недоношенных детей в разных странах составляет от 3 до 17 % [1]. Число новорожденных, родившихся преждевременно, растет [2]. Среди недоношенных детей наблюдается самая высокая заболеваемость и смертность. Но в улучшении их выживаемости в настоящее время медицина существенно шагнула вперед [3, 5].

За год в Беларуси рождается около 4500 недоношенных детей. Более 250 из них – с массой тела до 1000 г. Выхаживать удается даже самых маленьких, весом от 500 г [4].

Педиатрическое отделение для выхаживания недоношенных детей Гомельской областной клинической больницы (ГОКБ) открыто в 1973 году. Предназначено для выхаживания недоношенных детей с целью снижения младенческой смертности и улучшения здоровья детского населения.

В настоящее время отделение развернуто на 25 коек и входит в состав перинатального центра III уровня Гомельской областной клинической больницы. В отделении осуществляется выхаживание и интенсивная терапия недоношенных детей, в том числе с очень низкой (1000–1500 граммов) и экстремально низкой (500–1000 граммов) массой тела при рождении. Также персоналом отделения оказывается высококвалифицированная специализированная лечебная и диагностическая помощь доношенным детям, родившимся с низким весом.

Коллектив отделения постоянно ищет и внедряет новые технологии помощи недоношенным новорожденным и детям, родившимся с низким весом. Наша задача – не просто выходить ребенка, а еще и избежать осложнений у маленьких пациентов или снизить риск развития осложнений.

Для решения этой задачи с 2017 года нами начато внедрение комплекса мероприятий, призванных улучшить качество выхаживания пациентов отделения. Первоначально никаких исследовательских целей при внедрении этих мероприятий не ставилось. Преследовались исключительно цели помочь нашим недоношенным и маловесным пациентам и обеспечить более комфортные условия для их родителей на период выхаживания их детей в отделении. Но, так как эффективность любых действий должна анализироваться и оцениваться, принято решение проанализировать и оценить эффективность мероприятий, внедренных в работу отделения.

Материалы и методы исследования. Для улучшения качества выхаживания пациентов отделения внедрены следующие мероприятия.

1. Совместное пребывание матерей с детьми. Для этой цели с 2016 года в отделении начали функционировать дополнительные палаты совместного пребывания матери и ребенка. Общее число материнских мест увеличилось с 5 до 20. Большинство мам может находиться в отделении совместно с детьми в комфортных условиях.

Для остальных мам была оборудована квартира-студия, условия которой напоминают домашние. Так они могут кормить своих детей грудным молоком и быть рядом с ними с самых первых этапов выхаживания.

В выхаживании детей мы практикуем совместное пребывание детей не только с матерями, но и с бабушками при желании матери или в случае ее болезни.

2. Отцу ребенка также дается возможность пообщаться с малышом. Оборудована специальная комната для свиданий папы с ребенком. Это поддерживает родственный контакт между ребенком и отцом и способствует сплочению семьи в непростой ситуации.

3. Также начали использовать такие вспомогательные методы выхаживания, как музыкотерапия, метод «кенгуру», укладка «гнездо», игрушки-осьминожки,

фитбол-терапия, прогулки с отцом на детской площадке для более окрепших малышей, массаж и лечебная физкультура.

Для оценки положительных эффектов вспомогательных методов выхаживания и совместного пребывания родителей с ребенком нами приведены показатели по отделению за 2015–2017 годы и за I полугодие 2018 года.

За вышеуказанные периоды в динамике проанализированы:

- отчетные показатели использования коечного фонда отделения;
- частота развития ретинопатии новорожденных у пациентов отделения;
- частота развития бронхо-легочной дисплазии у пациентов отделения.

Анализировались положительные эффекты, обусловленные совокупным действием всего комплекса внедренных в отделении мероприятий, так как динамика анализируемых показателей обусловлена одновременным действием всего комплекса.

Анализ проводился на основе абсолютных фактических показателей, взятых из годовых и квартальных отчетов (число пролеченных детей, число койко-дней, число выявленных случаев осложнений при выхаживании), и сравнительных, рассчитанных на основе фактических показателей (средняя длительность лечения, занятость и оборот койки, доля детей с выявленной патологией от общего числа пациентов).

Сравнение проводилось с помощью стандартных методов статистики. Расчеты выполнялись вручную с помощью калькулятора. Использовались компьютерные программы стандартного пакета Microsoft Office – Word и Excel.

Результаты исследования и обсуждение. Выявлено, что при постоянном коечном фонде (25 коек) число пролеченных пациентов после внедрения практики совместного пребывания матери с ребенком и вспомогательных методов выхаживания заметно увеличилось (329, 389 и 444 пациента в 2015, 2016 и 2017 годах соответственно). Данные за I полугодие 2018 года позволяют ожидать увеличение числа пролеченных детей по итогам 2018 года.

Данные использования коечного фонда отделения приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели использования коечного фонда педиатрического отделения для выхаживания недоношенных детей ГОКБ за 2015–2017 годы и за I полугодие 2018 года

Использование коечного фонда	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год
Среднее за период число коек, ед.	25	25	25	25
Число пролеченных пациентов, чел.	329	389	444	242
Количество койко-дней, ед.	7854	8120	7864	4378
Средняя длительность лечения, дней	23,9	20,9	17,7	18,1
Занятость койки, дней	314,2	324,8	314,2	175,1
Оборот койки	13,2	15,6	17,8	9,7

Соответственно, наблюдается постоянное устойчивое снижение средней продолжительности лечения новорожденного в отделении с 23,9 дней в 2015 году до 17,7 дней в 2017 году. Данные за I полугодие 2018 года подтверждают выявленную тенденцию.

Стабильно по годам увеличивается оборот койки (13,2, 15,6 и 17,8 в 2015, 2016 и 2017 годах соответственно). Данные за I полугодие 2018 года позволяют ожидать увеличение показателя оборота койки по итогам 2018 года.

Анализ частоты развития патологии органов зрения, в частности, ретинопатии недоношенных (таблица 2), показал устойчивую тенденцию к снижению частоты встречаемости этой патологии у пациентов отделения. С 2015 по начало 2018 года процент выявленных случаев ретинопатии уменьшился в 3,7 раза с 10 % в 2015 году до 2,7 % в 2017 году. По данным за I полугодие 2018 года, тенденция уменьшения частоты развития ретинопатии недоношенных продолжается.

Таблица 2 – Частота развития ретинопатии новорожденных у пациентов педиатрического отделения для выхаживания недоношенных детей ГОКБ за 2015–2017 годы и за I полугодие 2018 года

Показатели	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год
Число пролеченных детей, чел.	329	389	444	242
Число осмотров детей офтальмологом, ед.	490	477	492	283
Число осмотров офтальмологом в расчете 1 пациента, ед.	1,49	1,23	1,12	1,16
Число выявленных случаев ретинопатии новорожденных, чел.	33	19	12	7
Доля детей, у которых выявлена ретинопатия новорожденных, %	10,0	4,9	2,7	2,8
Число детей, которым потребовалась лазерокоагуляция сетчатки, чел.	5	–	2	–
Доля детей, которым потребовалась лазерокоагуляция сетчатки, %	1,5	–	0,4	–

К тому же, тяжесть нарушений функций органа зрения у пациентов отделения снижается. Доля детей, которым потребовалась лазерная коагуляция сетчатки, уменьшилась с 1,5 % в 2015 году до 0,4 % в 2017 году. За I полугодие 2018 года коррекцию всех 7 выявленных случаев ретинопатии удалось провести без лазерокоагуляции сетчатки.

Также устойчивая положительная динамика выявлена при анализе частоты развития у пациентов отделения бронхо-легочной дисплазии (таблица 3).

В 2015–2016 годах эта патология выявлялась в период выхаживания у 2,3–2,4 % пациентов отделения. Но уже в 2017 году, сразу после внедрения в практику совместного пребывания матери с ребенком и вспомогательных методов выхаживания, этот показатель уменьшился в 2,5 раза, с 2,3 % до 0,9 %.

Таблица 3 – Частота развития бронхо-легочной дисплазии у пациентов педиатрического отделения для выхаживания недоношенных детей ГОКБ за 2015–2017 годы и за I полугодие 2018 года

Показатели	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год
Число пролеченных детей, чел.	329	389	444	242
Число выявленных случаев бронхо-легочной дисплазии новорожденных, чел.	8	9	4	1
Доля детей, у которых выявлена бронхо-легочная дисплазия новорожденных, %	2,4	2,3	0,9	0,4

В 2018 году положительная динамика продолжается. По состоянию на конец I полугодия 2018 года из 242 пролеченных в отделении пациентов бронхо-легочная дисплазия выявлена у одного ребенка, что составляет 0,4 % от общего числа пациентов.

Выводы. За 2015–2017 годы и I полугодие 2018 года в отделении выявлена положительная динамика по всем анализируемым показателям, что можно объяснить положительным эффектом внедрения вспомогательных методов выхаживания и совместного пребывания родителей с ребенком.

Совместное пребывание недоношенного или маловесного ребенка с матерью, контакт с отцом и вспомогательные средства для выхаживания обеспечивают:

1. Уменьшение частоты осложнений в послеродовом периоде у матери и более быстрое выздоровление ребенка, так как совместное пребывание матери

и новорожденного способствует установлению нормального грудного вскармливания, формированию психоэмоциональной связи между ребенком и матерью.

2. Значительное улучшение неврологического статуса ребенка, оживление и восстановление рефлексов врожденного автоматизма, так как эмоциональное состояние матери и ребенка становится более спокойным, и это положительно сказывается на течении процесса выхаживания.

3. Снижение риска дисбиоза, так как в условиях контакта с матерью «кожа к коже» и грудного вскармливания обеспечивается формирование нормальной микрофлоры ребенка.

4. Снижение риска сопутствующей патологии и осложнений (ретинопатии, бронхо-легочной дисплазии) в результате бережного выхаживания (адекватной инфузионной терапии, раннего ухода от кислородотерапии, адекватного ухода от кювезного режима выхаживания, раннего скрининга патологии).

5. Снижение риска развития инфекции у новорожденного, так как при совместном пребывании малыша с матерью снижается частота контакта с персоналом и, следовательно, снижается риск внутрибольничной инфекции.

6. Улучшение показателей использования коечного фонда: увеличивается оборот койки, сокращается число койко-дней, затрачиваемых на выхаживание пациента. В результате более быстрого выздоровления и выписки ребенка из отделения уменьшаются расходы на выхаживание пациентов.

7. Проведенный анализ показал эффективность применяемого в отделении комплекса вспомогательных методов выхаживания и совместного пребывания родителей с ребенком, но не позволил выявить эффективности каждого из применяемых в комплексе методов. Для выявления эффективности отдельных методов выхаживания недоношенных и маловесных новорожденных в отделении планируются дополнительные исследования.

Литература

1. Заустгад, О.Д. Недоношенный ребенок / О.Д. Заустгад. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 192 с.
2. Сорокина, Е.И. Оздоровительные технологии / Е.И. Сорокина // Новые медицинские технологии. – 2008. – № 1. – С. 34–37.
3. Современный взгляд на условия выхаживания новорожденных / Под ред. Е.Н. Байбариной. – М: Эники, 2010. – 56 с.
4. Руденко, Н.В. Клинические особенности состояния здоровья недоношенных детей [Электронный ресурс] / Н.В. Руденко, С.Н. Бениова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3.
5. Яцык, Г.В. Выхаживание и ранняя реабилитация детей / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардинова, О.В. Тресорукова // Лечащий врач. – 2007. – № 7. – С. 23–26.

POSITIVE EFFECTS OF JOINT STAYING A MOTHER WITH A CHILD AND AUXILIARY WAYS OF THE CLEANING APPLIED IN THE PEDIATRIC DEPARTMENT FOR THE CARE OF THE UNIDENTIFIED CHILDREN OF THE GOMELIAN COUNTRY-TERMINAL COUNTRY SYSTEM

L.V. Klyuchinskaya, E.V. Goncharova, O.I. Savchenko, S.E. Karpova, A.I. Faykova

*Gomel Regional Clinical Hospital
Gomel, Republic of Belarus*

Summary. The article presents data on positive effects of keeping a mother and a baby together (mother and baby units) and on assisted nursing management (in uterus milieu) at the Department of preterm infants care in Gomel Regional Clinical Hospital. We present our experience as an example of the use of modern perinatal medical technologies to provide demographic security. These methods are easy to learn by the specialists in assisted care and can be introduced in practice effectively.

Key words: preterm infants, assisted nursing management of preterm infants, mother and baby units.

Поступила 02.08.2018

ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ И ЛЮПУС НЕФРИТА У ДЕТЕЙ: ПРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ 30 СЛУЧАЕВ

Козыро И.А., Сукало А.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

Национальная академия наук Беларуси

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен проспективный анализ клинических и параклинических данных когорты детей, страдающих системной красной волчанкой с поражением почек, наблюдавшихся в условиях одного центра в течение 15 лет. Приведены особенности течения, лечения, исхода, оценены факторы, влияющие на прогноз.

Ключевые слова: системная красная волчанка, люпус нефрит, дети.

Введение. Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся мультисистемным вовлечением и хроническим рецидивирующим течением [1]. Детская волчанка включает пациентов с дебютом заболевания до 18 лет и имеет ряд особенностей. В частности, соотношение девочек и мальчиков (5–8:1) по сравнению со взрослыми менее выражено, клинический фенотип характеризуется более высокой активностью и частотой почечной, гематологической и нейропсихиатрической симптоматики, мультиорганным поражением и худшим прогнозом [2]. Люпус нефрит (ЛН) считается одним из неблагоприятных прогностических критериев [3].

Цель работы: проспективный анализ клинических и параклинических данных когорты детей с СКВ, ЛН в дебюте заболевания и при длительном наблюдении, проводимого лечения и исхода для оценки факторов, влияющих на прогноз болезни.

Материалы и методы исследования. Проанализированы данные историй болезни 30 пациентов (22 девочек и 8 мальчиков) с диагнозом СКВ, ЛН, находившихся под наблюдением и лечением в Республиканском Центре детской нефрологии и почечной заместительной терапии УЗ «2-я детская клиническая больница» г. Минска в период с 1998 по 2013 гг. У всех пациентов отмечалось как минимум 4 из предложенных 11 диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1997 г., диагноз нефрита верифицирован морфологически [4]. Мы оценили начальные проявления болезни, возраст дебюта, время диагностики (от первого симптома к диагнозу), клинические проявления в момент постановки диагноза, длительность СКВ и лечение к моменту нефробиопсии, активность болезни. За время наблюдения (от 3 месяцев до 12 лет) проанализирована частота экстраренальных и ренальных обострений, оценена активность, полученное лечение и исход. Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст появления первых признаков заболевания составил $12,77 \pm 2,68$ (от 6 до 17 лет, медиана 13,5); 2 пациента имели кавказскую этническую принадлежность; у 3 отмечался положительный семейный анамнез в плане аутоиммунных болезней, в т.ч. СКВ у тети (n=1) и хронический гломерулонефрит с почечной недостаточностью у тети (n=1). Среди провоцирующих факторов отмечены инфекции, инсоляция, аллергия. Среди первых симптомов доминировали общие неспецифические проявления: лихорадка, нарастающая слабость, недомогание, снижение аппетита, потеря массы тела, лимфаденопатия (у 70 % детей). Артрит был наиболее распространенным начальным экстраренальным проявлением, наблюдался у 11 из 30 (37 %), кожная сыпь у 9 (30 %). Гематологическая манифестация отмечалась у 8 детей, у 1 девочки поражение почек развилось спустя 5 лет течения тяжелой гемолитической анемии. Аутоиммунная цитопения была

единственным первым признаком СКВ для 4 пациентов. Один мальчик с 1-го года жизни наблюдался с диагнозом врожденный иммунодефицит, поражение почек случилось к 14 годам. Отдельно хочется отметить мальчика, находившегося под наблюдением гематологов с 2-х летнего возраста с диагнозом гепатоспленомегалия неясной этиологии, анемия средней степени тяжести; по результатам костномозговой пункции – миелодиспластическим синдромом, рефрактерной анемией с большим количеством бластов. В 5-летнем возрасте манифестировал мочевого синдром, но родители ребенка категорически отказывались от проведения нефробиопсии. Диагноз СКВ впервые поставлен в 8 лет, морфологически ЛН верифицирован только в возрасте 14 лет.

Поражение почек в дебюте СКВ наблюдалось у 16 пациентов (53 %). Рабочими диагнозами были острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом, гематурией и гипертензией (n=8), острый пиелонефрит (n=4), острый тубулоинтерстициальный нефрит (n=2), острая почечная недостаточность (n=2).

Возраст на момент первого поступления в клинику колебался от 8,5 до 17 лет ($14,07 \pm 2,15$, медиана 14). От момента появления первых признаков болезни до постановки диагноза СКВ прошло от 1 месяца до 5 лет (медиана 6 мес.). Клинический профиль при постановке диагноза включал от 4 до 9 диагностических критериев ACR. У всех пациентов на момент поступления отмечался мочевого синдром и/или признаки почечной недостаточности, что явилось основанием для проведения нефробиопсии. Морфологическое исследование почечной ткани с выделением класса, индексов «активности и хронизации» проводилось согласно Морфологической классификации Всемирного Общества нефрологов и патоморфологов 2004 г., до появления этой классификации использованы критерии ВОЗ 1995 г. Специфическими для ЛН считались: ядерная патология, кариорексис, некроз, фибриноидные изменения, гиалиновые тромбы в просвете капилляров клубочков, видоизменение их базальных мембран по типу проволоочных петель, эндокапиллярная клеточная пролиферация, инфильтрация нейтрофилами, наличие клеточных «полулуний». Гистологическая оценка показала 4 случая нефрита II класса, 3 случая III класса, 20 случаев – IV, 2 случая – V, а также IV в сочетании с VI классом у 1 ребенка. 5 пациентам биопсия почки выполнена дважды: 1 из-за не информативности первого исследования; у 1 отмечалась трансформация варианта поражения почек; 1 – с целью оценки признаков циклоспориновой нефротоксичности (лечение в течение 4 лет); 1 – для оценки прогрессирования, у 1 первичным диагнозом был тубулоинтерстициальный нефрит, а позднее присоединились экстраренальные симптомы (подтвердился II класс ЛН).

Среди экстраренальных к моменту поступления снизилась доля суставных и кожных проявлений, однако сохранялись гематологические, присоединились иммунологические, висцериты (пульмонит – у 6, гепатит – у 3, панкреатит – у 1). Серозит наблюдался у 12, нейролюпус – у 6, феномен Рейно – у 2 пациентов. У 4 детей только с цитопенией, в дебюте заболевания, отмечалось значительно более продолжительное среднее время до постановки диагноза (до 5 лет) по сравнению с пациентами с другими клиническими проявлениями СКВ ($p < 0,05$), а положительные антинуклеарные и антитела к ДНК сыворотки появлялись позже.

Заболевание в дебюте характеризовалось высокой и умеренной степенью активности, случаев низкой активности у наблюдаемых не отмечено. Основное место в стартовой терапии СКВ, ЛН занимали глюкокортикоиды (ГК) и цитостатические (ЦС) препараты. Пульс терапия метилпреднизолоном проведена 15, циклофосфамидом – 8, в синхронизации с плазмаферезом – 13 пациентам. Среди ЦС использовались лейкеран, циклоспорин, азатиоприн. Только 1 девочка получила в качестве стартовой монотерапию пероральным преднизолоном. Необходимо отметить, что до поступления в отделение часть пациентов уже получала ИС терапию: КС (n=20), метотрексат (n=3), плаквенил (n=2), эндоксан перорально (n=1), что могло повлиять на особенности клинической картины.

Длительность проспективного анализа составила в среднем $41,8 \pm 36,39$ мес. (от 3 до 144, медиана 33 мес.). От момента появления первых признаков СКВ отмечается снижение кожного и суставного участия, значимо увеличивается частота почечного поражения (от 53 до 100 %). Хронического кожного люпуса у детей не выявлено (в отличие от взрослых, где он является преобладающим) [1]. Число ACR критериев от 6 до 9. Нейролюпус по мере купирования активности васкулита наблюдается реже, спустя год у 1 девочки диагностирована очаговая демиелинизация полушарий головного мозга с последствиями перенесенного оптико-хиазмального арахноидита с частичной атрофией дисков зрительного нерва. Артериальная гипертензия выявлена у 90 % (27/30), гепатоспленомегалия – у 16, гематологическое участие – у 15, антифосфолипидный синдром (АФС) – у 8 детей. Острая почечная недостаточность в динамике случилась у 3 детей. Прогрессирование ХПН отмечалось у 5 мальчиков из 8: стадия 1 – у 2, стадия 2–3 – у двоих, терминальная – у 1 (спустя 3 года от момента дебюта СКВ, ЛН, находился на гемодиализе, затем перитонеальном диализе, был трансплантирован с отторжением трупной почки, в возрасте 20 лет ушел во взрослую службу на гемодиализе).

Все пациенты в процессе динамического наблюдения получали ГК (только 1 девочка осталась на монотерапии ГК) в комбинации с ЦС: 15 – лейкоран, 11 – циклоспорин А, 16 – азатиоприн. Отмечена смена ЦС практически у всех детей (только 2 ушли под наблюдение во взрослую службу на лечении преднизолоном и азатиоприном без смены ЦС). Эпизоды герпетической инфекции подтверждены в 33,3 %. На фоне проведения пульс-терапии циклофосфамидом в синхронизации с плазмаферезом, через день, у 3 пациентов развилась тяжелая лейкопения с присоединением вирусно-бактериальных инфекций, у 1 девочки двусторонняя полисегментарная пневмония, СДР и ДН 3ст., что позволяет рекомендовать не использовать данный ЦС в подобном режиме из-за высокого риска инфекционных осложнений. Стероидный диабет развился у 3 девочек. Смерть 2 девочек (у обеих на момент диагностики СКВ отмечалось 9 ACR критериев, ЛН IV класса, выраженная цитопения, АФС) наступила по причине инфекционных осложнений и в силу социального статуса и некомплаентности к терапии: поступили в запущенной форме, самостоятельно отменяли лечение, отказывались от выполнения рекомендаций.

Длительное наблюдение пациентов с детской СКВ изучено недостаточно из-за перехода во взрослую клинику, что затрудняет проведение долгосрочных исследований [5]. Нам удалось проследить особенности течения СКВ, ЛН у детей в течение достаточно продолжительного времени (до 12 лет), а у отдельных до молодого взрослого возраста (20 и 26 лет). У 26-летней молодой женщины на момент подготовки публикации имеется годовалая здоровая девочка и отмечается стабильная ремиссия СКВ, ЛН.

Анализ начала заболевания показал явное преобладание общих неспецифических симптомов, суставных, кожных и гематологических проявлений, что соответствует данным литературы [6]. Наличие типичных кожных высыпаний, особенно на лице, значительно ускоряет постановку диагноза. Суставной синдром не является специфичным, поэтому, когда артрит является первым признаком даже в детском возрасте, СКВ необходимо включать в диагностический поиск, особенно в случае его сочетания с гематологическими сдвигами. Аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения в качестве единственных начальных признаков могут, в конечном итоге, проявляться как СКВ спустя много лет от манифестации, заслуживая строгого клинического наблюдения с периодическим определением антиядерных антител [7]. Оценка активности болезни подтвердила, что детская СКВ характеризуется высокой и умеренной степенью с достаточно быстрым мультиорганным вовлечением, что демонстрирует присутствие в период активного проявления болезни от 6 до 9 критериев ARA. За время наблюдения случилось от 1 до 3 эпизодов экстраренальных обострений, связанных чаще всего с избыточной инсоляцией или инфекцией,

прогрессирование до терминальной ХПН непрерывно-рецидивирующего активного нефрита с длительно персистирующей нефротической протеинурией – у 1 мальчика.

Поражение почек выступает в качестве фактора, отягощающего прогноз. Максимум в течение 5 лет от появления первых признаков СКВ нефрит случился у 100 % пациентов, в 20 из 30 случаев высокоактивный IV класса, требующий проведения агрессивной высокодозной иммуносупрессивной терапии КС и ЦС (в синхронизации с плазмаферезом у 13 детей). Практически всем пациентам проводилась смена ЦС ввиду недостаточного ответа или побочных реакций. Прогрессирование ХПН случилось у 5 из 8 (63 %) лиц мужского пола, причем у 4 отмечалась ранняя манифестация болезни до 8 летнего возраста. У 2 девочек после перенесенной ОПН отмечалось ограничение парциальных функций почек.

В дополнение к повреждению, вызванному патологией, необходимо также учитывать присоединение побочных эффектов, связанных с использованием КС и ЦС. Ранняя вовлеченность нескольких органов, высокая активность болезни требует высоких дозировок КС и ЦС. Дозы препаратов, используемых в детском возрасте выше, чем при лечении заболевания взрослого [7]. Среди наиболее значимых побочных эффектов: экзогенный гиперкортицизм, остеопороз, присоединение инфекции, стероидный диабет. Тяжелые инфекции развились у 3 пациентов с использованием режима пульс-терапии циклофосфамидом через день, в синхронизации с плазмаферезом уже после 2 или 3 введения ЦС, в то время как 2 детям пульс терапия ЦФ проводилась 1 раз в месяц на протяжении 6 месяцев без подобных побочных проявлений).

Настоящее исследование представляет собой попытку улучшить текущие знания о клинической картине, активности, развитии повреждения органов в дебюте заболевания и во время наблюдения, режимах лечения пациентов с СКВ с поражением почек. Новая эра «лечения цели» позволит использовать стратегии, снижающие длительное назначение высоких дозировок ГК, открывая окно возможностей для улучшения результатов у педиатрических пациентов.

Заключение. Анализ демографических данных показывает, что соотношение полов в случае детской СКВ отлично от взрослых (22 девочки и 8 мальчиков). Мужской пол и ранний дебют являются факторами, отягощающим прогноз болезни (у 63 % мальчиков отмечено прогрессирование ХПН). У детей болезнь протекает с высокой степенью активности, достаточно быстрым мультиорганным вовлечением, требует агрессивной терапии с назначением нескольких иммуносупрессивных агентов, что усиливает риск инфекции. Анализ начала заболевания подчеркивает, что пациенты с аутоиммунными цитопениями заслуживают тщательного наблюдения из-за возможного развития СКВ. За время наблюдения увеличивается процент пациентов с почечным повреждением, поэтому контроль за почечной функцией должен проводиться у всех лиц с СКВ, особенно с ранним дебютом. Некомплаентность к терапии, социальный статус явились факторами неблагоприятного исхода у детей. Своевременная диагностика и агрессивное вмешательство для подавления активности болезни должны быть использованы для предотвращения хронических необратимых последствий. Стероид-сparing стратегии необходимо активно внедрять в клиническую практику с целью предотвращения тяжелых побочных эффектов.

Литература

1. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* (2013) 27:351–62. 10.1016/j.berh.2013.07.007
2. Sousa S, Goncalves MJ, Ines LS, Eugenio G, Jesus D, Fernandes S, et al. . Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register. *Rheumatol Int.* (2016) 36:955–60. 10.1007/s00296-016-3450-2
3. Pusongchai T, Jungthirapanich J, Khositseth S. Pediatric systemic lupus erythematosus in Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai.* (2010) 93(Suppl 7):S283–93
4. Tan JH, Hoh SF, Win MT, Chan YH, Das L, Arkachaisri T. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Singapore: clinical phenotypes, disease activity, damage, and autoantibody profiles. *Lupus* (2015) 24:998–1005. 10.1177/0961203315584413

5. Sebastiani GD, Prevete I, Piga M, Iuliano A, Bettio S, Bortoluzzi A, et al. Early lupus project – A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. *Lupus* (2015) 24:1276–82. 10.1177/0961203315585817

6. Taddio A, Rossetto E, Rose CD, Brescia AM, Bracaglia C, Cortis E, et al. Prognostic impact of atypical presentation in pediatric systemic lupus erythematosus: results from a multicenter study. *J Pediatr*. (2010) 156:972–7. 10.1016/j.jpeds.2009.12.022

7. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. (2008) 152:550–6. 10.1016/j.jpeds.2007.09.019

CHARACTERISTICS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND LUPUS NEPHRITIS IN CHILDREN: A PROSPECTIVE ANALYSIS OF 30 CASES

Kazyra I.A., Sukalo A.V.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus
The National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article presents a historical prospective analysis of the clinical and paraclinical data of the cohort of children suffering from systemic lupus erythematosus with kidney damage observed at the single center for 15 years. The features of course, treatment, outcome and prognostic factors are evaluated.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, children.

Поступила 20.07.2018

СВЯЗЬ ВИТАМИНА Д И ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Михно А.Г.¹, Солнцева А.В.², Дашкевич Е.И.³

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

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Республика Беларусь

³УЗ «10 городская клиническая больница»
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В публикации представлены результаты собственных исследований, направленных на уточнение характера расстройств обмена веществ, содержание уровня витамина Д и остеопротегерина у детей с ожирением.

Введение. Ожирение остается основной причиной инвалидности и смерти во всех странах мира. В последние годы ученые ведут активный поиск биологических маркеров, которые позволят на ранних стадиях идентифицировать возникновение ожирения и проводить скрининг пациентов с дальнейшим выделением групп риска [1].

Остеопротегерин, также известный как TNFRSF11B, OPG, OCIF, остеокластингибирующий фактор, представляет собой гликопротеин, относящийся к семейству рецепторов фактора некроза опухоли [1].

В 1997 г. W. Simonet с коллегами открыли гликопротеин, являющийся представителем рецепторов α-фактора некроза опухоли, который получил название «остеопротегерин» (ОПГ). Он конкурирует с активатором рецептора ядерного фактора транскрипции κВ (receptor activator of nuclear factor kappa B – RANK) за связывание

с его лигандом (RANKL), препятствуя его действию на клетки, ингибирует активацию остеокластов, а также стимулирует апоптоз остеокластов *in vitro* [1].

Остеопротегерин является одним из предполагаемых звеньев, связывающих патологию сердечно-сосудистой системы, костной ткани и ожирения [1].

В ряде исследований повышенные концентрации остеопротегерина были обнаружены у лиц с сахарным диабетом 2 типа [2]. Ученые предполагают участие остеопротегерина, RANKL, NT-pro-BNP и адипонектина [4], интерлейкина-6 и ФНО- α [5], паратгормона и лептина в нейроэндокринной активации, связывающей метаболические нарушения у пациентов с ожирением [5].

В 2001 г. в одном из первых проспективных исследований ученые установили высокое содержание ОПГ у пациентов с СД 2-го типа [5].

Механизмы взаимосвязи низкого уровня витамина Д и инсулинорезистентности (ИР), полностью не выяснены. Ожирение может способствовать снижению циркулирующего в крови витамина Д путем связывания его в жировой ткани [7].

Описаны несвязанные с ожирением механизмы, которые объясняют взаимосвязь дефицита витамина Д с ИР. Это, во-первых, стимуляция витамином Д экспрессии инсулиновых рецепторов. Во-вторых, регуляция вне- и внутриклеточного обмена кальция, необходимого для инсулин-опосредованных процессов в скелетных мышцах и жировой ткани. Изменения концентрации кальция в крови могут оказать неблагоприятное воздействие на секрецию инсулина, которая является кальций-зависимым процессом [8].

Цель работы: оценить связь витамина Д и остеопротегерина в развитии метаболических осложнений у детей с ожирением.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 212 детей (124 мальчика и 88 девочек) с ожирения (индекс массы тела (ИМТ) $30,60 \pm 2,06$ кг/м², возраст $13,23 \pm 2,27$ лет) в возрасте от 9,0 до 17,9 лет, наблюдавшихся в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска с 2016 по 2018 гг.

Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), наличие ожирения (ИМТ белее 95-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).

Контрольную группу составили 83 пациента (43 мальчика и 40 девочек) соответствующей стадии полового развития по Таннеру (ИМТ $19,86 \pm 2,24$ кг/м², возраст $14,32 \pm 2,30$ 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).

Группы детей с ожирением и нормальной массой тела были сопоставимы по полу ($\chi^2=1,219$; $p=0,27$) и возрасту ($p=0,84$).

Антропометрия проведена по стандартной методике с точностью для роста и окружности талии (ОТ) 0,1 см, для массы тела – 0,1 кг. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: ИМТ = масса (кг) : рост (м)² [8].

Определены основные показатели липидного обмена (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ)) ферментативным методом с помощью наборов реагентов фирмы «Olympus Life» (Германия) на биохимическом анализаторе Olympus AU 400 (Япония). Значения глюкозы в цельной крови исследовали ферментативным методом на автоматическом анализаторе глюкозы «Biosep 5030» (Германия). Уровни HbA_{1c} определяли в капиллярной крови реагентами «Tosoh Corporation» (Япония) на анализаторе HCL – 723 GX (Япония), референтный интервал 4,0–6,2 %.

Сывороточную концентрацию инсулина выявляли иммунорадиологическим анализом (IRMA) (Immunotech, Чехия). Витамин Д в сыворотке крови определяли при помощи наборов «DRG Diagnostics» (США) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Остеопротегерин в сыворотке крови определяли при помощи наборов «DRG Diagnostics» (США) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Рассчитан индекс инсулинорезистентности [8]: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак} * \text{инсулин} / 22,5$, где показатель глюкозы приводится в ммоль/л, а показатель инсулина в мкЕД/мл.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 22. За уровень статистической значимости принимали вероятность $p = 0,05$ (95 % уровень доверия). Проведена проверка соответствия данных нормальному распределению по критерию Колмогорова-Смирнова. Распределение исследуемым признакам считали нормальным при $p > 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Выявлены достоверно значимые отличия по концентрации витамина Д в исследуемой ($25,65 \pm 2,62$ нг/мл) и контрольной группах ($38,56 \pm 4,51$ нг/мл ($p = 0,01$)).

Установлено достоверное повышение значений остеопротегерина у детей с ожирением ($22,22 \pm 4,14$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой ($16,75 \pm 3,08$ нг/мл ($p = 0,03$)).

В нашей работе, в показателях биохимического анализа крови пациентов с ожирением, выявлено статистически значимое увеличение уровня холестерина ($4,58 \pm 0,87$ ммоль/л) относительно группы контроля ($3,69 \pm 0,55$ ммоль/л ($p = 0,01$)).

Зарегистрировано достоверное повышение уровней ТГ у пациентов с ожирением ($1,08 \pm 0,27$ ммоль/л) в сравнении с группой контроля ($0,81 \pm 0,02$ ммоль/л ($p = 0,02$)).

Отмечено статистически значимое отличие по уровню коэффициента атерогенности (КА) в исследуемой группе ($2,58 \pm 1,01$) относительно детей с нормальной массой тела ($1,78 \pm 0,55$ ($p = 0,001$)).

В нашем исследовании у пациентов с ожирением содержание остеопротегерина прямо коррелирует с уровнем холестерина ($r_s = 0,6$, $p = 0,012$), липопротеидами низкой плотности ($r_s = 0,5$, $p = 0,006$).

В работах А.Ф. Вербового [1] у пациентов с СД 2-го типа и абдоминальным ожирением также выявлено повышение уровня ОПГ. У пациентов с ожирением отмечена прямая корреляция ОПГ с уровнем холестерина, липопротеидами низкой плотности [1]. В работе М. Boyadzhieva установлено, что ОПГ прямо коррелировал с уровнями глюкозы в плазме крови натощак, с гликированным гемоглобином, а также липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) [9].

Установлено достоверное повышение значений HbA1c у детей с ожирением ($5,16 \pm 0,29$ %) по сравнению с контрольной группой ($4,72 \pm 0,22$ % ($p = 0,009$)).

В нашем исследовании концентрации инсулина были выше у детей с ожирением ($18,9 \pm 12,7$ мкЕД/мл) в сравнении с детьми с нормальной массой тела, что свидетельствовало о риске формирования нарушений углеводного обмена на фоне избыточной массы тела ($9,1 \pm 4,2$ мкЕД/мл ($p = 0,0001$)). Отмечено повышение индекса инсулинорезистентности НОМА_{ИР} у детей с ожирением ($4,8 \pm 2,7$) по сравнению со сверстниками с нормальной массой тела ($1,9 \pm 0,7$ ($p = 0,0001$)).

В нашей работе отмечена отрицательная корреляция витамина Д с НОМА_{ИР} ($r_s = -0,2$, $p = 0,01$) и уровнем инсулина ($r_s = -0,3$, $p = 0,003$) у пациентов с ожирением.

Заключение. У детей с ожирением по сравнению с пациентами с нормальной массой тела выявлены нарушения углеводного обмена, изменения в концентрации витамина Д и остеопротегерина. Установленные изменения метаболического статуса у пациентов с ожирением свидетельствуют о большем, чем у сверстников с нормальной массой тела, риске формирования метаболических осложнений.

Литература

1. Вербовой, А.Ф. Взаимосвязь патогенеза атеросклероза и остеопороза / Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., Пашенцева А.В. // Ожирение и метаболизм. – 2016. – № 13(4). – С. 8–14.
2. Anand DV The Relationship Between Plasma Osteoprotegerin Levels and Coronary Artery Calcification in Uncomplicated Type 2 Diabetic Subjects / Anand DV, Lahiri A, Lim E. // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol.47, № 9. – P. 1850–1857.
3. Shin JY Elevated Serum Osteoprotegerin Levels Are Associated With Vascular Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes / Shin JY, Shin YG, Chung CH. // Diabetes Care. – 2006. – Vol.29, № 7. – P. 1664–1666.
4. Loncar G Relationship between RANKL and neuroendocrine activation in elderly males with heart failure / Loncar G, Bozic B, Cvorovic V. // Endocrine. – 2009. – Vol.37, № 1. – P. 148–156.
5. Carbone L Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study / Carbone L, Buzkova P, Fink HA. // Eur Heart J. 2009. – Vol.31, № 1. – P. 77–84.
6. Loncar G Metabolism and the heart: An overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure / Loncar G, Fulster S, von Haehling S, Popovic V. // Int J Cardiol. – 2013. – Vol. 162, № 2. – P. 77–85.
7. Wortsman J. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / Wortsman J., Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. // American Journal of Clinical Nutrition. – 2000. – Vol 72. – P. 690–693.
8. Pittas AG The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis / Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – Vol. 92 – P. 2017–2029.
9. Некоторые факторы развития избыточной массы тела у детей дошкольного возраста / А. В. Солнцева [и др.] // Здоровоохранение. – 2011. – № 7. – С. 4–7.
10. Boyadzhieva M, High osteoprotegerin serum levels in newly diagnosed type 2 diabetic males with or without known coronary artery disease / Boyadzhieva M, Hristozov K, Georgiev S, Yordanov R. // Diabetologia. 2010 – Vol. 53, № 1. – P. 491.

COMMUNICATION OF VITAMIN D AND OSTEOPROTEGERIN IN DEVELOPMENT OF METABOLIC COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH OBESITY

Mikhno H.¹, Solntsava A.², Dashkevich H.³

¹*2nd City Children's Clinical Hospital*

Minsk, Republic of Belarus

²*Belarusian State Medical University*

Minsk, Republic of Belarus

³*10th City Hospital*

Minsk, Republic of Belarus

Summary. The publication presents the results of their own research, imposing on the clarification of the nature of metabolic disorders, the content of the level of vitamin D and osteoprotegerin in obese children.

Key words: obesity, vitamin D deficiency, insulin resistance, osteoprotegerin.

Поступила 20.07.2018

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ПЛОДНОСТИ БЕРЕМЕННОСТИ НА ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ

Остроушко Д.В., Печкурова О.Н.

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

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В настоящее время большое внимание уделяется изучению здоровья детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Научные исследования данной проблематики в разных странах мира носят противоречивый характер. В статье представлены обзорные данные основных

направлений, касающихся изучения влияния различных методов репродуктивных технологий, а также плодности беременности на последующее развитие детей, рожденных с применением ВРТ.

Ключевые слова: здоровье детей, вспомогательные репродуктивные технологии.

В Республике Беларусь материнство охраняется и поощряется государством (ст.24 Закон о Здравоохранении РБ от 21 октября 2016 г. № 433-З). По данным ВОЗ, частота бесплодных браков в развитых странах составляет от 8 до 29 % супружеских пар. Широко применяемые во всем мире вспомогательные репродуктивные технологии (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 %) и Европе (25,5 %). По данным Министерства здравоохранения ежегодно в Республике Беларусь осуществляется около 3500 циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в результате чего на свет появляется примерно 1200–1300 детей (около 1,0 % от всех новорожденных).

В Австралии с 1993 по 1997 гг. проводился анализ распространённости врожденных пороков развития среди детей, рожденных после использования различных методов ВРТ. Данное исследование выявило, что у 26 из 301 младенцев (8,6 %) после внутрицитоплазматической инъекции сперматозоида (ВЦИС), т.е. при ЭКО+ИКСИ, и у 75 из 837 младенцев (9,0 %) после стандартного ЭКО имелись значительные врожденные аномалии. В то время как после естественного зачатия у 168 детей из 4000 (4,2 %) диагностировались врожденные аномалии [1].

U.-B. Wennerholm в 2000 г. опубликовал результаты определения частоты врожденных аномалий у детей, рожденных после ВЦИС в Швейцарии [2]. Группу наблюдения составили 1139 младенцев, из которых 87 (7,6 %) имели врожденные аномалии развития, что также превышает аналогичный показатель среди детей, рожденных после естественного зачатия.

Анализ выявления аномалий развития у детей в возрасте до 3 лет, рожденных после применения ВРТ в Китае, определил отсутствие высокого риска врожденных дефектов среди детей после ЭКО и подсадки размороженных эмбрионов. Младенцы преимущественно мужского пола, рожденные после ЭКО+ИКСИ, имели более высокий процент врожденных аномалий. Авторы утверждают, что необходим длительный контроль данной группы пациентов, поскольку отклонения в их развитии могут наблюдаться не только в неонатальном, но и в более отдаленные периоды [3].

Выявлено наличие врожденных аномалий развития в 8,3 % случаев (513 новорожденных) среди 6163 родившихся в результате применения ВРТ. Наиболее высокая частота наблюдалась у детей, рожденных с применением методики ЭКО+ИКСИ (9,9 %). У детей, зачатых естественным путем, частота пороков развития отмечена у 17546 новорожденных, что соответствует 5,8 %. [4].

Некоторые авторы отмечают наличие психических расстройств, аутизма, нарушений поведения и умственной отсталости у детей, рожденных после применения ВРТ, а также развитие детского церебрального паралича у 80 % при рождении их в срок до 37 недель гестации [5, 6, 7]. Ришук С.В. в 2010 году, анализируя данные по состоянию здоровья 65 детей, рожденных после применения ВРТ, констатировал у них высокую частоту соматических и психических нарушений. Все дети родились недоношенными с проявлениями перинатального поражения ЦНС, при этом 10,5 % – с экстремально низкой массой тела. Около 30 % перенесли врожденную пневмонию, а 10,5 % имели врожденные пороки развития. Трое детей (7,9 %) вследствие тяжелой сочетанной патологии погибли до достижения трехмесячного возраста. Все выжившие дети на первом году жизни отставали в физическом и психомоторном развитии [8].

Датские ученые опубликовали результаты по наблюдению за нервно-психическим развитием 33139 детей, рожденных после применения ВРТ, в возрасте 8–17 лет.

Дети, рожденные после индукции овуляции, имели повышенный риск аутистических, гиперкинетических, поведенческих и эмоциональных расстройств [9].

Российские ученые анализировали наличие зрительных нарушений у 22 доношенных младенцев, рожденных после ЭКО. При этом 36,4 % детей из общей выборки имели зрительные нарушения. У половины пациентов были выявлены недоразвитие оболочек глаза, у другой – гипоксическое поражение центральной нервной системы с дисплазией тканей головного мозга в проекции проводящих путей зрительного анализатора [10]. Anteby I. в 2001 году отметил более частое, по сравнению с контрольной группой, развитие глазных пороков у детей, рожденных после ЭКО [11]. Шведские ученые в 2010 году опубликовали данные по распространенности патологии зрения у детей после ВРТ. Выявлена более высокая частота снижения остроты зрения у детей после ВРТ, в то время как пороки развития зрительного анализатора встречались с общепопуляционной частотой [12]. Паюк И.И. в 2012 году отмечала развитие ретинопатии у недоношенных, рожденных после ЭКО в 7,9 % случаев [13].

Более поздние исследования показали, что различные методы ВРТ не повышают риск врожденных аномалий развития. Во Франции с 2001 по 2014 годы группа ученых анализировала 2379 беременностей, наступивших после применения четырех методик ВРТ: оплодотворение *in vitro* со стандартной инсеминацией (стандартное ЭКО), ЭКО+ИКСИ, ЭКО после криоконсервации эмбрионов и ЭКО+ИКСИ после криоконсервации эмбрионов. Было выявлено, что 134 ребенка и плода (4,9 %) имели врожденные аномалии развития. Не было выявлено различий по частоте развития пороков среди детей и плодов, полученных с использованием криоконсервированных эмбрионов и без него. Авторы отмечали, что частота выявления пороков развития у детей после применения ВРТ сопоставима с частотой развития патологии у детей, рожденных естественным путем [14].

Австралийские ученые в 2013 году опубликовали данные по наблюдению за состоянием здоровья детей, рожденных после ЭКО, и отметили отсутствие выраженных различий в состоянии их здоровья на первом году жизни в сравнении с младенцами, рождёнными после естественного зачатия. Однако, в более старшем возрасте, у таких детей статистически выше риск развития сердечнососудистой и метаболической патологии. По утверждению авторов, дети после ЭКО нуждаются в длительном динамическом наблюдении [15].

Высокий процент многоплодных беременностей (от 20 до 30 %) является одним из основных недостатков метода ВРТ [18]. Многоплодная беременность в 25,0–50,0 % случаев является результатом использования данного метода [19] и в 5,0–40,0 % случаев вследствие стимуляции овуляции. По данным французских исследователей на 2422 беременностей приходится 498 (20,6 %) двоен, 99 (4,08 %) – по трое и более плодов. При спонтанной беременности двойни составляют около 1 %, тройни – 0,1 % [20]. Вынашивание многоплодной беременности связано со значительным увеличением частоты осложнений со стороны матери, с высоким уровнем преждевременных родов у этой группы пациенток. Многие исследователи указывают на высокую частоту рождения недоношенных и маловесных детей при применении ВРТ. По данным зарубежных авторов, среди беременностей после ВРТ до 32 недель роды случились у 2,2 % при одноплодной, у 7,8 % – при двойне, у 27 % – при тройне; до 37 недель – у 3,3; 43,5; и 32 % соответственно. Чайка В.К., Батман Ю.А., Говоруха И.Т. в 2011 году установили, что недоношенные дети рождаются чаще у женщин после лечения бесплодия методами ВРТ (66,2 %) и 84 % детей от многоплодных беременностей являются недоношенными [21]. Результаты исследований 2010 года Маслянюк Н.А. свидетельствуют о том, что многоплодная беременность в результате ЭКО представляет высокий риск для ребенка, обусловленный не только особенностями развития плодов при многоплодии, но, прежде всего, теми заболеваниями матери, которые явились причиной бесплодия и невынашивания беременности [22]. При недоношенной

многоплодной беременности после ЭКО частота рождения крайне незрелых детей на 28–32-й неделе беременностей – $21,5 \pm 3,9 \%$, в то время как при спонтанных многоплодных беременностях $10,6 \pm 3,2 \%$ детей ($p < 0,05$) из которых 10 % при рождении имеют очень низкую и экстремально низкую массу тела (< 1500 г). В структуре перинатальной патологии доношенных и недоношенных детей от многоплодной беременности после ЭКО основное место занимает задержка внутриутробного развития, частота которой превышает таковую в группе женщин с одноплодной беременностью после ЭКО. Российские ученые своими исследованиями продемонстрировали, что состояние здоровья детей, рожденных путем ЭКО от многоплодной беременности, достоверно хуже, чем зачатых в естественном цикле, из них 12,1 % детей становятся инвалидами детства [23]. Одним из осложнений многоплодной беременности является фето-фетальный анастомоз, который составляет 12–20 % для двоен и около 40 % – для троен. Этот феномен значительно повышает перинатальную смертность (39,6 % для двоен и 79,3 % для троен). Все вышеперечисленные осложнения усугубляются первичной фетоплацентарной недостаточностью, обусловленной гормональным дисбалансом и дистрессом плода [21]. Вынашивание многоплодной беременности связано со значительным увеличением частоты осложнений со стороны матери, с высоким уровнем преждевременных родов у этой группы пациенток. Возможным путем решения данной проблемы является снижение числа переносимых эмбрионов до одного. Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии рекомендовано использовать eSET (Elective single embryo transfer) в первой и второй попытках ЭКО у пациенток моложе 36 лет. Бельгийский проект поддержки eSET привел к снижению частоты двоен с 19,0 до 3,0 %, а троен и четверни до 0 %. Долгосрочное исследование в Швеции показало снижение частоты двоен с 20,0 до 5,0 %, снижению числа преждевременных родов и рождения детей с очень низкой массой тела при использовании eSET [24].

Анализируя приведенные данные различных исследователей, можно сделать предположение, что высокая частота пороков развития, неврологических и соматических отклонений, констатируемая исследователями конца прошлого столетия, могла быть связана с процессом становления самой методики ВРТ, ее несовершенством. Результаты большинства современных исследований свидетельствуют о последующем благоприятном развитии детей, рожденных после применения различных методов ВРТ и внедрения рекомбинантных препаратов нового поколения, но также подчеркивают необходимость длительного динамического наблюдения за пациентами, проведения различных видов скрининга для выявления в дальнейшем различных отклонений развития [5, 16, 17]. Остается актуальным определение состояния вышеперечисленной проблематики в Республике Беларусь и состояния здоровья детей в зависимости от плодности беременности, что позволит определить вектор дальнейшего развития ВРТ в нашей стране и улучшить здоровье детского населения.

Литература

1. Hansen, M. Risk factor of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization / M. Hansen, J.J. Kurinczuk, C. Bower, S. Webb // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346, № 100. – P. 725–730.
2. Wennerholm, U.-B. Obscure outcome of pregnancies following ICSI, classified according to sperm origin and quality / U.-B. Wennerholm C., C. Bergh, L. Hamberger, G. Westlander // Human reproduction. – 2000. – Vol. 15, № 5, – P. 1189–1194.
3. Yin, L.I. Analysis of birth defects among children 3 years after conception through assisted reproductive technology in China / L.I. Yin, F. Hang, L.J. Gu, B. Xu, D. Ma // Birth Defects Research (Part A). – 2013. – Vol. 97. – P. 744–749.
4. Davies, M.J. Reproductive technologies and the risk factors of birth defects / M.J. Davies, V.M. Moore, J. Kristin // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 366, № 19, – P. 1803–1813.
5. Klemetti, R. Health of children born as a result of in vitro fertilization / R. Klemetti, T. Sevon, M. Gissler // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 1819–1827.

6. Knoerster, M. Matched follow-up study of 5 8-year-old ICSI singletons: child behaviour, parenting stress and child (health-related) quality of life / M. Knoerster, F.M. Helmerhorst, L.A. van der Westerlaken // *Hum. reprod.* – 2007. – Vol. 22, № 12. – P. 2098–18.
7. Leunens, L. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton / L. Leunens, S. Selestine-Westreich, V. Bonduelle, I. Liebaers // *Hum. reprod.* – 2007. – Vol. 23, № 1, – P. 105–11.
8. Ришук, С. В. Состояние здоровья детей и особенности течения беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Ришук, В.Е. Мирский // *Terra medica nova.* – 2010. – № 1. – С. 34–37.
9. Bay, B. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review / B. Bay, E.L. Mortensel, U.S. Kesmodel // *Fertil.Steril.* – 2013. Vol. 100, № 3. – P. 844–853.
10. Парамей, О.В. Состояние органа зрения детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения / О.В. Парамей, Е.И. Сидоренко // *Вестн. офтальмологии.* – 1997. – Т. 113, № 2. – С. 23–25.
11. Anteby, I. Ocular manifestation in children born after in vitro fertilization / I. Anteby, E. Cohen, E. Anteby // *Arch. Ophthalmol.* – 2001. – Vol. 119, № 10. – P. 1525–1529.
12. Tornqvist, K. Ocular malformation or poor visual acuity in children born after in vitro fertilization in Sweden // K. Tornqvist, O. Finnstrom, B. Källén / *Am. Journ. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 150, № 1. – P. 23–26.
13. Паюк, И.И. Состояние здоровья детей, рожденных недоношенными после экстракорпорального оплодотворения / И.И. Паюк, К.У. Вильчук, Т.В. Гнедько // *Медицинская панорама.* – 2012. – № 2. – С. 40–44.
14. Beltran, A. A. No difference in congenital anomalies prevalence irrespective of insemination methods and freezing procedure: cohort study over fourteen years of an ART population in the south of France / A. A. Beltran, V. Pauly, D. Montjean, M. Boyer // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* – Vol. 34, № 3. – P. 867–876.
15. Roger, H. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I – general health outcomes. / H. Roger, R. J. Norman // *Human Reproduction Update.* – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 232–243.
16. Ceelen, M. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study / M. Ceelen, M.M. van Weissenbruch, J.P. Vermeiden // *J. Clin. Endocrinol.Metab.* – 2008. – Vol. 19.
17. Kallen, B. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods / B. Kallen, O. Finnstrom, K.Nygren, P.Olausson // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* – 2005. – № 73. – P. 162–169.
18. Барашев, Ю.И. Причины возникновения патологических состояний в неонатальном периоде у детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий. / Барашев, Ю.И., Никитина, И.В. // *Труды международного форума «Мать и дитя».* – М.2004. – С. 172–176.
19. De Mouzon, J. European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE): Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE / J. de Mouzon, V. Goossens, S.Bhattacharya, J.Castilla // *Human Reproduction.* – 2010. – № 25. – P. 1851–62.
20. Chauhan, S.P. Cesarean delivery for fetal distress: rate and risk factors / S.P. Chauhan, E.F. Magann, J.R. Scott. // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2003. – V. 58, № 5. – P. 337–350.
21. Чайка, В.К. Состояние здоровья детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий / В.К. Чайка, Ю.А. Батман, И. Т. Говоруха // *Здоровье ребенка.* – 2011. – № 1(28). – С. 109–114.
22. Маслянюк, Н. А. Многоплодная беременность после экстракорпорального оплодотворения как фактор риска недоношенности и задержки внутриутробного развития / Н. А. Маслянюк // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2010. – № 1. – С. 116–121.
23. Суманеева, А.С. Состояние здоровья детей дошкольного возраста, рожденных путем экстракорпорального оплодотворения / Суманеева А.С., Муц Е.Ю., Макарова Ю.В. // Доступ интернет ресурса: <http://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-zdorovya-detey-doshkolnogo-vozrasta-rozhdennyh-putem-ekstrakorporalnogo-oplodotvorenia>.
24. Kallen, B., Finnstrom O., Lindam A., Nilsson E. et al. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization / B.Kallen, O.Finnstrom, A.Lindam, E.Nilsson // *Pediatrics.* – 2010. – № 126. – P. 270–276.

HEALTH STATUS OF CHILDREN BORN AS A RESULT OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Ostroushko D.V., Pechkurova O.N.

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

Summary. At present, much interest is being paid to the study of the health of children born as a result of the use of assisted reproductive technologies. Scientific researches of this problem in different countries of the world are controversial. The article presents overview data of the main directions related to the study of the influence of various methods of reproductive technology, as well as the fertility of pregnancy on the subsequent development of children born with ART.

Key words: children health, assisted reproductional technologies.

Поступила 20.07.2018

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Парамонова Н.С., Карчевский А.А., Островская О.Б., Горбачевский П.Р.

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

Резюме. Проанализирована инфицированность хеликобактерной инфекцией 194 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет с хроническим гастродуоденитом на фоне дисплазии соединительной ткани и дана характеристика патоморфологической картины слизистой оболочки по данным электронно-микроскопического исследования.

У детей с хроническими заболеваниями пилородуоденальной области на фоне выраженной дисплазии хеликобактерная инфекция выявлялась в 47,4 % (27/57, 95 % ДИ 34–61), в группе сравнения – 25 % (9/36, 95 % ДИ 6,4–32,8), $\chi^2=4,7$, $p=0,031$, что может говорить о слабости защитных механизмов слизистой оболочки желудка против контаминации этого микроорганизма.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, хеликобактерная инфекция, дисплазия соединительной ткани.

Введение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о чрезвычайной распространённости хронического гастродуоденита (ХГД) в гастроэнтерологической патологии, влияющей на здоровье 70–90 % детской популяции [1]. Несмотря на многолетние исследования, механизмы формирования ХГД недостаточно изучены. Ведущее значение в этиологии воспалительных заболеваний пилородуоденальной области придают хеликобактерной инфекции (Нр) [2]. Некоторые авторы к причинно-значимым факторам прогрессирования ХГД относят дисплазию соединительной ткани (ДСТ) [3]. Электронно-микроскопическое исследование служит для более глубокого изучения патоморфологической картины при ХГД, которое позволяет точно определять тип моноклеарных клеток, определять активность некоторых типов клеток, оценивать степень нарушения ультраструктуры всех типов клеток.

Цель работы: с помощью электронно-микроскопического исследования выявить изменения в слизистой оболочке желудка у детей с ХГД, в зависимости от степени тяжести ДСТ и инфицированности Нр.

Материал и методы исследования. В связи с поставленной целью для исследования, случайным образом, были взяты 194 пациента в возрасте от 6 до 17 лет, поступающие в 6-е педиатрическое отделение УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» для обследования и лечения, с морфологически подтвержденным диагнозом ХГД. В основную группу вошли 158 пациентов с ХГД на фоне ДСТ, которые были разделены на 1-ю основную группу (101 ребенок с ХГД, ассоциированным с легкой ДСТ (легкая степень согласно критериям Т. Милковска-Димитровой [4]) и 2-ю основную группу (57 пациентов с ХГД с выраженной ДСТ (умеренная и выраженная степень согласно тем же критериям). Группа сравнения – 36 детей с хронической патологией проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) без ДСТ. В сформированных группах детей отсутствовали статистически значимые отличия по возрасту и половому признаку.

Эзофагостродуоденоскопия выполнена всем пациентам и проводилась по стандартной методике. Нр в биопсийном материале выявляли с помощью быстрого уреазного теста и морфологического метода.

При проведении электронной микроскопии ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали на электронном микроскопе JEOL-1011 (Япония). Для оценки выраженности воспалительных изменений использовались визуально-аналоговые шкалы, принятые в рамках модифицированной Сиднейской системы классификации.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики программой STATISTICA for Windows (версия 10,0). Для описания относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95 % ДИ) по формулам Клоппера-Пирсона. При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера. При сравнении частот бинарного признака в двух связанных (зависимых) группах наблюдений использовали метод МакНемара. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни). За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Проведенные исследования показали, что у детей с ХГД в возрасте от 6 до 17 лет Нр выявлен в 38 % случаев (73/194, 95 % ДИ 30,8–44,6), с различной частотой в исследуемых группах (рисунок 1).



Рисунок 1 – Частота хеликобактерной инфекции СО желудка у детей с ХГД

Как видно на представленном рисунке, у пациентов с ХГД отмечается рост частоты хеликобактериоза по мере увеличения тяжести ДСТ. Так, на фоне выраженной ДСТ хеликобактерная инфекция встречалась в 47,4 % (27/57, 95 % ДИ 34–61), что выше, чем у детей группы сравнения – 25 % (9/36, 95 % ДИ 6,4–32,8), $\chi^2=4,7$, $p=0,031$. Данные результаты могут отражать слабость защитных механизмов слизистой оболочки (СО) желудка против контаминации этой инфекции. Степень обсемененности Нр СО не имела достоверных различий в изучаемых группах: у детей без дисплазии легкая степень инфицированности Нр встречалась в 55,6 % (5/9, 95 % ДИ 21,2–86,3), в основной группе – в 39,1 % (25/64, 95 % ДИ 27,1–52,1) $\chi^2=0,9$, $p>0,05$.

Результаты проведенного электронно-микроскопического исследования показывают, что при обнаружении вегетативных форм Нр в антральном отделе у пациентов в 100 % случаев наблюдалась нейтрофильная и выраженная мононуклеарная инфильтрация, что совпадает с данными большинства авторов о тесной корреляции этих проявлений как у взрослых пациентов, так и у детей [5]. Согласно литературным источникам, *in vivo*, нейтрофилы активно фагоцитируют и разрушают бациллы Нр в межклеточном пространстве эпителия, а также в поверхностной слизи. Это свидетельствует о том, что первичная функция нейтрофилов при хроническом активном гастрите заключается в уничтожении микробных тел Нр. При хеликобактерном позитивном ХГД была выявлена обсемененность ямок и пилорических желез микробными телами Нр. Вегетативные формы бактерий находились в тесном контакте с апикальной поверхностью эпителиоцитов пилорических желез (рисунок 2), при этом в местах дислокации микробов часто наблюдалась атрофия и отек микроворсинок, нередко микроклазматоз апикальной цитоплазмы (рисунок 3).

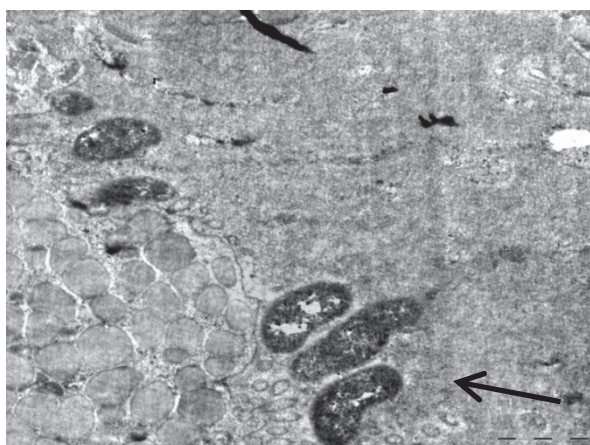


Рисунок 2 – Адгезия Нр на апикальной поверхности эпителиоцита пилорической железы. Ув. 20 тыс.

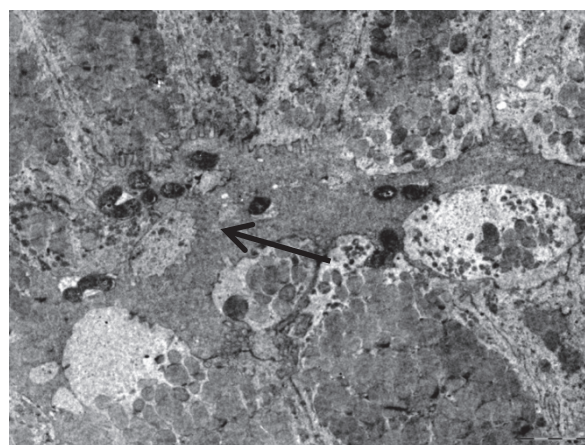


Рисунок 3 – Атрофия и отек микроворсинок, клазматоз апикальной цитоплазмы. Ув. 6 тыс.

О выраженной редукции микроворсинок клеток пилорических желез у пациентов с Нр+ свидетельствует и низкий показатель их количества: 1,7 (1,6/2,07) по сравнению с детьми Нр- 2,65 (2,32/2,71), $p=0,0034$ (рисунок 4).

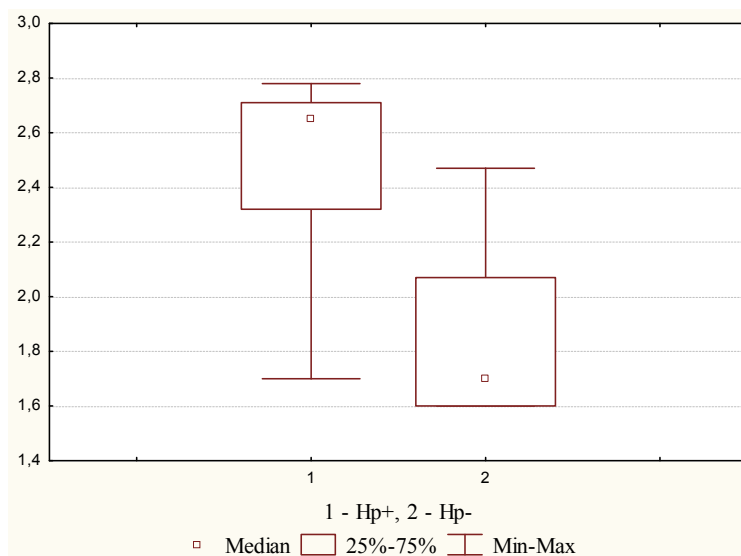


Рисунок 4 – Количество микроворсинок на 1 мкм среза апикальной поверхности эпителиоцита у детей с ХГД

В целом, зарегистрированные в данном случае ультрамикроскопические наблюдения, отражающие взаимодействие Нр с желудочным эпителием, сходны с таковыми, описанными рядом авторов при хеликобактерном гастрите у детей и взрослых [5]. Выявлено присутствие тучных клеток под эпителием пилорических желез наряду с повышением частоты их встречаемости под собственной пластинкой. При этом в большинстве наблюдений тучные клетки находились в непосредственном контакте с другими иммунокомпетентными клетками (лимфоцитами, нейтрофилами), что отражает их тесную функциональную кооперацию (рисунок 5).

Недавние наблюдения констатируют участие тучных клеток в воспалительных реакциях при хеликобактерном гастрите, но механизм их интраэпителиальной активации у таких пациентов еще не выяснен [6]. Плотность инфильтрации слизистой оболочки тучными клетками подтверждена в качестве гистопатологического критерия активности гастрита у пациентов, инфицированных Нр. V. Hofman предлагает включить подсчет плотности расположения тучных клеток в обязательный протокол описания биопсий [7]. В результате широкого клинического обследования детей с хронической абдоминальной болью было показано, что существует отдельная группа хеликобактер-негативных пациентов, имеющих нормальные показатели желудочной биопсии, кроме высокой плотности тучных клеток [8].

В нескольких случаях были обнаружены апоптозные тельца как поверхностно-ямочном, так и в эпителии пилорических желез (рисунок 6–7).

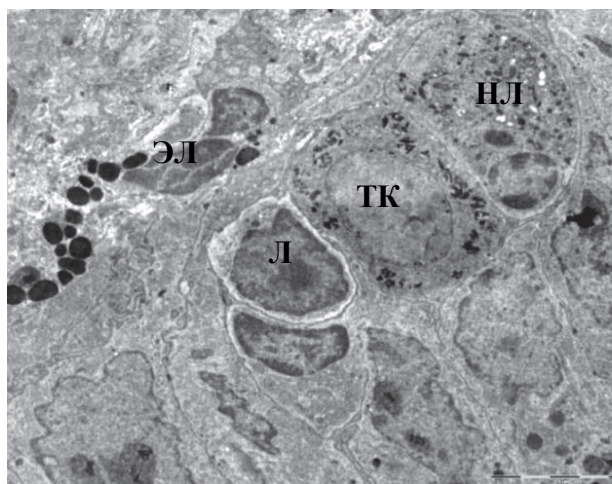


Рисунок 5. – Нейтрофильный лейкоцит (НЛ), тучная клетка (ТК) и лимфоцит (Л) под эпителием пилорической железы. Эозинофильный лейкоцит (ЭЛ) под собственной пластинкой у базальной мембраны эпителия. Ув. 6 тыс.

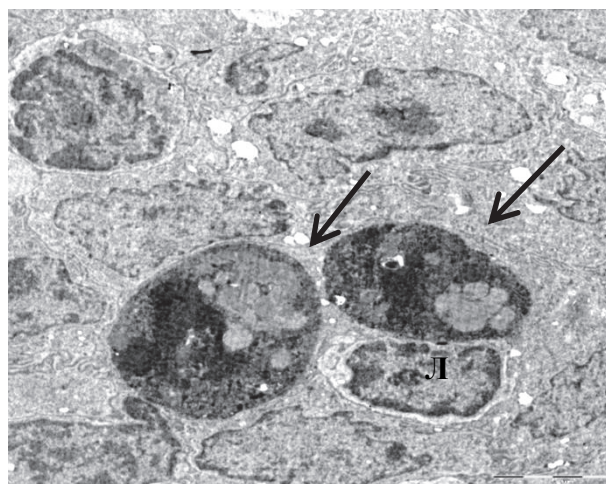


Рисунок 6. – Апоптозные тельца в поверхностном эпителии желудка, в непосредственной близости к ним находятся лимфоциты (Л). Ув. 6 тыс.

Известно, что Нр стимулирует апоптоз эпителиальных клеток СО желудка [9]. G. Karabay в эксперименте на животных выявил, что хроническая хеликобактерная инфекция повышает частоту апоптоза клеток желудочного эпителия, однако, это не стимулирует клеточную пролиферацию, что в конечном итоге ведет к атрофии желез [10]. Вместе с тем Нр тормозит фагоцитарное удаление апоптотических эпителиальных желудочных клеток [11].

В единичных случаях в СО желудка наблюдалось присутствие эозинофилов в эпителии пилорических желез и в собственной пластинке (рисунок 8).

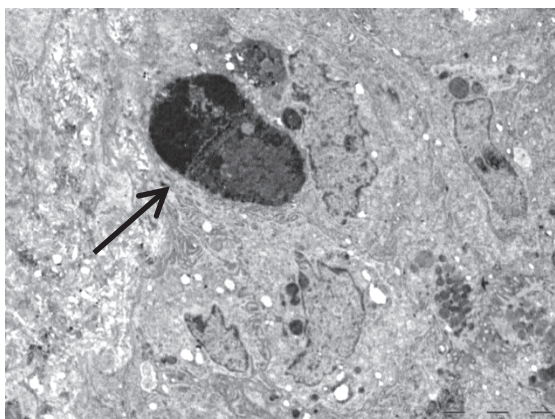


Рисунок 7. – Апоптотное тельце в эпителии пилорической железы. Ув. 5 тыс.

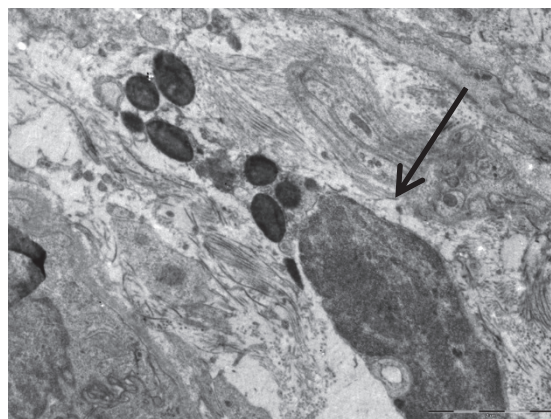


Рисунок 8. – Эозинофил в собственной пластинке СО. Ув. 15 тыс.

При этом были обнаружены немногочисленные кокковые формы Нр в поверхностной слизи. Некоторые исследователи называют выраженность эозинофильной инфильтрации в качестве одного из признаков активности хронического гастрита [12]. Выяснено, что эозинофильная инфильтрация эпителия и поверхностного слоя собственной пластинки появляется и возрастает в областях, обсемененных Нр, и может модулировать способность СО поддерживать или восстанавливать свою целостность [13].

Выводы.

1. У детей с хроническими заболеваниями пилородуоденальной области на фоне выраженной ДСТ Нр выявлялась в 47,4 % (27/57, 95 % ДИ 34–61), в группе сравнения – 25 % (9/36, 95 % ДИ 6,4–32,8), $\chi^2=4,7$, $p=0,031$, что может отражать слабость защитных механизмов СО желудка в этой группе пациентов.

2. У пациентов с ХГД Нр+ при электронной микроскопии выявлена редукция микроворсинок клеток пилорических желез 1,7 (1,6/2,07) по сравнению с пациентами Нр- – 2,65 (2,33/2,71), $p=0,0034$, а также присутствие тучных клеток под эпителием пилорических желез наряду с повышением частоты их встречаемости под собственной пластинкой. В единичных случаях в СО желудка отмечалось наличие эозинофилов в эпителии пилорических желез.

Литература

1. Урсова, Н. И. Хронические гастриты и гастродуодениты у детей : (алгоритмы диагностики и лечения) : учеб.-метод. пособие / Н. И. Урсова. – Москва, 2014. – 112 с.
2. Roesler, B. M. Virulence Factors of *Helicobacter pylori* : a Review / B. M. Roesler, E. M. Rabelo-Gonçalves, J. M. Zeitune // Clin. Med. Insights Gastroenterol. – 2014. – Vol. 7. – P. 9–17.
3. Сичинава, И. В. Особенности проявлений гастродуоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани / И. В. Сичинава, А. Я. Шишов, Н. А. Белоусова // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского – 2012. – Т. 91, № 4. – С. 6–10.
4. Милковска-Дмитрова, Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата / Т. Милковска-Дмитрова. – София : Медицина и физкультура, 1987. – 189 с.
5. Infiltration of *Helicobacter pylori* in the Gastric Mucosa / N. C. Jhala [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 119 (1). – P. 101–107.
6. Intraepithelial infiltration by mast cells in human *Helicobacter pylori* active gastritis [Electronic resource] / R. A. Caruso [et al.] // Ultrastruct. Pathol. – 2011. – Vol. 35, № 6. – P. 251–255.
7. Involvement of mast cells in gastritis caused by *Helicobacter pylori*: a potential role in epithelial cell apoptosis / V. Hofman [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2007. – Vol. 60 (6). – P. 600–607.
8. Mast cell gastritis: Children complaining of chronic abdominal pain with histologically normal gastric mucosal biopsies except for increase in mast cells, proposing a new entity [Electronic resource] / F. E. Mahjoub [et al.] // Diagn. Pathol. – 2009. – № 4. – P. 34.
9. Periapoptotic markers in children with *Helicobacter pylori* infection : [article in Polish] / A. Kotłowska-Kmieć [et al.] // Med. Wieku Rozwoj. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 231–236.
10. Apoptosis and proliferation in gastric epithelium due to *Helicobacter pylori*: an immunohistochemical and ultrastructural study / G. Karabay [et al.] // Acta Gastroenterol. Belg. – 2006. – Vol. 69, № 2. – P. 191–196.

11. Helicobacter pylori Infection Inhibits Phagocyte Clearance of Apoptotic Gastric Epithelial Cells [Electronic resource] / D. Bimczok [et al.] // J Immunol. – 2013. – Mode of access: <http://www.jimmunol.org/content/early/2013/05/17/jimmunol.1203330>.

12. Kozłowski, W. Chronic Gastritis / W. Kozłowski, C. Jochymowski, T. Markiewicz // Gastritis and Gastric Cancer – New Insights in Gastroprotection, Diagnosis and Treatments [Electronic resource] / ed. P. Tonino. – InTech, 2011. – Chap. 5. – Mode of access: <http://www.intechopen.com/books/gastritis-and-gastric-cancer-newinsights-in-gastroprotection-diagnosis-and-treatments/chronic-gastritis>.

13. Helicobacter pylori HP(2–20) induces eosinophil activation and accumulation in superficial gastric mucosa and stimulates VEGF-alpha and TGF-beta release by interacting with formyl-peptide receptors / N. Prevete [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2013. – Vol. 26, № 3. – P. 647–62.

ELECTRONIC AND MICROSCOPIC CHARACTERISTIC OF STOMACH MUCOUS MEMBRANE IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS, ACCOMPANIED BY CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Paramonava N.S., Karcheuski A.A., Ostrovskaya O.B., Gorbachevsky P.R.

*Grodno State Medical University
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. Frequency by H. Pylori infection in 194 patients with chronic gastroduodenitis, accompanied by connective tissue dysplasia from 6 to 17 years of age was analyzed. Characteristic of morphological features of stomach mucous membrane in 10 patients according to electronic and microscopic investigation was presented.

In patients with chronic gastroduodenitis, accompanied by severe connective tissue dysplasia H. Pylori infection identified in 47,4 % (27/57, 95 % CI 34–61), in comparison group – 25 % (9/36, 95 % CI 6,4–32,8), $\chi^2=4,7$, $p=0,031$, which can characterized decrease of stomach mucous membrane protective mechanisms against this infection contamination.

Key words: children, chronic gastroduodenitis, helicobacter pylori, connective tissue dysplasia.

Поступила 20.07.2018

СОСТОЯНИЕ ПРО-/АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Парамонова Н.С.¹, Малолетникова И.М.²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь

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

Резюме. Пневмония является важной проблемой патологии детского возраста. В последнее время течение острых пневмоний изменилось – реже наблюдаются бурно протекающие, растет число пациентов с малосимптомными формами заболевания, нарастает количество затяжных пневмоний, сохраняется высокая частота исходов острой пневмонии в хронические неспецифические заболевания и фиброз легких [1]. В этой связи активно изучается состояние оксидантного статуса, как причина возникновения и фактор, обуславливающий последующее течение воспалительного процесса в лёгких. В статье представлены результаты исследования про-/антиоксидантного статуса у детей с пневмонией в разные периоды заболевания. Показано, что при этом заболевании происходит истощение компонентов антиоксидантной защиты организма с развитием окислительного стресса.

Ключевые слова: пневмония, дети, про-/антиоксидантный статус.

Введение. По сведениям ВОЗ, среди факторов летальности на долю пневмонии у детей до 5 лет приходится 17,5 %, что ежегодно во всем мире составляет около 1,1 млн. смертельных случаев (это больше, чем СПИД, малярия и корь совместно взятые). Причём 99 % летальных случаев от пневмонии у детей до пятилетнего возраста приходится на слабо и среднеразвитые государства в мире [1].

В Республике Беларусь на период 2007–2016 гг. в структуре общей заболеваемости детей болезни органов дыхания стабильно занимали лидирующее положение (60,1–66,1 %, из них – пневмония составляла 0,5–1,2 % в возрасте 5–14 лет, 0,3–0,7 % у подростков, 0,8–1,2 % – у детей 0–17 лет). Максимальной она была в 2014 году (14,6 на 1 тыс.), минимальной в 2012 году (8,7 на 1 тыс.), последние 2 года – 10,7 на 1 тыс. [2].

Пневмония – острое инфекционное заболевание легких, преимущественно бактериальной природы, характеризующееся воспалительным поражением респираторных отделов с внутриальвеолярной экссудацией, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [2].

В изучении проблемы за последние годы пристальное внимание было уделено состоянию оксидантного статуса, который определяет развитие и последующее течение воспалительных процессов в лёгких. Активная выработка кислорода гранулоцитами нейтрофилов, сопровождается повреждением клеток и стенок сосудов, приводит к возникновению цепочки воспалительных реакций. Как ответное действие, при этом нарушается механизм антиоксидантной защиты, что, в конечном итоге, приводит к нарушению баланса оксиданты/антиоксиданты и – окислительному стрессу [3–5]. Окислительный стресс – это процесс повреждения активными формами кислорода различных клеток и органов. Это происходит тогда, когда образование активных форм кислорода в системе превышает способность системы их нейтрализовать и элиминировать. Мишенями окислительного повреждения активными формами кислорода являются ДНК, липиды и белки клеток. Каждый свободный радикал, образовавшийся в организме, может инициировать серию цепных реакций, которые продолжаются до тех пор, пока не будут удалены свободные радикалы. Простейший механизм защиты клеточных биомолекул от повреждения представляет собой захват свободных радикалов витаминами С и Е [3, 5, 6].

Цель работы: оценить про-/антиоксидантный статус у детей с внегоспитальной пневмонией в различные стадии заболевания.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 52 ребенка, поступивших на стационарное лечение с диагнозом острая пневмония в инфекционное отделение учреждения здравоохранения «Гомельская областная детская клиническая больница». В исследование были включены только дети с рентгенологически подтвержденной пневмонией. В основную группу вошли 32 пациента (18 девочек и 14 мальчиков), средний возраст – 10,5 (9,1; 13,0) лет, в группу сравнения были включены 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих изменений в общем анализе крови и мочи, а также острой патологии со стороны ЛОР-органов и органов дыхания, тяжелой хронической патологии.

Пациенты были обследованы в динамике пневмонии, в зависимости от периода заболевания, а также спустя месяц после клиничко-лабораторного выздоровления для оценки эффективности антиоксидантной терапии.

Помимо стандартной схемы обследования всем пациентам проведена оценка про-/антиоксидантного баланса методом люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) плазмы крови в динамике заболевания. Регистрацию результатов ЛЗХЛ осуществляли на флюориометре/спектрофотометре. Оценивали устойчивость баланса про/антиоксидантов ($I_{\max}$), мощность антиоксидантной системы (S), исходную антирадикальную активность (t).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Нормальность полученных данных определяли, используя тест Shapiro-Wilk's. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й (LQ) – нижний квартиль и 75-й (UQ) – верхний квартиль). Был использован непараметрический метод статистического исследования: критерий Wilcoxon (для анализа различий двух зависимых групп по количественному признаку) и критерий Mann-Whitney (для сравнения двух независимых групп). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. При анализе клинико-рентгенологических форм установлено, что из 32 детей основной группы 18 – имели сегментарную пневмонию, у 9 была очаговая, у 3 – интерстициальная, у 2 пациентов диагностирован долевого процесс. Правостороннее поражение легочной паренхимы имело место у 17 детей, левостороннее у 14 и двустороннее – у 1 ребенка. Среднетяжелое течение пневмонии отмечено у 24 детей, тяжелое – у 9, причем у 3 из них течение пневмонии осложнилось синпневмоническим плевритом.

Острая патология со стороны ЛОР-органов была у 14 детей основной группы: острый синусит – 3, острый катаральный средний отит – 7, острый туботит – 4.

Изменения в общем анализе крови отмечены у 26 детей (лейкоцитоз $11,8 (9,6; 20,8) \times 10^9/\text{л}$, сдвиг формулы влево – палочкоядерные нейтрофилы 8,5 (7,5; 12,0) %, ускорение СОЭ – 25 (21,0; 34,0) мм/ч, 6 человек не имели изменений в общем анализе крови. В биохимическом анализе крови у 16 детей отмечено увеличение СРБ до 15,0 (8,2; 34,1) мг/л.

Сравнительный анализ показателей про-/антиоксидантного баланса проводили в динамике течения процесса, а также в зависимости от назначения антиоксидантной терапии. Данные представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Показатели про-/антиоксидантного баланса крови в разные периоды заболевания

Показатели	Группа сравнения n=20	Пациенты с пневмонией n=30	
		острый период	реконвалесценция
I _{max} %	43 (39,0; 44,0)	26 (20,0; 33,0) *	36 (33,0; 45,0) *
S %	45 (42,0; 51,0)	27 (18,0; 32,0) *	37 (35,0; 41,0) *
t мин	0,42 (0,39; 0,48)	0,51 (0,39; 0,51) *	0,42 (0,38; 0,45) *

Примечание: * – значимые различия относительно группы сравнения ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 1 в остром периоде пневмонии отмечалось снижение как устойчивости баланса про-/ антиоксидантов, так и мощности антиоксидантной системы относительно детей группы сравнения ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно). В периоде реконвалесценции I_{max} и S увеличивались ($p=0,02$ и $p=0,01$), однако оставались ниже показателей группы сравнения. Уровень исходной антирадикальной активности повышался в остром периоде и снижался в периоде реконвалесценции по отношению к группе сравнения ($p=0,04$ и $p=0,02$ соответственно).

После разрешения пневмонии, подтвержденной рентгенологически, дети были разделены на две группы: первой группе был назначен прием антиоксидантных препаратов в течение месяца (витаминный комплекс, в состав которого входили витамины А и Е, по 1 капсуле 1 раз в день, в течение месяца), второй группе детей – нет. По окончании приема витаминного препарата определены показатели про-/антиоксидантного баланса крови.

Таблица 2 – Показатели про-/антиоксидантного баланса крови в зависимости от приема антиоксидантного средства

Показатели	Группа сравнения n=20	Пациенты принимали антиоксиданты n=15	Пациенты не принимали антиоксиданты n=15
I _{max} %	43 (39,0; 44,0)	48 (46,0; 52,0) *	37 (33,0; 45,0) *
S %	45 (42,0; 51,0)	52 (49,0; 53,0) *	38 (34,0; 40,0) *
t мин	0,42 (0,39; 0,48)	0,35 (0,33; 0,39) *	0,55 (0,48; 0,59) *

Примечание: * – значимые различия по отношению к группе сравнения (p<0,05).

Как видно из таблицы 2, спустя месяц после приема антиоксидантного средства, у детей отмечалось увеличение показателей I_{max} и S в сыворотке крови, по отношению к группе сравнения (p=0,02 и p=0,04 соответственно) и снижение показателя t, p=0,03. Пациенты, которые не принимали антиоксиданты имели более низкие показатели I_{max} и S однако показатель t у них повышался (p=0,008).

Заключение.

1. Метод хемилюминесценции позволяет оценить состояние про-/антиоксидантного баланса у детей с острой пневмонией в разные периоды заболевания.
2. Как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции пневмонии, происходит истощение компонентов антиоксидантной защиты организма с развитием окислительного стресса.
3. При коррекции про-/антиоксидантного статуса в течение месяца после выздоровления пневмонии наблюдалось повышение антиоксидантной защиты и снижение антирадикальной активности.
4. У пациентов, которые не принимали витаминный препарат, обладающий антиоксидантной активностью, отмечалось истощение компонентов антиоксидантной защиты организма с развитием окислительного стресса, а также увеличение антирадикальной активности.

Литература

1. ВОЗ. Информационный бюллетень № 331 (ноябрь 2014 г.) [дата обращения: 2017 Окт 20] // URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru/>.
2. Бобровникий, В.И. Пневмонии у детей: эпидемиологические аспекты / В.И. Бобровникий // Медицинский журнал. 2018. – № 2. – С 29–30.
3. Малолетникова, И.М. Особенности патогенеза, роль окислительного стресса, антиоксидантной системы и функционального статуса нейтрофилов у детей с внегоспитальной пневмонией / И.М. Малолетникова // Проблемы здоровья и экологии. 2018. – № 2 (56). – С 10–15.
4. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – Москва: Оригинал-макет, 2015. – 64 с.
5. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia / K. Krenke [et al.] // The Clinical Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 253–261.
6. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова. – М.: МАИК, 2006. – 556 с.

FEATURES OF BALANCE OF PRO-/ANTIOXIDANT SYSTEM IN CHILDREN WITH ACUTE COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Paramonova N.S.¹, Maloletnikova I.M.²

¹*Grodno State Medical University
Grodno, Republic of Belarus*

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

Summary. Pneumonia is an important problem in the pathology of childhood and one of the infectious causes of mortality in children in the world. Close attention is paid to the consideration of the oxidant status, which is the direct mechanism of occurrence and

subsequent course of inflammatory processes in the lungs. Oxidative stress is the process of damage by the active oxygen forms of various cells and organs. It occurs when the formation of reactive oxygen species in the system exceeds the ability of the system to neutralize and eliminate them. DNA, lipids and cell proteins are targets of oxidative damage by active oxygen species. The article presents the results of pro-/antioxidant status in children with pneumonia, depending on the period of the disease.

Key words: pneumonia, children, pro-/antioxidant status.

Поступила 20.07.2018

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДА АЗОТА, ДЕСКВАМАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ВНЕГОСПИТАЛЬНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

Парфёнова И.В., Максимович Н.А., Гуляй И.Э.

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

Резюме. В работе исследованы изменения оксида азота и эндотелиальных клеток у детей с острыми внегоспитальными пневмониями. По результатам теста с реактивной гиперемией установлено снижение эндотелий зависимой вазодилатации у детей с острыми пневмониями ($p < 0,001$). Предполагается, что ранняя диагностика и коррекция нарушений зависимой от эндотелия вазодилатации у детей с различными видами острых пневмоний ускорит их реабилитацию и повысит ее качество.

Ключевые слова: оксид азота, дисфункция эндотелия, эндотелиальные клетки, дети, острая пневмония.

Введение. В последние десятилетия острые пневмонии остаются одним из наиболее распространенных заболеваний детского населения. Заболеваемость детского населения до 5 лет острой внебольничной пневмонией в России составляет 30–50, а у подростков 8–10 случаев на 1000 населения в год [7]. В Республике Беларусь заболеваемость составляет 15–20 случаев на 1000 детей раннего возраста и 5–6 случаев на 1000 детей старше 3 лет [1].

Одновременно в последнее время значительно расширились знания о роли сосудистого эндотелия. Доказано, что выполняя функцию нейроэндокринной системы, он выделяет в плазму много физиологически активных веществ, которые влияют на просвет сосудистой стенки. Нарушение нормального функционирования эндотелиальных клеток является началом развития различных патологических состояний. При повреждении сосудистого эндотелия происходит нарушение баланса сосудорасширяющих и сосудосуживающих в сторону преобладания вазоконстрикции, что приводит к значительному нарушению адекватной перфузии тканей.

Одним из таких веществ, является оксид азота. Молекула NO – простой радикал, который в естественных условиях «живёт» всего несколько секунд, после чего превращается в нитраты и нитриты. Синтезируется оксид азота из L- аргинина под влиянием конститутивных (эндотелиальной и нейрональной) и индуцибельной NO-синтаз. Оксид азота способен без труда проникать сквозь клеточные мембраны и является одним из наиболее мощных вазодилататоров. Оксид азота, синтезируемый в клетках эндотелия регулирует кровоток, путем влияния на тонус сосудов, а также адгезию тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток [5]. Снижение синтеза оксида азота эндотелием приводит к развитию эндотелиальной дисфункции. NO играет важную роль при развитии воспалительных реакций. Вследствие активирования индуцибельной NO-синтазы макрофагов, воспаление часто сопровождается чрезмерным

синтезом NO, повышением в крови продуктов его метаболизма в виде его свободно-радикальных форм, которые являются сильнейшими оксидантами [6]. Это приводит не только к гибели микроорганизмов, но и собственных тканей пациента, включая эндотелий. В тканях организма избыточное окисление липидов клеточных мембран, способствует развитию гиперергического воспаления, повышению сосудистой проницаемости вследствие гибели эндотелиоцитов появлению воспалительного отёка [10].

В настоящее время имеются публикации по изучению роли дисфункции эндотелия у детей с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, однако, практически отсутствуют комплексные исследования о нарушениях в системе «L-Аргинин – NO», и функции эндотелия, в частности, при острых пневмониях у детей школьного возраста. В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении пневмоний, однако это пока не привело к снижению смертности детей от острой внебольничной пневмонии.

Предполагается, что изучение нарушения морфофункциональных свойств эндотелия, продуктов метаболизма оксида азота позволит дать оценку течения воспалительного процесса, понять патогенетический механизм его развития и способствовать совершенствованию лечебно-профилактических программ.

Цель работы: определение значимости теста с реактивной гиперемией в диагностике и исследовании роли эндотелиальных клеток и NO в обеспечении зависимой от эндотелия дилатации сосудов у детей с острыми внегоспитальными пневмониями.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 100 детей в возрасте от 10 до 18 лет, получавших стационарное лечение в пульмонологическом отделении УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» по поводу острой внегоспитальной пневмонии, и 30 детей в возрасте от 10 до 18 лет группы сравнения, госпитализированные в стационар для планового грыжесечения.

Состояние вазоактивных свойств эндотелия проводили с помощью теста с реактивной гиперемией и программы для оценки состояния кровообращения верхних конечностей «Браслет» на аппаратно-программном комплексе «Импекард-М» (Беларусь) [3, 8].

В качестве критерия состояния вазоактивных свойств эндотелия в программе явилась оценка степени эндотелий зависимой вазодилатации на основе показателя $\Delta dz/dt$ (%), характеризующего изменение (уменьшение или увеличение) после 4-х минутной компрессии плечевой артерии, максимальной скорости пульсового кровотока в области предплечья на 60-й секунде реактивной гиперемии по отношению к его исходному состоянию.

Изменения на 60-й секунде реактивной гиперемии максимальной скорости пульсового кровотока в области предплечья, установленные по уровню показателя $\Delta dz/dt$ менее 12 %, свидетельствовали о наличии дисфункции эндотелия (ДЭ) [3, 8].

По результатам теста с реактивной гиперемией было сформировано 3 группы: 1 группа (n = 70) пациенты с острыми пневмониями и дисфункцией эндотелия, 2 группа (n = 30) дети с острыми пневмониями без дисфункции эндотелия и 3 – группа сравнения (n = 30), включающая практически здоровых детей.

Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучали по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток в единице объема плазмы крови методом световой микроскопии [2,4].

Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами и последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата и их микроскопирования. Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови оценивали в 100 мкл плазмы.

Содержание оксида азота в крови оценивали по концентрации продуктов его деградации – нитритов и нитратов в плазме крови $[NO_x]$ с помощью спектрофотометрического метода («Specord», Германия) с применением кадмия и реактива Грисса [9].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0».

Количественные признаки представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (LQ; UQ). Для сравнения двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Достоверность различий в группах была принята при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В результате проведенного исследования установлено (таблица 1), что уровень показателя $\Delta dz/dt$ (%) или изменения максимальной скорости пульсового кровотока в предплечье в ответ на окклюзионную пробу у детей 1 группы составил 7,6 (8–10) % ($p < 0,001$) и оказался ниже, чем у детей 2 группы 15,3 (13,8–16,3) % ($p < 0,001$) и группы сравнения 18 (16–20) %.

У здоровых детей зависимость от эндотелия постокклюзионная дилатация сосудов оказалась сохраненной и была выше, чем у детей с острыми внегоспитальными пневмониями без дисфункции эндотелия ($p < 0,01$).

Таблица 1 – Изменение максимальной скорости кровотока в области предплечья ($\Delta dz/dt$) после окклюзионной пробы у детей с внегоспитальными пневмониями

Показатель	Группы пациентов		Группа сравнения (n = 30)
	1-я группа с ВП с ДЭ (n = 70)	2-я группа с ВП без ДЭ (n = 30)	
$\Delta dz/dt$, %	7,6 (8–10) ***	15,3 (13,8–16,3) **,###	18 (16–20)

Примечания:

1. **, *** – статистически значимые различия для критерия Манна-Уитни показателей 1-й группы и 2-й группы пациентов с показателями контрольной группы с вероятностью ошибки $p < 0,01$, $p < 0,001$ (соответственно).
2. ### – статистически значимые различия для критерия Манна-Уитни показателей 1-й группы пациентов с показателями 2-й группы пациентов с вероятностью ошибки $p < 0,001$.

При изучении содержания NO_x (нитратов/нитритов) у детей с острыми внегоспитальными пневмониями были выявлены следующие закономерности. Содержание NO_x или стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови у пациентов с внегоспитальной пневмонией и дисфункцией эндотелия составило 30,4 (25,4–34,1) мкмоль/л ($p < 0,001$) и было почти в 2 раза выше, чем в группе детей с внегоспитальными пневмониями без дисфункции эндотелия [16,9 (15,6–18,2) мкмоль/л], ($p < 0,001$). У детей группы сравнения 15,3 (14,1–16,9) мкмоль/л содержание NO_x было ниже, чем у детей с пневмонией с дисфункцией эндотелия ($p < 0,001$). Содержание NO_x в плазме крови у пациентов 2 группы было также выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Увеличение продуктов деградации оксида азота в крови у детей с пневмониями и с дисфункцией эндотелия свидетельствует о его гиперпродукции, вследствие активирования индуцибельной NO-синтазы микро- и макрофагов, в то время как у детей, не имеющих дисфункции эндотелия уровень данного показателя был ниже, чем у пациентов с дисфункцией эндотелия ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют, что гиперпродукция оксида азота имеет существенное значение в патогенезе пневмоний у детей с дисфункцией эндотелия.

Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови у пациентов с острыми внегоспитальными пневмониями с дисфункцией эндотелия составило 16,3 (15–18) клеток в 100 мкл плазмы и было выше, чем у пациентов с пневмонией без дисфункции эндотелия – 10,1 (9–11) клеток в 100 мкл плазмы ($p < 0,001$) и в группе сравнения – 6,6 (4–9) клеток в 100 мкл плазмы. Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток в периферической крови у пациентов с пневмонией с дисфункцией эндотелия было также выше, чем у детей группы сравнения.

Выводы. Полученные нами результаты исследования свидетельствуют о выявленной нами важной роли NO-синтетазной функции микро- и макрофагов, как фактора, способного активировать процессы повреждения клеток организма у детей с острыми внегоспитальными пневмониями.

Об этом свидетельствует выявление, на фоне повышенного в крови уровня продуктов деградации оксида азота, значимого повышения количества десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови у детей с острыми внегоспитальными пневмониями со сниженной NO-синтетазной функцией эндотелия.

Предполагается, что важную роль в нарушении NO-синтетазной функции эндотелия могут иметь сроки госпитализации детей и другие факторы.

Литература

1. Бобровнический, В.И. Эпидемиология пневмонии среди детского населения Республики Беларусь в период 2003–2012 годы / В.И. Бобровнический // Медицинская панорама. – 2013. – № 2. – С. 88–89.
2. Власов, Т.Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии / Т.Д. Власов // Патология микроциркуляции и гемостаза: сб. науч. тр. – СПб.: СПбГМУ, 1998. – С. 90–106.
3. Воробьев, А.П. Компьютерный реограф «Импекард-М». Методика применения / А.П. Воробьев и др. // Минск, 2007. – 52 с.
4. Максимович, Н.Е. Современные экспериментальные методы оценки состояния морфо-функциональных свойств эндотелия сосудов / Н.Е.Максимович, В.И. Козловский, Н.А. Максимович // Журнал ГрГМУ. – 2004. – № 2. – С. 26–30.
5. Лев, Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме. / Н.С. Лев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 48–51.
6. Петровский, Ф.И. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме / Ф.И. Петровский, Петровская Ю.А., Огородова Л.М. // Бюллетень Сибирской медицины. – 2002. – № 1. – С.70–74.
7. Огрызко, Е.В. Анализ заболеваемости детей Российской Федерации в возрасте 15–17 лет / Е.В. Огрызко // Здоровье Российской Федерации. – 2008. – № 4. – С. 16–18.
8. Полонецкий, Л.З. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом / Л.З. Полонецкий и др. // Медицинская панорама. – 2005. – № 7. – С. 40–43.
9. Урясьев, О.М. Роль полиморфизма синтаз оксида азота в формировании коморбидной патологии – бронхиальной астмы и гипертонической болезни / О.М. Урясьев, А.В. Шаханов // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Том 98. – № 2. – С. 226–232.
10. Wong, H.R. Nitric oxide production in critically ill patients / H.R. Wong // Arch.Dis.Child. – 1996. – 74 (6). – P. 482–489.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CHANGES OF NITROGEN OXIDE INDICES, DESDOMATION OF ENDOTHELIA IN CHILDREN WITH ACUTE PREVENTIONAL PNEUMONIA

Parfenova I.V., Maksimovich N.A., Gulyai I.E.

*Grodno State Medical University
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. Changes in nitric oxide and endothelial cells in children with acute out-of-hospital pneumonia have been studied. According to the results of the test with reactive hyperemia, the endothelium of dependent vasodilation in children with acute pneumonia decreased ($p < 0.001$). It is assumed that early diagnosis and correction of violations of endothelium-dependent vasodilation in children with various types of acute pneumonia will accelerate their rehabilitation and increase its quality.

Key words: nitric oxide, endothelial dysfunction, endothelial cells, children, acute pneumonia.

Поступила 20.07.2018

ТИРЕОИДНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Песковая Н.А.¹, Солнцева А.В.², Шлимакова Е.И.²

¹УЗ «2-я городская детская клиническая больница»

г. Минск, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье приведены данные о встречаемости эндокринной патологии у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера (СШТ), основанные на результатах ретроспективного анализа медицинской документации.

Ключевые слова: синдром Шерешевского-Тернера, дети, щитовидная железа, ожирение.

Введение. СШТ является одним из наиболее часто встречающихся хромосомных заболеваний, характеризующихся низкорослостью и гипергонадотропным гипогонадизмом. Пациентки с СШТ имеют высокий риск развития сопутствующей эндокринной патологии, включая заболевания щитовидной железы (тиреоидит, гипертиреоз и гипотиреоз), нарушения углеводного и жирового обмена [1, 2]. Гипотиреоз, возникший вследствие тиреоидита Хашимото, является наиболее распространенной аутоиммунной патологией и выявляется у 30 % пациенток с СШТ. Заболевание может манифестировать в раннем детстве, но чаще диагностируется у детей старшего возраста [1]. Болезнь Грейвса встречается у 1,7–3,0 % детей с СШТ [3].

При СШТ описаны изменения углеводного обмена, включая гиперинсулинемию, инсулинорезистентность, снижение секреции инсулина и нарушение толерантности к углеводам [2, 4]. Риск развития сахарного диабета 1 и 2 типа в 10 и 4 раза соответственно выше у пациенток с СШТ во всех возрастных группах относительно общепопуляционного [1, 5]. Исследования, изучающие распространенность ожирения среди подростков и взрослых с СШТ показывают, что пациентки с СШТ имеют более высокие значения индекса массы тела, процента жировых отложений, показателей окружности талии, чем сверстники с нормальным кариотипом [6, 7].

Риск развития одной или нескольких эндокринопатий увеличивается с возрастом.

Ранняя диагностика синдрома и сопутствующей ему эндокринной патологии позволяет значительно улучшить ростовой прогноз с достижением социально приемлемого роста, обеспечить формирование вторичных половых признаков, повысить качество жизни и полностью социально адаптировать пациента.

Цель работы. Изучить тиреоидную функцию, состояние углеводного и жирового обмена у детей с СШТ в зависимости от варианта кариотипа.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 48 девочек с СШТ в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст $13,75 \pm 3,1$ года), наблюдающихся в городском детском эндокринологическом центре г. Минска. В зависимости от кариотипа выделены 3 группы пациенток: первая группа – с кариотипом 45,X (n=25), вторая – с мозаичными вариантами кариотипа (n=16), третья – со структурными аномалиями X хромосомы (n=7). Изучены анамнестические, антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), результаты гормональных (тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (свТ4), антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО), инсулин, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR)) и биохимических обследований (глюкоза, гликированный гемоглобин, общий холестерин, триглицериды), данных ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы пациенток.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась при помощи программного пакета Microsoft Office Excel 2007.

Результаты исследования и обсуждение. Диагноз СШТ выставлен пациенткам с характерными фенотипическими признаками по результатам кариотипирования в возрасте $6,27 \pm 5,04$ лет. Всем девочкам проводилась оценка тиреоидной функции при первичном обращении к эндокринологу и контролировалась в динамике. Средний уровень ТТГ составил $5,8 \pm 1,57$ мкМЕ/мл (при норме 0,5–5,3 мкМЕ/мл). У 46 % пациенток ($n=22$) наблюдалась нормальная функция ЩЖ с уровнем ТТГ $2,89 \pm 0,92$ мкМЕ/мл. У 46 % ($n=22$) – субклинический гипотиреоз (ТТГ $7,5 \pm 1,78$ мкМЕ/мл при нормальном уровне свТ4). Манифестный гипотиреоз выявлен у 4 пациенток. У девочек с мозаичными вариантами кариотипа снижение функции щитовидной железы выявлено в 50 % случаев ($n=8$; ТТГ $6,36 \pm 0,79$ мкМЕ/мл), у девочек с моносомией X в 60 % случаев ($n=15$; ТТГ $7,88 \pm 1,92$ мкМЕ/мл), реже (42,8 %, $n=3$) у девочек со структурными аномалиями X хромосомы (ТТГ $8,14 \pm 2$ мкМЕ/мл). Все пациентки с тиреоидной дисфункцией получают лечение левотироксином, среднесуточная доза составляет $1,07 \pm 0,53$ мкг/кг.

Повышенный титр АТ к ТПО выявлен в 31,3 % случаев ($n=15$), а их уровень составил $159,9 \pm 88,3$ МЕ/л (норма менее 50 МЕ/л). Чаще повышенные титры АТ к ТПО наблюдались в группе девочек с мозаичными вариантами кариотипа (у 56 % пациенток, $n=9$).

У 58,3 % девочек ($n=28$) не выявлено изменений структуры и размеров ЩЖ по данным УЗИ. Признаки АИТ в виде снижения эхогенности обнаружены у 22,9 % ($n=11$), узловатая патология – у 4,2 % ($n=2$). Уз признаки АИТ чаще встречались у пациенток с моносомией X (28 %, $n=7$).

Установлено, что 35,4 % ($n=17$) девочек с СШТ имеют избыток массы тела или ожирение (ИМТ более 85-й перцентили для пола и возраста). Ожирение (ИМТ более 95-й перцентили для пола и возраста) выявлено у 14,6 % ($n=7$) всех исследуемых девочек и не наблюдалось в группе со структурными аномалиями X хромосомы. По результатам оценки углеводного обмена уровень гликемии натощак составил $4,62 \pm 0,57$ ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л), НвА1с – $5,33 \pm 0,28$ (норма 4–6,2 %). У всех пациенток с ожирением выявлена инсулинорезистентность (IR-НОМА $4,29 \pm 0,42$). Уровень общего холестерина составил $4,88 \pm 0,22$ ммоль/л (норма 3,08–5,2 ммоль/л), у 8 пациенток (16,7 %) отмечена гиперхолестеринемия (3 девочки с избытком массы тела и 5 с ожирением). Повышенный уровень триглицеридов был выявлен у 6 пациенток с ожирением ($1,5 \pm 0,09$ ммоль/л при норме 0,44–1,4 ммоль/л).

Выводы. Нарушение тиреоидной функции (субклинический и манифестный гипотиреоз) встречается у 54 % девочек с СШТ, чаще при моносомии X, реже у пациенток со структурными аномалиями X хромосомы. Высокая частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения, осложненного инсулинорезистентностью и дислипидемией, среди пациенток с СШТ требует проведения целенаправленной профилактики и коррекции метаболических нарушений.

Литература

1. Jorgensen, K.T. Autoimmune diseases in women with Turner's syndrome / K.T. Jorgensen, K. Rostgaard, I. Bache, R.J. Biggar, N.M. Nielsen, N. Tommerup, M. Frisch // *Arthritis and Rheumatology*. – 2010. – Vol. 62. – P. 658–666.
2. Gravholt, C.H. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting / C.H. Gravholt, N.H. Andersen, G.S. Conway et al. // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 177(3). – P. G1–G70.
3. Aversa, T. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview / T. Aversa, F. Lombardo, M. Valenzise, M.F. Messina, C. Sferlazzas, G. Salzano, F. De Luca, M. Wasniewska // *Ital Journal of Pediatrics*. – 2015. – Vol. 41. – P. 39.
4. Bakalov, V.K. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome / V.K. Bakalov, M.M. Cooley, M.J. Quon, M.L. Luo, J.A. Yanovski, L.M. Nelson, G. Sullivan, C.A. Bondy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol. 89. – P. 3516–3520.
5. Gravholt, C.H. Morbidity in Turner syndrome / C.H. Gravholt, S. Juul, R.W. Naeraa, J. Hansen // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 1998. – Vol. 51. – P. 147–158.

6. Gravholt, C.H. Body composition is distinctly altered in Turner syndrome: relations to glucose metabolism, circulating adipokines, and endothelial adhesion molecules / C.H. Gravholt, B.E. Hjerrild, L. Mosekilde, T.K. Hansen, L.M. Rasmussen, J. Frystyk et al. // Eur J Endocrinol. – 2006. – Vol. 155. – P. 583–92.

7. Ostberg, J.E. Excess visceral and hepatic adipose tissue in Turner syndrome determined by magnetic resonance imaging: estrogen deficiency associated with hepatic adipose content / J.E. Ostberg, E.L. Thomas, G. Hamilton, M.J. Attar, J.D. Bell, G.S. Conway // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2005. – Vol. 90. – P. 2631–2635.

THYROID DYSFUNCTION AND METABOLIC DISORDERS IN CHILDREN WITH TURNER SYNDROME

Peskavaya N.A.¹, Solntsava A.V.², Shlimakova E.I.²

¹ 2nd City Children's Hospital
Minsk, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus

Summary. This article presents data on the occurrence of endocrine pathology (thyroid dysfunction, abnormalities of carbohydrate and fat metabolism) in girls with Turner syndrome, based on the results of a retrospective analysis of medical records.

Key words: Turner syndrome, children, thyroid gland, obesity.

Поступила 19.07.2018

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Пискун Т.А., Прилуцкая В.А., Хвесько М.И.

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

Резюме. Малосимптомность клинических проявлений инфекции мочевой системы (ИМС) у детей первых трех лет жизни затрудняет своевременную диагностику, и может приводить к поздней терапевтической коррекции. Проведен анализ медицинской документации пациентов раннего возраста, госпитализированных в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска в 2017 году с диагнозами острый пиелонефрит и ИМС неуточненная. Установлено, что частота встречаемости ИМС зависит от возраста и пола пациентов: ИМС встречалась чаще у детей до 1 года (67 %); на первом году жизни и мальчики, и девочки болели одинаково часто, а в возрасте старше года достоверно ($\chi^2 = 6,635$; $p < 0,001$) чаще болели девочки. Лихорадка была единственным проявлением заболевания у половины детей.

Ключевые слова: дети, ранний возраст, инфекция мочевой системы, пиелонефрит.

Введение. Частота инфекции мочевой системы (ИМС) в детском возрасте неуклонно растет и составляет 36–100 на 1000 детского населения [1]. В США общая распространенность ИМС у детей препубертатного возраста составляет 3 % у девочек и 1 % у мальчиков. У девочек-младенцев она составляет от 0,1 % до 0,4 %, и увеличивается до 0,9–1,4 % в возрасте от 1 до 5 лет. У мальчиков первого года жизни частота ИМС достигает 0,188 % (circumcisio preputii) и 0,702 % (без circumcisio preputii) и уменьшается до 0,1–0,2 % в возрасте от 1 до 5 лет. Частота ИМС среди госпитализированных детей с лихорадкой составляет от 3 % до 5 % в большинстве исследований [2].

Термин ИМС используют для определения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевой системы без указания уровня поражения мочевого тракта. Другими

словами, ИМС – это рост микроорганизмов в мочевыводящих путях или почках, способный привести к воспалительному процессу той или иной локализации с соответствующими клиническими проявлениями [3]. В МКБ 10 пересмотра ИМС представлена многочисленными рубриками и подрубриками. ИМС без указания уровня поражения – N39. Пиелонефрит шифруется в рубрике N10 «Острый тубулоинтерстициальный нефрит», куда включено:

Острый:

- инфекционный интерстициальный нефрит;
- пиелит;
- пиелонефрит.

Для пиелонефрита характерна наиболее яркая симптоматика, как правило с лихорадкой, ухудшением общего самочувствия. У грудных детей возможна дегидратация с нарушением перфузии почек и азотемией [3].

Инфекция мочевой системы в раннем возрасте часто протекает под разнообразными «масками»: диспепсические расстройства, острый живот и др. Поэтому при необъяснимой лихорадке и/или раздражительности, сонливости, снижении аппетита, недержании и необычном запахе мочи у ребенка в первую очередь необходимо думать об ИМС. Для постановки диагноза необходимы общие анализы крови и мочи, посев мочи на стерильность. В общем анализе крови в пользу возможного воспаления с локализацией в почечной ткани свидетельствуют нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ. Существенную информацию могут дать показатели С-реактивного белка и прокальцитонинотест [3].

Микробиологическое исследование имеет ключевое значение для постановки диагноза. Очень важно получить мочу для бактериологического исследования до назначения антибиотика, поскольку уже через два часа шансы обнаружить бактериурию существенно уменьшаются. Практическое значение имеет степень бактериурии, зависящая от метода сбора мочи для бактериологического исследования. При естественном мочеиспускании патологическим титром считается присутствие 10^5 КОЕ/мл, при сборе мочи способом катетеризации – 1000 КОЕ/мл, при получении мочи методом надлобковой пункции патологической считается любая бактериурия [3]. Согласно рекомендациям Американской Академии Педиатрии, моча должна быть получена до начала антибактериальной терапии путем катетеризации или надлобковой пункции, потому что диагноз ИМС нельзя надежно установить с помощью мочи, собранной в мочеиспускательник (качество доказательности: А, сильная рекомендация) [4]. В нашей стране данный метод не нашел широкого распространения.

Диагноз ИМС можно поставить при сочетании лейкоцитурии и бактериурии. Какой бы ни была клиническая симптоматика, в отсутствие этих показателей она не должна трактоваться как неоспоримый признак ИМС [3, 4].

Цель работы: установить клинические и лабораторные особенности инфекции мочевой системы у детей раннего возраста, имеющие диагностическую значимость. Проанализировать клинические проявления ИМС у детей раннего возраста. Оценить результаты лабораторного и инструментального обследования детей первых трех лет жизни с ИМС.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ «Медицинских карт стационарного пациента» (ф. 003/у-07) детей раннего возраста, госпитализированных в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска в 2017 году с диагнозами острый пиелонефрит и ИМС неуточненная (по МКБ 10 пересмотра N10 и N39). За 2017 год с соответствующими диагнозами было госпитализировано 366 детей. Пациентов первых трех лет жизни было большинство 275 (75,13 %). Методом случайной выборки отобраны 100 историй болезни детей раннего возраста, которые были разделены на 2 группы: дети от 0 до 1 года (67 %) – 1-я группа; дети от 1 года до 3 лет (33 %) – 2-я группа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica» (Version 10-Index, StatSoft Inc., США).

Результаты исследования и обсуждение. Девочек было почти в 2 раза больше (65 девочек и 35 мальчиков). В 1-й группе соотношение мальчики: девочки было 1:1,1, во 2-й – 1:10 ($\chi^2=6,635$; $p<0,001$) (рисунок1).

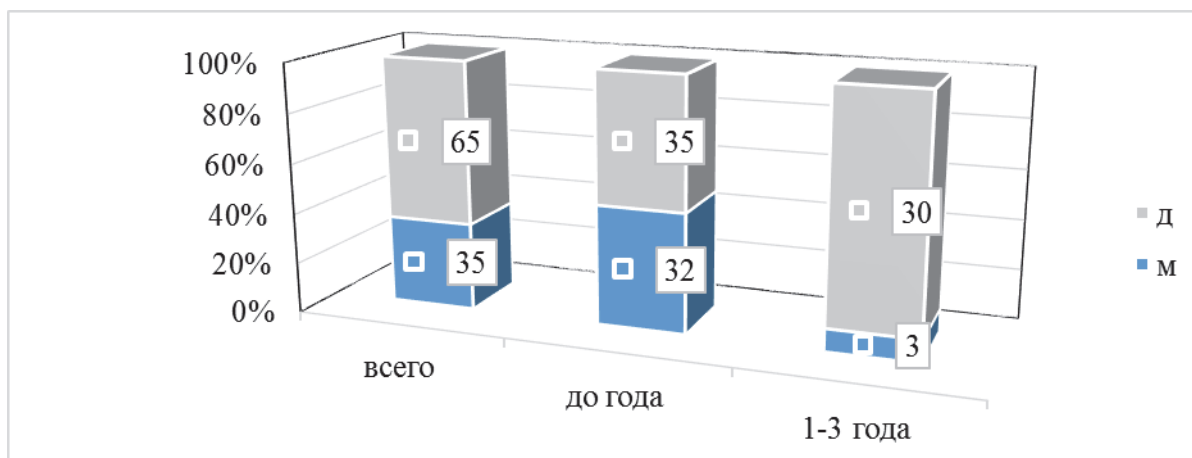


Рисунок 1 – Характеристика групп наблюдения по полу и возрасту

У девочек в обеих возрастных группах преобладал пиелонефрит: в 1-й группе в 2 раза чаще (66 %), а во 2-й – в 3 раза чаще (77 %), чем ИМС. А у мальчиков в обеих возрастных группах ИМС и пиелонефрит диагностировались одинаково часто ($\chi^2=0,447$, $p>0,05$).

Лихорадка наблюдалась у 95 % детей. Средняя продолжительность лихорадки до госпитализации – $3,0 \pm 1,2$ дня. В первые 3 суток лихорадки было госпитализировано большинство (77,8 %) детей первого года жизни и половина (53,1 %) детей старше года, что отражено на рисунке 2.

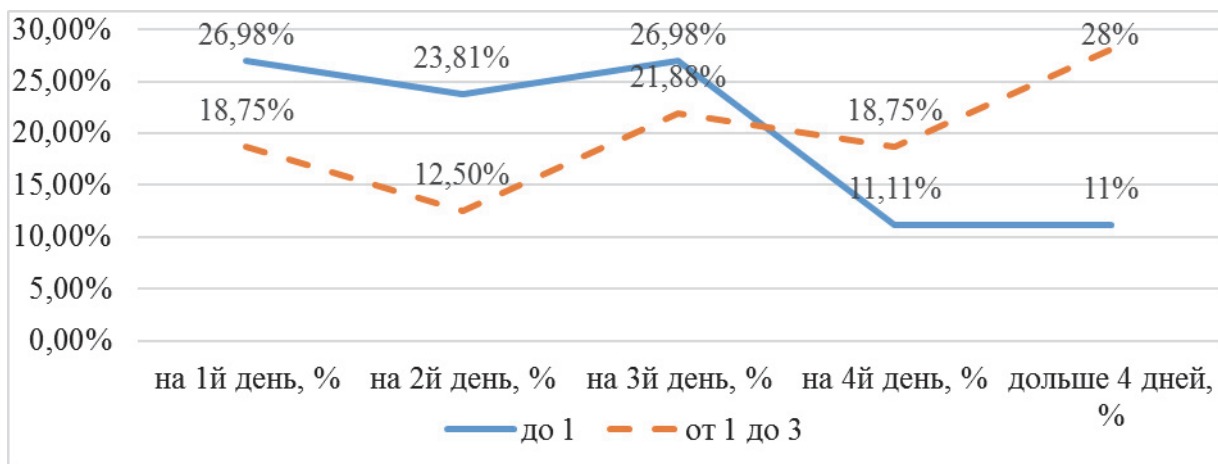


Рисунок 2 – Продолжительность лихорадки до госпитализации

У половины детей в обеих группах (52 % – 1 группа и 51 % – 2 группа) лихорадка была единственным клиническим проявлением ИМС. Среди других жалоб и клинических симптомов отмечались: насморк (21 % и 15 %), жидкий стул (18 % и 9 %), рвота (9 % и 15 %). Судороги и дизурические явления отмечались только во 2-й группе (у 6 %). Данные представлены на рисунке 3.

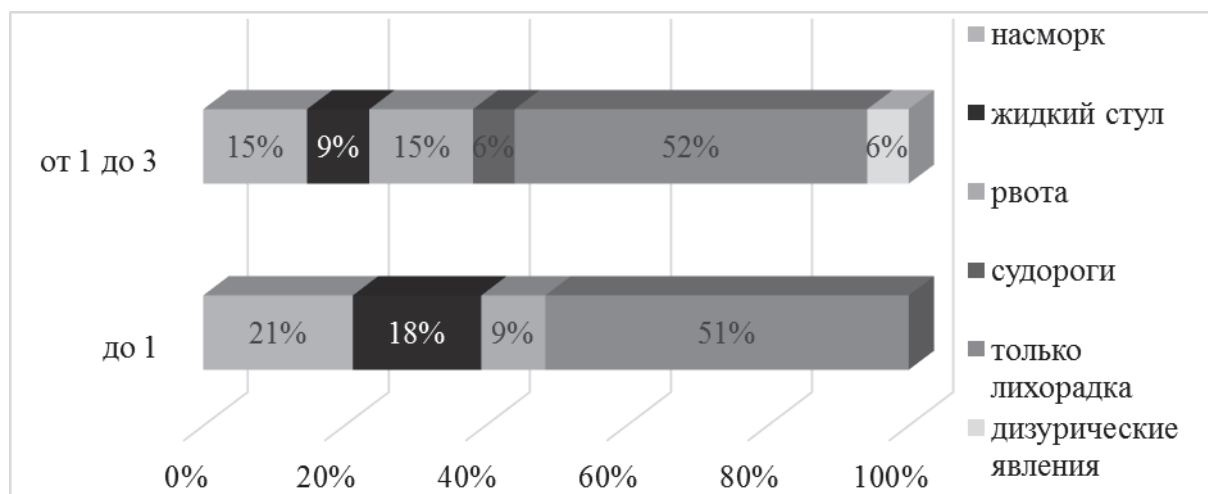


Рисунок 3 – Частота клинических симптомов заболевания у пациентов групп наблюдения

Отягощенный анамнез по патологии мочевой системы имели 8 детей: пиелонефрит у 3 (37,50 %), эпизод ИМС у 2 (25 %), единственная почка – у 1 (12,50 %), гидронефроз – у 2 (25 %).

Диагноз ИМС при поступлении был поставлен только 27 % детей до 1 года и 24 % пациентов 2-й группы. Большинство младенцев в обеих возрастных группах поступали с диагнозом острой респираторной инфекции (ОРИ) (63 % и 55 % соответственно). Гастроэнтерит диагностировали при поступлении 10 % детей 1-й группы и 15 % – 2-й группы.

Воспалительные изменения в общем анализе крови наблюдались у всех обследованных пациентов: лейкоцитоз – у 63 % (максимальный уровень $52 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтрофиллез у 29 %, СОЭ была ускорена у 76 % детей (максимально 65 мм/ч). СРБ повышен у 70 % и 89 % детей соответственно (максимальное содержание 323,9 г/л).

Пиурия определялась у 2/3 детей в обеих возрастных группах (64,2 % и 60,6 %). Микрогематурия в общем анализе мочи была у 19 % детей, протеинурия (с уровнем от 0,038 г/л до 1,9 г/л) у 38 % пациентов, слизь у большинства детей в обеих группах (72 %), соли – у 6 % детей. Бактериурия диагностирована только у 29 % пациентов. 88 % детей до года и 92 % старше года сдали анализ мочи на флору и чувствительность к антибиотикам на 3 и более суток пребывания в стационаре, что, вероятно, связано с трудностями сбора мочи у детей раннего возраста и назначением этого анализа на 2–3 сутки у младенцев с яркими катаральными проявлениями. Кроме того, антибактериальную терапию до госпитализации получили 13 пациентов. У 10 из них посев мочи дал отрицательный результат. Вероятно, в связи с этим только у 37 % детей 1-й группы и 20 % детей 2-й группы титр был диагностическим, при этом у 92,30 % определялась *E. coli*, у 3,85 % – *Kl. pneumonia*, у 3,85 % – *Acinetobacter iwoffii*.

Выводы.

1. Частота встречаемости инфекции мочевой системы зависит от возраста и пола пациентов. ИМС встречалась чаще у детей до 1 года (67 %). На первом году жизни и мальчики, и девочки болели одинаково часто ($m : d = 1:1,1$), а в возрасте старше года достоверно ($\chi^2 = 6,635$; $p < 0,001$) чаще болели девочки (в 10 раз).

2. Лихорадка была единственным клиническим проявлением заболевания у половины детей в обеих группах (50 % и 52 % соответственно).

3. Бактериологическое исследование мочи у большинства пациентов раннего возраста проводилось на фоне антибактериальной терапии (у 63 % детей спустя 3 дня и позже), что свидетельствует о необходимости выработки более четких показаний к проведению этого исследования у детей.

4. Наиболее частым этиологическим фактором ИМС у детей раннего возраста являлась *E. coli* (92,30 %).

Литература

1. Сафина, А. И. Пиелонефрит у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и лечению // Практическая медицина. – 2012. – № 7 (62). – С.50– 56.
2. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // *Am. J. Med.* – 2002 – Vol. 113 (1A). – P. 5S–13S.
3. Цыгин, А.Н. Инфекция мочевыводящих путей у детей // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т.7. – № 6. – С. 39– 43.
4. Reaffirmation of AAP Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children 2 – 24 Months of Age // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138. – № 6. – P. e20163026

CLINICAL FEATURES OF URINARY TRACT INFECTION IN INFANTS

Piskun TA, Prilutskaya VA, Khvesko M.I.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Most likely UTI is present in children with fever, the cause of which is unclear after collection of anamnesis and child's examination. Lack of symptoms and nonspecific clinical manifestations of this pathology in infants complicate diagnostic procedure, and can lead to late correction of treatment. General urine test and urine sampling for bacteriological examination in a febrile child without catarrhal manifestations will allow making a forehanded diagnosis of UTI and prescribing adequate antibiotic therapy.

Key words: infants, early age, urinary tract infection, pyelonephritis.

Поступила 19.07.2018

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, СТРАДАЮЩИХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

Прилуцкая В.А., Пискун Т.А., Павловец М.В.

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

Резюме. Проанализированы особенности антропометрических параметров недоношенных новорождённых в зависимости от прегравидарного индекса массы тела (ИМТ) их матерей, страдающих сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Установлено, что недоношенные новорождённые от матерей с избыточной массой тела и ожирением имели большую массу и длину тела при рождении, также среди них чаще зарегистрированы крупные к сроку гестации младенцы. Выявлены положительные корреляционные связи между массой и длиной тела новорождённых и ИМТ матери накануне беременности, гестационной прибавкой массы тела, прегравидарной массой тела и массой тела матери накануне родоразрешения.

Ключевые слова: новорождённые, недоношенный, сахарный диабет, индекс массы тела, избыточная масса тела, ожирение.

Введение. Недоношенные новорождённые имеют повышенный риск формирования нарушений физического развития (ФР) и течения периода ранней адаптации [1].

При наличии сахарного диабета (СД) 1-го типа у матери, вследствие развития микрососудистых нарушений и осложнений беременности, вероятность рождения недоношенного ребёнка повышается, также повышается риск развития нарушений ФР у данной категории новорождённых [2, 3, 4]. Наличие же избыточной массы тела и ожирения у беременной значительно отягощает течение беременности на фоне СД, что также может неблагоприятно повлиять на плод и новорождённого [5, 6].

Цель работы: оценить физическое развитие недоношенных новорожденных детей от матерей, страдающих СД 1-го типа, выявить значимые предикторы отклонений прямых антропометрических показателей ФР у данной категории пациентов.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (директор Вильчук К.У.). Данные анамнеза матерей и развития детей получены в результате выкопировки и анализа сведений из медицинской документации: форма 096/у «История родов», форма 113/у «Обменная карта», форма 097/у «История развития новорождённого».

Группу наблюдения составили 75 недоношенных новорождённых детей от матерей с СД 1-го типа, рождённых в роддоме и получивших лечение в перинатальном центре в 2015–2017 гг. Среди 75 женщин нормальный индекс массы тела (ИМТ) до беременности имели 47 (1-я группа; средний ИМТ составил $22,4 \pm 1,4$ кг/м²), избыточную массу тела – 22 (2-я группа; средний ИМТ равен $26,3 \pm 1,4$ кг/м²) и ожирение было выявлено у 6 женщин (3-я группа; средний ИМТ составил $34,6 \pm 3,6$ кг/м²). Проанализированы следующие показатели: средний возраст матерей, стаж сахарного диабета 1-го типа, гестационный возраст младенцев, частота родоразрешения путём кесарева сечения, прямые антропометрические показатели новорожденных (средние масса и длина тела детей при рождении), физическое развитие новорождённых, оценка по Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни. Также проведена оценка влияния ИМТ матери накануне беременности, прибавки массы тела за беременность, прегравидарной массы тела, стажа, возраста дебюта СД, возраста и уровня гликированного гемоглобина накануне, в 1-м, 2-м и 3-м триместре беременности у матери на антропометрические параметры детей. ФР младенцев оценивалось с помощью таблиц Fenton [7].

Полученные данные обработаны общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики с применением программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы вариационной статистики (критерий Стьюдента (t) и коэффициент корреляции Пирсона), при распределении отличном от нормального – непараметрические методы вариационной статистики (медиана и интерквартильный размах (25–75), критерий Манна-Уитни и коэффициент корреляции Спирмена). Статистическую значимость различий принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст матерей в 1-й, 2-й и 3-й группах составил $28,4 \pm 5,8$, $27,9 \pm 4,9$ и $32,0 \pm 4,2$ лет, соответственно (достоверных различий не выявлено). Средний стаж СД в исследуемых группах был равен $13,6 \pm 6,9$, $14,5 \pm 7,2$ и $15,5 \pm 8,6$ лет (достоверных различий не выявлено).

Средний гестационный возраст новорождённых в 1-й группе составил $33,7 \pm 2,5$ недель, во 2-й группе – $34,8 \pm 1,5$ недель, в 3-й группе – $35,7 \pm 0,5$ недель. Младенцы 1-й, 2-й и 3-й группы на 1-й минуте жизни имели среднюю оценку по шкале Апгар $7,2 \pm 1,3$, $7,4 \pm 1,1$ и $8,0 \pm 0$ баллов, на 5-й минуте жизни – $5,5 \pm 1,9$, $6,7 \pm 1,9$ и $8,0 \pm 0,4$ баллов ($P1-2=0,021$; $P1-3=0,004$). Что касается способов родоразрешения, частота операции кесарева сечения (КС) в 1-й, 2-й и 3-й группах составила $85,1 \pm 4,1$ %, $81,8 \pm 4,5$ % и $83,3 \pm 4,3$ %, соответственно (достоверных различий не выявлено) (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ИМТ матери ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$22,4 \pm 1,4$	$26,3 \pm 1,4$	$34,6 \pm 3,6$
Средний возраст матерей (лет)	$28,4 \pm 5,8$	$27,9 \pm 4,9$	$32,0 \pm 4,2$
Средний стаж СД (лет)	$13,6 \pm 6,9$	$14,5 \pm 7,2$	$15,5 \pm 8,6$
Средний гестационный возраст детей (недель)	$33,7 \pm 2,5$	$34,8 \pm 1,5$	$35,7 \pm 0,5$
Частота абдоминального родоразрешения (%)	$85,1 \pm 4,1$	$81,8 \pm 4,5$	$83,3 \pm 4,3$

Далее мы оценивали физическое развитие новорождённых. Средняя масса тела недоношенных новорождённых составила $2960,7 \pm 955,4$ г ($Q [27;75] = 2400,0; 3690$ г), длина тела – $47,9 \pm 5,35$ см ($Q [27;75] = 45,0; 52,0$ см).

При разделении на группы в зависимости от ИМТ матерей получены следующие результаты. Средняя масса и длина тела при рождении недоношенных детей от матерей с нормальной массой тела составила $2742,6 \pm 965,9$ г и $46,5 \pm 5,5$ см. Аналогичные показатели среди младенцев от матерей с избыточной массой тела оказались равны $3289,5 \pm 871,6$ г и $50,2 \pm 4,4$ см, от матерей с ожирением – $3426,7 \pm 751,3$ г и $50,3 \pm 3,5$ см. Таким образом, средняя масса ($P1-2=0,035$, $P1-3=0,08$) и длина тела ($P1-2=0,011$, $P1-3=0,05$) новорождённых от матерей с избыточной массой тела и ожирением оказалась достоверно выше, по сравнению с младенцами от матерей с нормальной массой тела (рисунок 1).

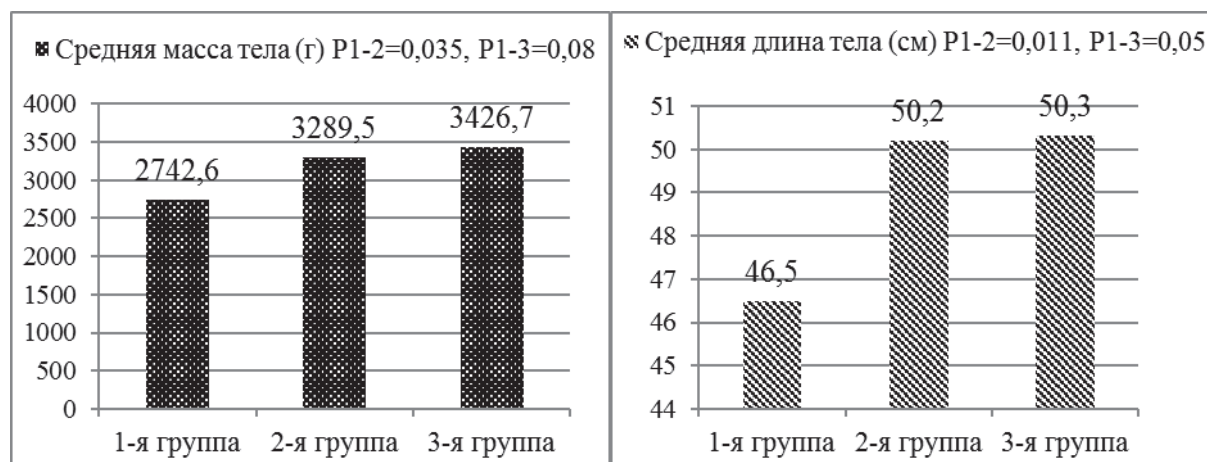


Рисунок 1 – Средняя масса и длина тела недоношенных новорождённых исследуемых групп

Выявлены положительные корреляционные связи между массой тела новорождённых и ИМТ матери накануне беременности ($r=0,27$, $p<0,05$), прибавкой массы тела за беременность ($r=0,27$, $p<0,05$) (рисунок 2), прегравидарной массой тела ($r=0,25$, $p<0,05$) и массой тела матери накануне родоразрешения ($r=0,32$, $p<0,05$). На длину тела детей повлияли ИМТ матери накануне беременности ($r=0,31$, $p<0,05$), прибавка массы тела за беременность ($r=0,24$, $p<0,05$), прегравидарная масса тела ($r=0,28$, $p<0,05$) и масса тела матери накануне родоразрешения ($r=0,33$, $p<0,05$). Таким образом, масса тела матери оказала непосредственное влияние на массу тела их недоношенных новорождённых.

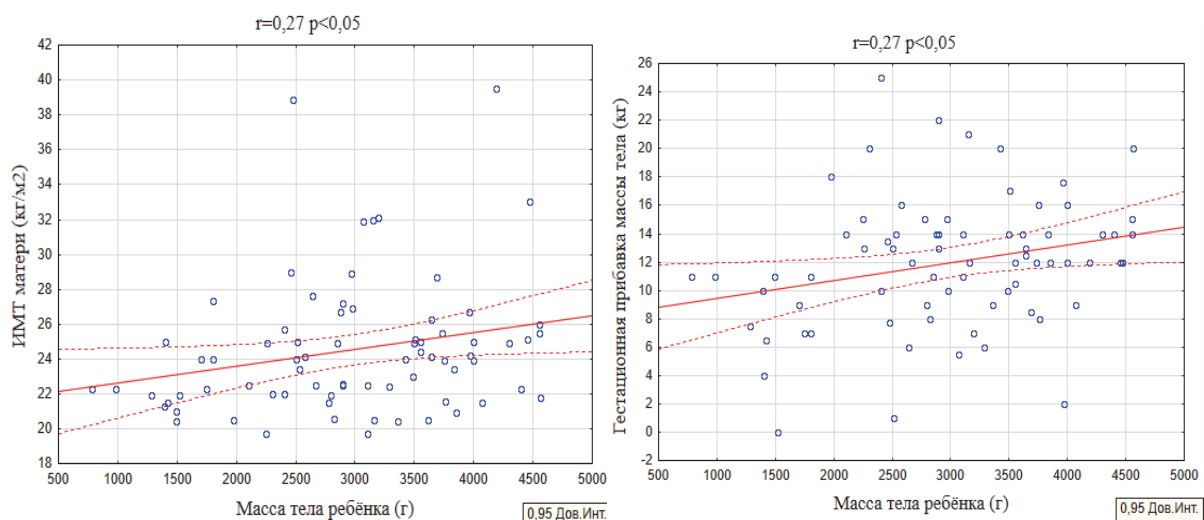


Рисунок 2 – Влияние прегравидарного ИМТ и гестационной прибавки на массу тела детей при рождении

Корреляционных связей между стажем, возрастом дебюта СД, возрастом и уровнями гликированного гемоглобина накануне, в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности у матери и антропометрическими параметрами недоношенных новорожденных детей выявлено не было.

Среди детей 1-й группы наблюдения доля маленьких к сроку гестации составила $2,1 \pm 1,6$ %, маловесных к сроку гестации – $4,3 \pm 2,3$ %, соответствующих сроку гестации – $42,6 \pm 5,7$ %, крупновесных – $21,3 \pm 4,7$ %, крупных – $29,8 \pm 5,3$ %. Среди новорожденных 2-й группы доля детей, соответствующих сроку гестации, составила $40,9 \pm 5,7$ %, крупных – $59,1 \pm 5,7$ %. Среди пациентов 3-й группы доля новорождённых, соответствующих сроку гестации, составила $50,0 \pm 5,8$ %, крупных – $50,0 \pm 5,8$ %. Установлено, что у женщин с избыточной массой тела достоверно чаще рождались крупные к сроку гестации младенцы ($P_{1-2}=0,021$), (рисунок 3).



Рисунок 3 – Физическое развитие новорождённых в исследуемых группах (%)

Выводы.

1. Недоношенные новорождённые дети от матерей с СД 1-го типа и избыточной массой тела или ожирением имели большую массу и длину тела при рождении, также среди них зарегистрированы крупные к сроку гестации младенцы.

2. Выявлены положительные корреляционные связи между массой и длиной тела недоношенных новорождённых и ИМТ матери накануне беременности, гестационной

прибавкой массы тела, прегравидарной массой тела и массой тела матери накануне родоразрешения.

3. К предикторам нарушений ФР недоношенных новорожденных от матерей с СД 1-го типа следует отнести избыточную массу тела, ожирение у матери и избыточную гестационную прибавку массы тела.

4. Такие факторы как стаж, возраст дебюта СД, возраст и уровни гликированного гемоглобина накануне, в 1-м, 2-м и 3-м триместре беременности у матери статистически значимого влияния на антропометрические параметры в исследуемой группе недоношенных новорожденных не оказали.

Литература

1. Шабалов, Н. П. Неонатология в 2т. Т. 1. / Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс информ, 2004. – 394 с.
2. Azar, M. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes / M. Azar, T.J. Lyons // *Minerva Endocrinol.* – 2013. – № 38. – P. 339–349.
3. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment / P. A. Talaviya, B. D. Saboo, S. R. Joshi et al. // *Diabetes Metab Syndr.* – 2013. – № 7. – P. 68–71.
4. Панкратова, О. Л. Ведение беременности у пациенток с сахарным диабетом 1 типа с использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина (инсулиновой помпы): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / О. Л. Панкратова. – Минск, 2014. – 26 с.
5. Cnattingius, S. Risks of asphyxia-related neonatal complications in offspring of mothers with type 1 or type 2 diabetes: the impact of maternal overweight and obesity / S. Cnattingius, A. Lindam, M. Persson // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60. – P. 1244–1251.
6. Maternal obesity exacerbates insulinitis and type I diabetes in non-obese diabetic (NOD) mice / H. Wang, Y. Xue, B. Wang, J. Zao, X. Yan et al. // *HHS Author Manuscripts.* – 2015. – Vol. 148. – № 1. – P. 73–79.
7. Fenton, T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // *BMC Pediatrics.* – 2013. – Vol. 20. – № 13. – P. 59–72.

EVALUATION OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF PREMATURE NEWBORNS FROM MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1

Prilutskaya V.A., Piskun T.A., Pavlovets M.V.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The features of anthropometric parameters of premature newborns are analyzed depending on the pregravid body mass index (BMI) of their mothers suffering from type 1 diabetes mellitus (DM). It was established that premature newborns from mothers with overweight and obesity had a large mass and length of the body at birth, and among them more often were registered babies large for the term of gestation. Positive correlations between the mass and body length of the newborns and the BMI of the mother on the eve of pregnancy, gestational weight gain, pregravid body weight and the body weight of the mother on the eve of delivery were revealed.

Key words: newborn, premature, diabetes, body mass index, overweight, obesity.

Поступила 20.07.2018

ОСОБЕННОСТИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТАЦИОННЫМ ХОЛЕСТАЗОМ

Сергейчик Л.С.

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

Резюме. В статье проанализировано негативное влияние гестационного холестаза матери на физическое и психомоторное развитие детей на первом году жизни. Дети, рожденные от матерей с гестационным холестазом, имеют показатели массы тела и роста в соответствии с физиологическими. Дети, рожденные от матерей с гестационным холестазом, имеют особенности нервно-психического развития на первом году жизни: позже начинают гулить и сидеть.

Ключевые слова: дети, холестаз беременных, психомоторное развитие

Введение. Внутрипеченочный холестаз беременных – это холестатическое заболевание печени, которое развивается в последнем триместре беременности и спонтанно исчезает через 1–2 дня после родоразрешения [1].

Вопросы этиологии, патогенеза, поиск факторов риска, предрасполагающих к развитию данного синдрома, принципы его терапии и профилактики до сих пор носят дискуссионный характер [2]. Между тем, гестационный холестаз занимает второе место после острого вирусного гепатита среди причин желтухи у беременных – 20–25 % случаев. Внутрипеченочный холестаз беременных обычно дебютирует в третьем триместре. Клиническая картина холестатического гепатоза беременных достаточно характерна, доминирующим и часто единственным симптомом является интенсивный кожный зуд. Желтуха относится к непостоянным симптомам. По данным разных авторов, она регистрируется в 10–20 % случаев. Для холестаза беременных не характерны гепатоспленомегалия и болевой синдром. Зуд и желтуха обычно исчезают после родов в течение 5–7 дней, но часто возобновляются при последующих беременностях [2, 3].

Несмотря на благоприятный материнский прогноз при внутрипеченочном холестазе, для плода он может быть более серьезным и характеризуется высокой перинатальной смертностью. По мнению М.А. Репиной и др. (1988), частота перинатальных потерь при холестазе беременных составляет 4,7 %, а N.M. Fisk и др. (1988) приводят более высокий показатель – 35 %. G. Dudny и др. (1988) считают, что риск смерти плода при рецидивирующем холестазе в 4 раза выше, чем при нормальной беременности. Отмечено также возрастание частоты гипоксии, недоношенности, задержки развития плода до 35 % к числу всех родов [1, 3].

При изучении осложнений в более поздние сроки, в условиях данной патологии, некоторые авторы отмечают зависимость между наличием в родословной матери заболеваний желчных путей и печени и состоянием здоровья ребенка. У детей, рожденных женщинами с хроническими заболеваниями печени и желчевыводящих путей, многие из которых сопровождаются явлениями механической желтухи, отмечают появление различных заболеваний органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. У таких детей формируются психоневрологические расстройства, которые проявляются в виде отставания в умственном развитии, снижении слуха, отставания в физическом развитии (сниженные показатели массы тела и темпов роста). Степень этих поражений зависит от сроков возникновения, тяжести и продолжительности заболевания у матери [4].

Несмотря на актуальность данной проблемы, воздействие холестаза матери на нервно-психическое развитие потомства, в зависимости от того, в какие сроки беременности данное состояние возникает, практически не изучено [5].

В клинической практике отмечено, что холемическая и печеночная интоксикация оказывают сильное угнетающее действие на центральную нервную систему. Депрессивное влияние на центральную нервную систему холестаза, а также другие проявления холемии (гипотония, брадикардия, кожный зуд), связывают с действием на структуры головного мозга в основном повышенного содержания желчных кислот [4, 6].

Цель работы: изучение взаимосвязи гестационного холестаза матери во время беременности и нервно-психического развития детей на первом году жизни.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 35 детей первого года жизни, рожденных от матерей с гестационным холестазом, которые родились в учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 2» и находились под наблюдением в филиалах ГУЗ «Гомельская городская детская клиническая поликлиника». Учитывали следующие показатели: возраст матери, рост и массу тела ребенка при рождении, оценку по шкале Апгар на 1 и 5 минуте, наличие транзиторных состояний в раннем неонатальном периоде, наличие респираторного дистресс-синдрома, прибавки массы тела и роста на первом году жизни, нервно-психическое развитие, наличие сформировавшейся неврологической патологии у данной группы детей.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica-10.0», Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и обсуждение. Согласно результатам исследования, возраст женщин, у которых отмечается появление гестационного холестаза, составляет 29 (25; 32) лет.

При рождении, дети, от матерей с гестационным холестазом, имели рост 51 см (49; 55) и массу тела 3050 г (2800; 3450).

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой минуте показала, что 3 детей (9,0 %) родились в состоянии умеренной асфиксии (6 баллов), которая купировалась к пятой минуте жизни. Гестационный холестаз у матерей этих детей диагностирован в сроке 25 и 27 недель беременности.

Ранний неонатальный период, у младенцев данной группы, характеризовался следующими особенностями: иктеричность склер и кожных покровов отмечалось у 20 % новорожденных, у 6 % детей был врожденный везикулез.

Прибавка массы тела в первом полугодии жизни у 67,0 % детей была ниже физиологической нормы, причем дефицит массы тела составил $27,0 \pm 8,0$ %. Прибавка массы тела во втором полугодии жизни у 38,0 % детей характеризовалась опережением физиологической нормы, а у 14,0 % соответствовала физиологической.

Показатели роста в первом полугодии жизни у детей, рожденных от матерей с гестационным холестазом, опережали физиологическую норму у 22,8 %, во втором полугодии – у 45,7 % детей.

Оценивая нервно-психическое развитие на первом году жизни пациентов, рожденных от матерей с гестационным холестазом, следует отметить, что эмоциональная реакция в виде улыбки у всех детей сформировалась к возрасту 10 недель жизни.

В большинстве случаев (63,0 %) младенцы данной группы начинали гулить в возрасте 3 месяцев, 35,0 % детей – в возрасте 2 месяцев, 9,0 % – в 4 месяца.

Оценивая становление моторных функций, следует отметить, что 23,0 % детей начали удерживать голову в 2 месяца, в 3 месяца стойко удерживали головку 69,0 % пациентов, в 4 месяца – 9,0 %.

Большинство детей, находившихся под наблюдением, сели впервые в возрасте 8 месяцев, что составило 43,0 %, в 6 месяцев – 20,0 %, в 7 месяцев – 37,0 % младенцев.

В возрасте 10 месяцев самостоятельно ходить могли 26,0 % детей, рожденных от матерей с гестационным холестазом, 31,0 % – в 11 месяцев, 26,0 % – в 12 месяцев, 17 % наблюдаемых – в 13 месяцев.

Согласно литературным данным, у детей, от матерей с гестационным холестазом, могут формироваться нарушения координации, что было выявлено и в результате нашего исследования. У 11,0 % детей были диагностированы нарушения координации движений и равновесия в виде ритмического тремора рук, нарушения координации тонких движений, атетоидные движения в предплечье и кисти, а также острая мозжечковая атаксия.

У 23,0 % детей к концу первого года жизни сформировалась неврологическая патология в виде гиперкинеза, идиопатической кальцификации базальных ганглиев (болезнь Фара), у 23,0 % детей выявлен синдром малой двигательной и психической активности.

На основании проведенного исследования было установлено:

Выводы.

1. Гестационный холестаз развивается у женщин в возрасте 29 (25; 32) лет.
2. Дети, рожденные от матерей с гестационным холестазом при рождении, имеют показатели массы тела и роста в соответствии с физиологическими.
3. В первом полугодии жизни показатели прибавки массы тела происходят с отставанием от физиологической нормы на $27,0 \pm 8,0$ %.
4. Дети, рожденные от матерей с гестационным холестазом, имеют особенности нервно-психического развития на первом году жизни: позже начинают гулить и сидеть.
5. У 46,0 % детей, рожденных от матерей с гестационным холестазом, к концу первого года жизни сформировались стойкие неврологические нарушения, которые нуждаются в постоянном наблюдении узких специалистов, медикаментозной коррекции и реабилитации.

Литература

1. Ключарева, А.В. Внутривеночный холестаз беременных / А.В. Ключарева, Л.В. Вавилова // Здравоохранение. – 2007. – № 3. С.72–73.
2. Грицько, В.С. Внутривеночный холестаз беременных / В.С. Грицько, Н.И. Сопко, С.Ф. Маило // Здоровье Украины. – 2007. – № 2. – С. 2–3.
3. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome / Enrico Zecca [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 1669–1672.
4. Емельянчик, С. В. Изменения нервной системы при холестазе / С.В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Журнал ГрГМУ. – 2005. – С. 40–42.
5. Синдром внутривеночного холестаза: клиничко-генетические аспекты / Д.Х. Калимуллина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – № 4. – С. 11–12.
6. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and obstetric management. Minerva / E. Perin [et al.] // Ginecol. – 2010. – Vol. 62(2). – P. 97–104.

FEATURES OF NEUROPSYCHIC DEVELOPMENT OF CHILDREN OF FIRST-YEAR OF LIFE, BORN FROM MOTHERS WITH GESTATIONAL CHOLESTASIS

Sergeichyk L.S.

*Gomel State Medical University
Gomel, Republic of Belarus*

Summary. In the last decade all more often meets pathology of the hepatobiliary system of pregnant. From data of experts of WHO, every 5th woman in Europe suffers pathology of liver and bile ducts. In the structure of extragenital pathology, the chronic diseases of liver and bile ducts occupy the special place and make for pregnant of 3 %. The different forms of pathology of liver at this group of patients have many general symptoms, however their flow, omplications and prognosis, for pregnant and fruit can be different. In the article negative influence of gestational cholestasis of mother is analysed on physical and psychomotor development of children on the first year of life.

Key words: children, cholestasis of pregnant, psychomotor development.

Поступила 16.07.2018

ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ ГЕПАТИТ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

Сергиенко Е.Н.¹, Романова О.Н.¹, Артемчик Т.А.¹, Ключарева А.А.²,
Климович Н.В.², Клецкий С.К.³, Сахаров И. В.³, Лисицкая Т.И.⁴, Кашкан А.М.⁴,
Очеретний М.Д.⁴, Булдык Е.А.⁴, Грынчак В.П.⁴, Стрижак Ю.В.⁴

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

³УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро»

г. Минск, Республика Беларусь

⁴УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»

Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье сообщается о нескольких клинических случаях гигантоклеточного гепатита с обзором литературы относительно различных этиологических агентов и их соответствующих прогностических результатов. Гигантский клеточный гепатит (ГКГ) – патологическое состояние, характеризующееся воспалением и большими гепатоцитами в печеночной паренхиме. Это необычный регенеративный или дегенеративный ответ гепатоцитов на различные вредные стимулы, характеризующиеся наличием многоядерных клеток в печени с обычно неблагоприятным клиническим исходом. Гигантоклеточный гепатит обычно описывается при неонатальных и инфантильных заболеваниях печени и редко используется этот термин у взрослых (постинфантильный гигантоклеточный гепатит). Гигантоклеточный гепатит ассоциируется со многими заболеваниями, включая токсичность лекарственных средств, вирусы и аутоиммунные заболевания печени, причем наиболее распространенным является аутоиммунный гепатит.

Ключевые слова: гигантоклеточный гепатит, печень, исход, дети.

Введение. Последнее время в литературе все чаще появляются научные публикации с клиническими случаями гигантоклеточного гепатита (giant cell hepatitis), который протекает в виде подострого или хронического процесса, нередко с тяжелым течением и переходом в фульминантный гепатит [1–5].

Гигантский клеточный гепатит является более распространенным проявлением заболеваний печени в педиатрической практике и редко встречается у подростков и взрослых. Описано в английской литературе за последние два десятилетия около 100 случаев.

Спорадические случаи ГКГ были зарегистрированы во многих индустриально развитых странах Америки, Европы, Азии и Австралии, однако, пути передачи остаются неизученными, именно из-за нечастой встречаемости заболевания [6–11]. Некоторое время назад ГКГ именовали гепатитом G от английского "giant cell" (гигантоклеточный), сейчас термином гепатит G обозначают совершенно иное заболевание.

ГКГ представляет собой патологическое состояние, характеризующееся воспалением и наличием больших многоядерных гепатоцитов в печеночной паренхиме. Гигантоклеточная трансформация гепатоцитов наряду с экстрамедуллярным гемопоэзом является общим ответом при патологии печени, особенно у детей раннего возраста. Поэтому ГКГ можно наблюдать при самых разнообразных воспалительных и холестатических заболеваниях печени, как следствие необъяснимой регенеративной реакции гепатоцитов на различные вредные стимулы. Характерным патогистологическим и одновременно диагностическим признаком является слияние гепатоцитов в крупные многоядерные синцитиальные структуры, легко определяемые в срезах биопсийного или аутопсийного материала. Нередко наблюдаются гепатоцеллюлярные некрозы и явления холестаза [11].

К сожалению, ни патогенез, ни этиологию ГКГ не удалось полностью изучить и объяснить до сих пор. С учетом накопившейся информации за последнее десятилетие,

установлено, что причиной ГКГ могут быть лекарственные средства, вирусы, иммунодефицитные состояния и аутоиммунные заболевания печени (таблица). Клинический исход зависит от этиологии и варьируется от нормализации гистологии печени до прогрессирования с развитием цирроза или молниеносного гепатита [5–16]. Различные этиологические причины гигантоклеточного гепатита представлены в таблице.

Таблица – Этиологические причины гигантоклеточного гепатита

Лекарственные средства	Метотрексат, 6-меркаптапурин, п-аминосалициловая кислота, амитриптилин, хлордиазепоксид, хлорпромазин, фитотерапия
Аутоиммунные заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полиартрит, язвенный колит, аутоиммунная гемолитическая анемия, первичный склерозирующий холангит, аутоиммунный гепатит, узелковый полиартериит, первичный билиарный цирроз
Вирусы	Вирусы гепатитов А, В, С, Е, герпесвирусы (особенно 4, 5, 6 типов), вирус папилломы человека, ВИЧ, парамиксовирусы
Другие причины	Хроническая лимфоцитарная лейкемия, лимфома, саркоидоз, синдром Кугельберга-Веландера, гипопаратиреоз, серповидноклеточная анемия, трансплантация печени, дефицит α -1-антитрипсина, билиарная атрезия, синдром Алажиля

Согласно данным литературы, представленные в таблице лекарственные средства способны поражать гепатоциты с развитием дегенеративных изменений и образованием гигантских гепатоцитов. По клиническим проявлениям и лабораторным изменениям ГКГ на фоне приема лекарств различными авторами в основном описан как гепатит умеренной активности. Исключение составляют несколько случаев с развитием печеночной недостаточности и летальным исходом [6, 8].

При аутоиммунных заболеваниях аутоиммунный гепатит является одной из основных причин ГКГ, на долю которого приходится около 40 % всех случаев [1, 4]. Механизм формирования гигантских клеток в случаях аутоиммунных нарушений до сих пор неизвестен. Слияние моноядерных гепатоцитов или ядерная пролиферация, не сопровождаемая клеточным делением, представляет собой две распространенные патогенетические гипотезы. Это может быть связано с аутоиммунным заболеванием как таковым за счет формирования иммунных комплексов или сосудистой патологии, создающих проблему питания гепатоцитов. Клинически ГКГ при аутоиммунной патологии имеет тяжелое течение и у большинства пациентов прогрессирует еще до формирования цирроза печени [13, 14].

Согласно представленным результатам исследований авторов из различных стран определенную роль в формировании ГКГ могут играть вирусы гепатитов А, В, С, Е, ВИЧ, ВЭБ, цитомегаловирус и вирусы из семейства Paramyxoviridae [5, 7, 10]. Наиболее часто в публикациях представлены клинические случаи с развитием ГКГ у пациентов с микст-инфекциями HCV+HIV или HBV+HIV [9, 16]. Имеются немногочисленные литературные данные о тяжелом течении гепатита А у пациентов с наличием антинуклеарных антител, ВЭБ-инфекции с развитием ГКГ и фульминантной печеночной недостаточности [10, 11].

Семейство Paramyxoviridae включает большое количество вирусов (вирусы парагриппа, кори, респираторно-синцитиальный вирус) и нередко именно с ними связывают случаи ГКГ. Доказательства парамиксоподобных вирусных частиц в формировании ГКГ впервые были сообщены Phillips в серии из 10 пациентов. На протяжении 6 лет в одной из канадских клиник наблюдались 10 пациентов в возрасте от 5 месяцев до 41 года, поступивших с картиной тяжелого гепатита, который сначала расценивался как гепатит ни-А ни-В. Гистологически у этих пациентов

обнаруживались синцитиальные гигантские клетки, а также структуры внутри цитоплазмы, напоминавшие нуклеокапсид парамиксовирусов. Кроме того, у одного из двух шимпанзе, который был инфицирован гомогенатом печени пациента, было отмечено нарастание титра антител против парамиксовирусов. Клиническое течение гепатита у всех пациентов было тяжелым. 5 из 10 больных удалось спасти только благодаря трансплантации печени [5, 11].

Исследователями установлено, что ГКГ является прогрессирующим и часто фатальным заболеванием с выживаемостью лишь около 50 % без ортотопической трансплантации печени. Высокий уровень летальности часто обусловлен тяжелой печеночной недостаточностью или сепсисом при агрессивном применении иммунодепрессантов [5].

Терапия пациентов с ГКГ вызывает определенные сложности у врачей различных специальностей [2]. В литературе имеется несколько случаев, когда лечение ГКГ с использованием рибавирина было успешным, но это же лечение было неэффективно в других случаях. Поэтому, несмотря на то, что данное средство достаточно эффективно против парамиксовирусов, рибавирин нуждается в дальнейшей клинической оценке при данной патологии. По результатам ряда исследований установлено, что при коинфекции вирусных гепатитов и ВИЧ или изолированных положительных HCV, HBV случаях специфическое лечение пегилированным интерфероном и рибавирином может приводить к гистологическому разрешению и улучшению биохимических показателей. Значительное число пациентов с аутоиммунными заболеваниями реагируют на терапию преднизолоном самостоятельно или в сочетании с иммунодепрессантом [2, 5].

Таким образом, ГКГ – это исключительно гистологический диагноз, основанный на морфологическом выявлении «гигантских» гепатоцитов, поэтому он является описательным термином и не говорит об этиологии заболевания. Этиология ГКГ многообразна, а механизмы развития до сих пор остаются не изученными. Клинически ГКГ может протекать от легких форм (с развитием желтухи и незначительным повышением печеночных ферментов) до тяжелых форм с развитием печеночной недостаточности, цирроза печени и летального исхода. Терапия пациентов с ГКГ затруднительна в связи с отсутствием четких критериев для назначения тех или иных лекарственных средств и требует от врачей мультидисциплинарного подхода. Нередко единственным методом лечения таких пациентов является трансплантация печени, что не всегда технически выполнимо и требует соблюдения ряда условий.

В статье нами приводится несколько клинических случаев ГКГ у пациентов, находившихся на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска в 2016–2018 гг.

Клинический пример 1. Девочка Е., 6 месяцев в марте 2018 года госпитализирована в УЗ «ГДИКБ» для проведения пункционной биопсии печени и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения в связи с наличием признаков холестатического гепатита высокой степени биохимической активности.

Из анамнеза: ребенок от 1 беременности, 1 родов. Беременность протекала без осложнений. С 2-х месячного возраста у ребенка наблюдалась желтушность кожных покровов, при обследовании выявлены повышенный уровень билирубина (до 110 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (до 1920 Ед/л) и АЛТ, АСТ (630 и 148 Ед/л соответственно) и диагностирована ЦМВ-болезнь (ПЦР ДНК ЦМВ положительная, вирусная нагрузка 3×10^3 МЕ/мл) с преимущественным поражением печени. Ребенок получил курс ганцикловира, на фоне введения которого отмечалась явная положительная динамика: клинически отмечалось уменьшение желтухи, снижение уровня билирубина, ЩФ, АЛТ, АСТ и снижение вирусной нагрузки менее 100 МЕ/мл. Однако при наблюдении ребенка в динамике выявлено прогрессирование заболевания с нарастанием АЛТ и АСТ (1200–1300 Ед/л), билирубина до 150 мкмоль/л.

При повторном поступлении в стационар состояние ребенка средней степени тяжести. Девочка активная. Не температурит. Кожные покровы желтушные, субиктеричность склер. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем без особенностей. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень +4 см, край эластичный, селезенка +4 см. Физиологические отправления в норме.

Проведенные обследования:

- общий анализ крови (неоднократно): анемия легкой степени (Hb – в пределах 105–109 г/л);

- биохимический анализ крови (неоднократно): билирубинемия (до 176 мкмоль/л, ЩФ до 1528 Ед/л, АЛТ до 1570 Ед/л, АСТ до 1794 Ед/л, ЛДГ до 1597 Ед/л);

- УЗИ ОБП: гепатоспленомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени, поджелудочной железы; незначительное увеличение размеров обеих почек, умеренные диффузные изменения в паренхиме почек, каликозктазия с двух сторон;

- КТ брюшной полости с ангиографией: гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени; расширение внутрипеченочных желчных протоков; асцит; лимфаденопатия мезентериальных лимфатических узлов; особенность артериального кровоснабжения левой почки – полное удвоение;

- кровь на ЦМВ методом ПЦР: обнаружена ДНК вируса в количестве 1×10^3 МЕ/мл;

- пункционная биопсия печени: гигантоклеточный гепатит с фиброзом III–IV степени (формирующий цирроз печени); иммуногистохимия ЦМВ – отриц.

Ребенок был консультирован гематологом ГУ «РНПЦ ДОГИ» на предмет исключения врожденного иммунодефицита, генетиком (исключение наследственной патологии) и трансплантологом с целью решения вопроса о возможной трансплантации печени.

На фоне проводимого лечения (гептрал, урсодезоксихолевая кислота) отмечалась незначительная положительная динамика со стороны клинико-лабораторных признаков. Учитывая все вышеперечисленное, принято решение назначить глюкокортикостероидные препараты (ГКС) (преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут), на фоне чего отмечалось уменьшение интенсивности желтухи и улучшение биохимических показателей в виде снижения билирубина до 130 мкмоль/л, ЩФ до 495 Ед/л, АЛТ до 670 Ед/л и АСТ до 1000 Ед/л. На сегодняшний день ребенок выписан из стационара и находится под наблюдением.

Клинический пример 2. Ребенок Г., 7 лет 21.03.2018 г. поступил в стационар с жалобами на повышение температуры тела до $39,3^{\circ}\text{C}$, боли в животе, вялость. Из анамнеза установлено, что в январе месяце обследовался и лечился в УЗ «ГДИКБ» по поводу гепатита неустановленной этиологии, умеренной степени биохимической активности (вероятно с трансформацией в цирроз печени). Ребенку был проведен широкий спектр лабораторных и инструментальных исследований:

- ОАК: тромбоцитопения ($78\text{--}87 \times 10^9/\text{л}$), ускоренная СОЭ (29–51 мм/ч);

- БАК: повышение АСТ (от 135 до 305 Ед/л), АЛТ (от 130 до 435 Ед/л), АСЛ-О (до 745 IU/ml);

- исследование крови на ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмоз, ВПГ 1,2 – отриц.;

- кровь на маркеры вирусных гепатитов – отриц.;

- обследование на аутоиммунные заболевания печени, онкомаркеры – отрицательный результат;

- гормоны щитовидной железы – в норме;

- УЗИ ОБП – Гепатомегалия (+ 4 см), диффузные изменения в паренхиме печени и селезенки. Расширение воротной вены и ее ветвей, печеночных вен. Выраженная спленомегалия (+ 7 см). Коллатеральная сеть в проекции ворот селезенки. Увеличенные лимфоузлы в области ворот печени, селезенки, паракаваальные, парааортальные,

мезентериальные. Особенность развития желчного пузыря. ВАМП: удвоение обеих почек. Асцита нет;

– УЗИ щитовидной железы – УЗ-признаки узловых образований обеих долей.

Ребенок обследован в медико-генетическом центре на наследственные болезни обмена веществ (не выявлено). Проведенное лечение (гептрал, урсодезоксихолевая кислота).

При поступлении в стационар в марте 2018 года состояние ребенка тяжелое, обусловленное циррозом печени. Сознание сохранено, по шкале Глазго 15 баллов. Менингеальные симптомы отрицательные, грубая очаговая симптоматика не определяется. Т тела 37,9⁰С. Конечности прохладные на ощупь, симптом белого пятна (СБП) 2 сек. Кожные покровы чистые, субиктеричные. Пастозность стоп и кистей. Слизистые оболочки субиктеричные. Пальпируются мелкие шейные лимфоузлы в диаметре до 0,5 см., эластичные, безболезненные. Дыхание жесткое, хрипов нет, ЧД 28 в мин. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический шум на верхушке и в V точке, ЧСС 122 в мин, АД 90/45 мм. рт. ст. Печень +5 см, плотная. Селезенка +12 см. Физиологические отправления в норме.

При поступлении в ОАК – лейкопения (1,7x10⁹/л), анемия 2 степени, тромбоцитопения (82x10⁹/л), ↑ СОЭ (37 мм/час), в БАК – ↑ АЛТ (585 Ед/л), АСТ (860 Ед/л), билирубин (49 мкмоль/л), ЩФ (630 Ед/л), УЗИ ОБП – признаки синдрома портальной гипертензии: выраженная гепатоспленомегалия (печень +4 см, селезенка +9 см), порто-системные коллатерали, асцит; диффузные изменения в паренхиме печени, расширена воротная вена, холедох, печеночные вены; лимфоузлы в области ворот печени, селезенки, увеличенные мезентериальные; умеренное количество свободной жидкости в брюшной полости и полости малого таза.

Была проведена пункционная биопсия печени: постинфекционный гигантоклеточный гепатит с исходом в микронодулярный цирроз. Ребенок был консультирован онкогематологом ГУ «РНПЦ ДОГИ» на предмет исключения первичного иммунодефицита (молекулярно-генетическое исследование в работе), трансплантологом.

Проведенное лечение: метилпреднизолон, гептрал, гепа-мерц, урсодезоксихолевая кислота, фуросемид, верошпирон, аспаркам, этамзилат, мальтофер. На фоне терапии отмечалась положительная динамика (в ОАК – нормализация лейкоцитов и СОЭ при сохраняющейся анемии и тромбоцитопении, в БАК – АЛТ (110 Ед/л), АСТ (50 Ед/л), билирубин (21 мкмоль/л), ЩФ (114 Ед/л). При выписке из стационара рекомендовано продолжить прием метилпреднизолона, урсодезоксихолевой кислоты, спиронолактона и динамическое наблюдение.

Клинический пример 3. Девочка В., 2 месяца 02.12.2016 г. поступила в УЗ «ГДИКБ» с клиническим диагнозом «ВУИ БДУ, гигантоклеточный гепатит».

Из анамнеза жизни: от I беременности (ЭКО) на фоне аденомы гипофиза, угрозы прерывания. Роды в 37 недель двойней, путем кесарева сечения. Состояние при рождении удовлетворительное, Апгар 8–8 баллов, вес 2315 гр. С 1-х суток жизни появилась желтушность кожных покровов, анемия. На 8-е сутки ребенок переведен в областной детский клинический центр, в последующем в ГУ «РНПЦ ДОГИ» с диагнозом «Анемия тяжелой степени. Инфекция перинатального периода, гепатит. Иммунодефицитное состояние». Результаты лабораторно-инструментальных обследований за этот период:

- ОАК анемия (81–107 г/л);
- БАК – АЛТ (от 11 до 396 Ед/л), АСТ (от 25 до 736 Ед/л), ↑ билирубин за счет непрямого (от 120 до 240 мкмоль/л), ЩФ (от 668 до 1464 Ед/л);
- Кровь на ВИЧ, вирусные гепатиты, ВПГ 1,2, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ 6 типа (ПЦР), токсоплазмоз – отриц.;
- R-графия ОГК, УЗИ головного мозга – без патологии;

- УЗИ ОБП – Гепатомегалия, диффузные изменения печени;
- УЗИ сердца – МАС: ООО.

Ребенок был консультирован окулистом, генетиком, эндокринологом – патологии не выявлено. 23.11.2016 г. ребенок переведен в ГУ «РНПЦ детской хирургии» для проведения пункционной биопсии и исключения врожденных пороков развития печени. По результатам исследования биоптата печени было сделано заключение о наличии гигантоклеточного гепатита неясной этиологии.

При поступлении в УЗ «ГДИКБ» состояние ребенка тяжелое, обусловленное гепатитом, печеночной недостаточностью. Сознание сохранено, капризная, сон умеренно нарушен. Большой родничок 3,0х3,0 см, на уровне костей черепа. Не температурит. Конечности теплые, СБП менее 2 сек. Кожные покровы иктеричные, мраморные, суховатые. Видимые слизистые иктеричные. Дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД 40 в мин. Гемодинамика стабильна. Тоны сердца громкие, ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС 128 в мин, АД 77/59 мм рт. ст. Живот мягкий, умеренно вздут, перистальтика активная, печень +2,5 см, селезенка не пальпируется. Стул самостоятельный, кашицеобразный, диурез сохранен.

За время нахождения в стационаре состояние тяжелое с отрицательной динамикой, обусловленной нарастанием печеночной недостаточности (увеличение билирубина до 359 мкмоль/л, АЛТ до 500 Ед/л, АСТ до 1160 Ед/л, ЩФ до 1720 Ед/л, печеночной энцефалопатии, анемией (min уровень Hb 81 г/л), тромбоцитопенией (Тг 46×10^9 /л). Отмечалось быстрое нарастание гепатоспленомегалии: печень +5 см, селезенка +2,5 см; отмечалась инверсия сна, снижение аппетита.

С 17.12.2016 г. состояние пациентки резко ухудшилось: появилось выраженное беспокойство, увеличились размеры живота, печени до +7 см, отмечалось нарушение гемодинамики с централизацией кровообращения (конечности холодные, мраморность кожных покровов), тоны сердца приглушены, ЧСС 140–150 в мин, АД 96/60 мм. рт. ст., дыхание стонущее, ЧД 40 в мин, хрипов нет. Выполнена интубация трахеи, начата ИВЛ и титрование адреналина. Несмотря на проводимую интенсивную терапию динамика состояния была отрицательная – прогрессирование метаболического ацидоза, дыхательной и сердечной недостаточности с нарастанием доз кардиотонической и респираторной поддержки. На следующий день утром развилась брадиаритмия, рефрактерная к болюсам адреналина. Проведенные реанимационные мероприятия в полном объеме результата не дали, констатирована биологическая смерть.

Проведенная терапия: ГКС, урсодезоксихолевая кислота, гепа-мерц, лактулоза, креон и ряд других лекарственных средств для коррекции возникших патологических синдромов.

Заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание: Болезнь печени неуточненная. Врожденный гигантоклеточный гепатит неуточненной этиологии.

Осложнения основного: Печеночная недостаточность. Печеночная энцефалопатия, гиперспленизм, гипогликемия, гипокоагуляция, лактатацидоз.

Сопутствующие: Анемия смешанного генеза. МАРС: ООО. Задержка преимущественно моторного развития. Тромбоцитопения. ИДС (Первичный иммунодефицит?).

Проведено патологоанатомическое вскрытие. **Макроскопическое описание печени:** печень полнокровная, мягкоэластичной консистенции, однородная, зеленовато-коричневого цвета. Желчные пути проходимы, сформированы правильно. **Микроскопическое исследование:** тотальный некроз паренхимы печени, внутри- и внеклеточный холестаз. В периферических отделах долек небольшое количество сохранившихся гепатоцитов. Многие некротизированные и сохранившиеся гепатоциты больших размеров, содержат несколько ядер. Умеренно выраженный фиброз в портальных трактах, пролиферация желчных ходов. Множественные тонкие порто-портальные

фиброзные септы. Множественные очаги экстрамедуллярного гемопоэза с максимальной концентрацией в портальных трактах.

Клинический и патологоанатомический диагнозы полностью совпадают. Этиологию патологического процесса установить не представилось возможным. Однако следует отметить, что еще при жизни ребенку был выставлен предварительный диагноз «Первичный иммунодефицит?» (результаты молекулярно-генетического исследования в работе) и по результатам патологоанатомического вскрытия диагностирован иммунодефицит (истощение ткани лимфоузлов, селезенки, костного мозга, акцидентальная трансформация зрелого типа IV степени).

Заключение. Представленные клинические случаи с поражением печени и морфологически наличием ГКГ с развитием цирроза, имеют различия в дебюте заболевания, течении патологического процесса и исходе. К сожалению, этиологию патологического процесса установить не представилось возможным, что вызывает определенные трудности у врачей в плане лечебной тактики таких пациентов. Однако следует отметить, что все наши пациенты были консультированы в РНПЦ ДОГИ, взяты анализы для молекулярно-генетического исследования на предмет исключения ПИД (длительный процесс с привлечением европейских специалистов). Результаты обследования, возможно, позволят ответить на некоторые вопросы. На сегодняшний день гигантоклеточный гепатит остается открытой проблемой и предметом дискуссии для специалистов различного профиля.

Литература

1. A case of adult autoimmune hepatitis with histological features of giant cell hepatitis / Hayashi H. [et al.] // Internal medicine. – 2011. – № 4 (50). – P. 315–319.
2. An elderly man with syncytial giant cell hepatitis successfully treated by immunosuppressant's / Tajiri K. [et al.] // Internal medicine. – 2012. – № 16 (51). – P. 2141–2144.
3. An unusual occurrence of giant cell hepatitis / Singh V. [et al.] // Liver transplantation. – 2009. – № 12 (15). – P. 1888–1890.
4. Autoimmune hepatitis with giant-cell transformation / Estradas J. [et al.] // Annals of hepatology. – 2009. – № 1 (8). – P. 68–70.
5. Bihari, C. Postinfantile giant cell hepatitis: an etiological and prognostic perspective / C. Bihari, A. Rastogi, K. Sarin // Hepatitis research and treatment. – 2017. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/601290>.
6. Fulminant hepatic failure in an adult patient with giant-cell hepatitis / Khan M.A. [et al.] // Gastroenterology and hepatology. – 2009. – № 7 (5). – P. 502–504.
7. Fulminant liver failure in Wilson's disease with histologic features of postinfantile giant cell hepatitis, cytomegalovirus as the trigger for both? / Welte S. [et al.] // The European journal of gastroenterology and hepatology. – 2012. – № 3 (24). – P. 328–331.
8. Giant cell hepatitis: an unusual cause of fulminant liver failure / Hartl J. [et al.] // Zeitschrift fur gastroenterology. – 2010. – № 11 (48). – P. 1293–1296.
9. Hepatic giant cells in hepatitis C virus (HCV) mono-infection and HCV/HIV co-infection / Micchelli S. [et al.] // Journal of clinical pathology. – 2008. – № 9 (61). – P. 1058–1061.
10. HHV-6A in syncytial giant-cell hepatitis / Potenza L. [et al.] // The New England journal of medicine. – 2008. – № 6 (359). – P. 593–602.
11. Neonatal giant cell hepatitis: histological and etiological findings / Torbenson M. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2010. – № 34 (10). – P. 1498–1503.
12. Postinfantile giant cell hepatitis (PIGCH) induced by habitual therapeutic dosing of acetaminophen / Alhaddad O.M. [et al.] // Intern medicine an open access journal. – 2017. – Vol. 7 (2). – P. 215–216.
13. Postinfantile giant cell hepatitis with autoimmune features triggered by primary cytomegalovirus infection in a pregnant woman / Garioud A. [et al.] // Journal clinical gastroenterology. – 2016. – № 50 (5). – P. 437–438.
14. Postinfantile giant cell hepatitis with features of acute severe autoimmune hepatitis probably triggered by diclofenac in a patient with primary myelofibrosis / Pinelopi Arvaniti [et al.] // Case reports in hepatology. – 2018. – <https://doi.org/10.1155/2018/9793868>.
15. Syncytial giant cell hepatitis associated with chronic lymphocytic leukemia: a case report / Gupta E. [et al.] // BMC blood disorders. – 2012. – № 12 (19). – P. 105–106.
16. Two cases of giant cell hepatitis in HIV-infected patients / Falasca L. [et al.] // International journal of STD & AIDS. – 2012. – № 7 (23). – P. 3–4.

GIANT-CELLULAR HEPATITIS IN CHILDREN: CLINICAL CASES FROM PRACTICE

Serhiyenka E.N.¹, Romanova O.N.¹, Klyuchareva A.A.², Klimovich N. V.²,
Kletskiy S.K.³, Saharov I.V.³, Lisitskaya T.I.⁴, Kashkan A.M.⁴, Ocheretny M.D.⁴,
Buldyk E.A.⁴, Grinchak V.P.⁴, Strizhak Yu.V.⁴

¹*Belarusian State Medical University*

Minsk, Republic of Belarus

²*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education*

Minsk, Republic of Belarus

³*City clinical pathoanatomical bureau*

Minsk, Republic of Belarus

⁴*City Children's Infectious Diseases Clinical Hospital*

Minsk, Republic of Belarus

Summary. We report some clinical cases of giant cell hepatitis with review of the literature regarding various etiological agents and their respective prognostic outcome. Giant cell hepatitis is a pathological condition characterized by inflammation and large multinucleated hepatocytes in the hepatic parenchyma. It is an unusual regenerative or degenerative hepatocytes response to various noxious stimuli, characterized by the presence of multinucleated cells in liver with generally dismal clinical outcome. Giant cell hepatitis is commonly reported in neonatal and infantile liver diseases but rarely in adults where the term postinfantile giant cell hepatitis is used. Giant cell hepatitis is associated with many diseases, including drugs toxicity, viruses, and autoimmune liver diseases, with autoimmune hepatitis being the most prevalent.

Key words: giant cell hepatitis, liver, outcome, children.

Поступила 30.07.2018

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Симаченко О.В., Девялтовская М.Г.

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

Резюме. Обследованы 19 детей в возрасте до 1 года с диагнозом: Цитомегаловирусная инфекции. Диагноз был основан на наличии клинических симптомов поражения различных органов и систем и подтвержден методом полимеразной цепной реакции. Среди детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией 87 % родились доношенными, однако 81 % младенцев имели признаки незрелости и дефицит массы тела. У 95 % детей выявлено поражение центральной нервной системы. Более чем у трети пациентов – 37 % (7) наблюдалась врожденная пневмония, у 31 % (6) – хориоретинит. Изучение особенностей иммунного статуса у детей с различными формами цитомегаловирусной инфекции позволит разработать методы иммунокоррекции и определить предикторы тяжелого течения заболевания.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, дети, новорожденный, цитомегаловирусная инфекция.

Введение. Проблема цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) обусловлена высоким удельным весом инвалидности у пациентов, перенесших заболевание на первом году жизни. ЦМВИ относится к самым распространенным внутриутробным

инфекциям на сегодняшний день. Это одна из ведущих причин задержки развития и умственной отсталости среди детей, не имеющих хромосомных нарушений (от «минимальных мозговых дисфункций» до выраженных изменений когнитивно-ассоциативных функций), нейросенсорной тугоухости (цитомегаловирусный кохлеит).

Цитомегаловирусная инфекция широко распространена в популяции и встречается во всем мире. Показатели инфицированности населения данным вирусом зависят от возраста и ряда социально-экономических факторов. Среди новорожденных количество инфицированных составляет 0,6–0,7 % в развитых странах и 1–3 % в развивающихся, к 1 году жизни их число достигает 10–20 %, среди взрослого населения по данным ряда стран достигает 90 % [1–3].

На сегодняшний день отмечается увеличение заболеваемости ЦМВИ во всем мире, что связано не только с истинным ростом инфицированности, но и с улучшением качества диагностики. В Республике Беларусь в течение последних лет также наблюдается рост количества случаев цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у детей в возрасте от 0 до 17 лет. В 2017 году по сравнению с 2015 годом заболеваемость ЦМВИ увеличилась на 40 %.

В большинстве случаев цитомегаловирусная инфекция протекает бессимптомно и не требует лечения. Однако выделяют группы риска, у которых может развиваться тяжелое течение заболевания, в ряде случаев заканчивающееся летальным исходом. К группам риска относятся все иммунокомпромитированные лица, а также новорожденные.

У новорожденных ЦМВИ может быть врожденной либо приобретенной. Известно, что трансплацентарное инфицирование и поражение плода может развиваться в любом триместре беременности. Цитомегаловирус длительно персистирует в организме и обладает нейротропным, эпителиотропным, гепатотропным и кардиотропным действием. Кроме того, вирус реплицируется в клетках иммунной системы и вызывает ее недостаточность, что способствует развитию рецидивирующих септических, грибковых и вирусных заболеваний. Вирус цитомегалии является одной из наиболее частых причин формирования врожденных пороков развития с тяжелыми органическими поражениями [1, 4].

В настоящее время врожденная цитомегаловирусная инфекция – одна из ведущих внутриутробных инфекций. По данным литературы порядка 85–90 % инфицированных внутриутробно новорожденных не имеют специфических симптомов, переносят инфекцию в латентной форме, тогда как в 10–15 % случаев развивается манифестная врожденная ЦМВИ, характеризующаяся высоким процентом инвалидизации и нередко заканчивается летально [4–6]. В случае развития врожденной ЦМВИ, по различным данным, от 40 до 90 % детей имеют риск возникновения последующих неврологических осложнений, включая умственную отсталость, микроцефалию, задержку психомоторного развития, судороги и церебральный паралич. Кроме того, среди детей, у которых заболевание протекало бессимптомно, в 7–20 % случаев также могут развиваться умственная отсталость и сенсоневральная тугоухость [3].

Инфицирование в постнатальном периоде чаще всего происходит при кормлении грудным молоком, а также при переливании крови и ее компонентов. Приобретенная ЦМВИ, как правило, не вызывает развития заболевания у доношенных иммунокомпетентных новорожденных. Однако недоношенные дети, а также дети с низкой массой тела, признаками незрелости при рождении имеют высокий риск развития цитомегаловирусной болезни [3, 7]. При манифестации заболевания у таких детей наиболее часто развивается нарушение респираторного статуса, нейтропения, сепсис. Вопрос о развитии инвалидизирующих последствий со стороны центральной нервной системы и тугоухости в случае приобретенной ЦМВИ на сегодняшний день остается остроактуальным.

Диагностика ЦМВИ у детей первого года жизни на современном этапе основана как на клинических признаках, так и лабораторных методах подтверждения заболева-

ния. Однако следует отметить, что многообразие симптомов поражения различных органов и систем, отсутствие патогномичных признаков, сочетанная патология зачастую затрудняют своевременную постановку диагноза.

На данный момент не разработано универсального скрининга беременных и новорожденных на ЦМВИ. Наиболее эффективным методом обследования беременных женщин является исследование крови на антитела. Диагноз острой цитомегаловирусной инфекции подтверждается в случае сероконверсии от отрицательных IgG к положительным, а также при обнаружении IgM либо низкоавидных IgG [3, 8]. У новорожденных исследование антител не является диагностически значимым ввиду возможности циркуляции материнских IgG и несостоятельности IgM ответа в этом возрасте. Диагноз ЦМВИ у детей первого года жизни подтверждается путем обнаружения вируса методом ПЦР в крови, моче, слюне, ликворе, либо при определении содержания структурного белка ЦМВ – pp65 в лейкоцитах периферической крови. Для подтверждения диагноза врожденной инфекции исследования необходимо проводить в первые три недели жизни ребенка, т.к. обнаружение вируса после этого может говорить также о интранатальном и постнатальном инфицировании. На сегодняшний день доказано, что в слюне и моче вирусных частиц содержится больше, чем в крови, кроме того простота и безопасность забора данных биологических жидкостей позволяет рекомендовать их для исследования в первую очередь [1, 8].

Однако обнаружение ЦМВ в различных биологических средах организма не всегда говорит о тяжести заболевания. В связи с этим важным является доказать не только наличие вируса, но и его активной формы с помощью определения вирусной нагрузки и содержания структурного белка ЦМВ – pp65 в лейкоцитах периферической крови. Таким образом, неспецифичность клинических проявлений ЦМВИ, сочетанная патология, также в ряде случаев бессимптомное носительство обуславливают необходимость разработки скрининговых программ.

Актуальной задачей является выявление клинических маркеров заболевания, совершенствование методов диагностики активных форм инфекции для решения вопроса о необходимости этиотропной терапии, а также разработка метода профилактики тяжелого течения заболевания.

Цель работы. Оценить клинические критерии диагностики цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни.

Материалы и методы исследования. Проанализировано 19 медицинских карт стационарных пациентов: детей первого года жизни с цитомегаловирусной инфекцией, находившихся на лечении в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» и УЗ «ГДИКБ» г. Минска в 2017–2018 гг. Оценивались анамнестические данные, включая особенности течения беременности, клинические симптомы манифестации заболевания, методы верификации диагноза.

В исследование были включены пациенты как с врожденной, так и с приобретенной инфекцией. В обоих случаях оценивалось наличие и распространенность характерных для цитомегаловирусной инфекции симптомов, таких как низкая масса тела, тромбоцитопения, поражение печени, неврологическая дисфункция, пневмония, снижение слуха, хориоретинит, миокардит, колит.

Статистическая обработка материала осуществлена с помощью пакета программ «Statistica» и Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение. За период 2017 года и 6 месяцев 2018 года на базе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» и УЗ «ГДИКБ» г. Минска пролечены 19 детей в возрасте до 1 года с диагнозом: Цитомегаловирусная инфекции. Из них 84 % (16) детей имели диагноз врожденной ЦМВИ и 16 % (3) ребенка – приобретенной. Однако следует отметить, что в группе пациентов, которым был выставлен диагноз врожденной ЦМВИ, лишь у 30 % вирус был обнаружен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в возрасте до 3 недель. В остальных случаях новорожденные

обследовались на TORCH инфекции методом ПЦР позднее – в диапазоне от 1 до 3 месяцев жизни. Поводом для обследования служили усугубляющиеся либо не поддающиеся коррекции неврологические нарушения.

Следует отметить, что в анамнезе у матерей детей с ЦМВИ во время беременности в 100 % случаев наблюдались 1–2 эпизода заболевания ОРИ, а также у 63 % женщин был выявлен кольпит и у 52 % наблюдалась угроза прерывания.

Среди детей с врожденной ЦМВИ 87 % (14) родились доношенными в сроке 38–40 недель, однако 81 % младенцев имели признаки незрелости и недостаточную массу тела. У всех пациентов диагноз был основан на наличии клинических симптомов поражения различных органов и систем и подтвержден методом ПЦР. Во всех случаях исследовались и давали положительный результат 3 биологические жидкости (кровь, моча и слюна). Следует отметить, что для подтверждения диагноза достаточно положительного результата одной из трех сред и наиболее информативными являются моча и слюна.

На рисунке 1 представлена частота встречаемости основных клинических симптомов цитомегаловирусной инфекции у исследуемых пациентов.

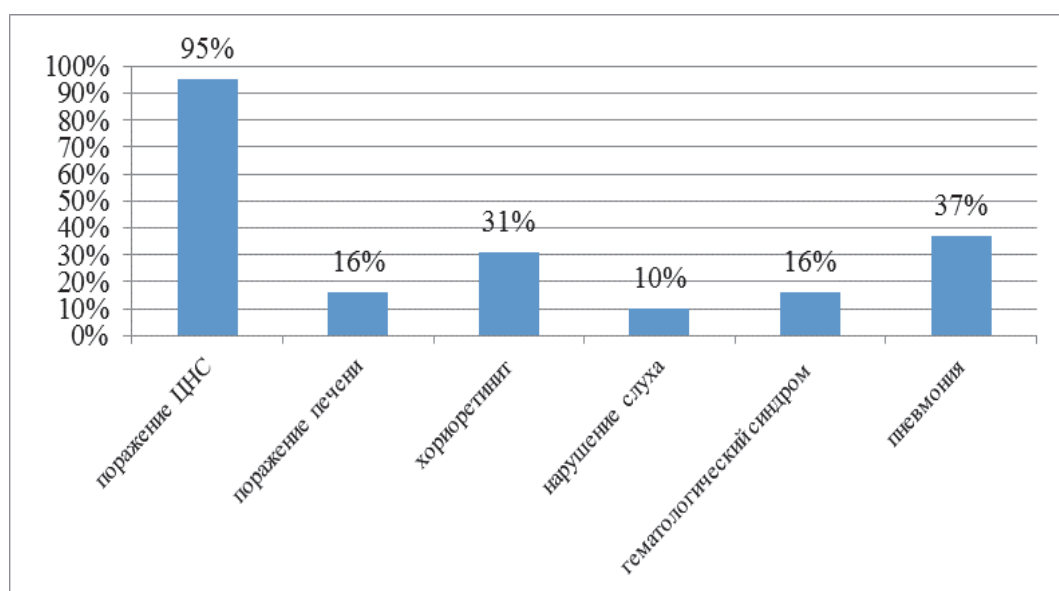


Рисунок 1 – Клинические симптомы ЦМВИ у исследуемых пациентов

Наиболее часто встречаемым клиническим признаком было поражение ЦНС в виде судорожного синдрома, задержки психомоторного развития, энцефалопатии новорожденных, кистозно-атрофических изменений и кальцинатов в веществе головного мозга, врожденных пороков развития головного мозга – 95 % (18) детей. Более чем у трети пациентов – 37 % (7) наблюдалась врожденная пневмония и у 31 % (6) – хориоретинит. Такие клинические признаки ЦМВИ как поражение печени, нарушение слуха и гематологические проявления в виде тромбоцитопении и анемии встречались не так часто.

По данным литературы к редко встречаемым клиническим признакам ЦМВИ относятся миокардит и колит (не более 5–7 %), однако у исследуемой нами группы пациентов данные симптомы не наблюдались, что может быть связано с небольшим количеством случаев.

У 63 % (12) детей наблюдалась сопутствующая патология в виде врожденных пороков развития сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, а также сепсис и сочетанная инфекция.

Таким образом, проявления ЦМВИ у детей первого года жизни разнообразны, не характеризуются специфичностью и могут наблюдаться при других внутриутробных

инфекциях, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Кроме того, сопутствующая патология зачастую «маскирует» и усугубляет течение заболевания.

Этиотропная терапия (ганцикловир) назначалась в 68 % (13) случаев, показаниями к назначению служили некупирующиеся и прогрессирующие признаки поражения ЦНС, глаз, печени. Вирусная нагрузка определялась всего в 26 % (5) случаев. Определение вирусной нагрузки и содержания структурного белка ЦМВ – pp65 в лейкоцитах периферической крови позволяет судить об активности вируса, прогнозировать тяжесть заболевания и оценивать эффективность проведенного лечения. Оценка иммунного статуса проводилась лишь у трети 31 % (6) исследуемых, а иммунокорректирующая терапия назначалась 42 % (8) пациентов. В работах последних лет большое внимание уделяют изучению иммунных адаптивных реакций у детей с ЦМВИ. Изучаются механизмы иммуносупрессии и персистенции цитомегаловируса в организме [4].

Последствия перенесенной ЦМВИ в виде поражения ЦНС, задержки психомоторного развития, нарушения зрения, слуха различной степени выраженности сохранялись практически у всех детей на момент выписки из стационара. В дальнейшем эти дети были направлены под наблюдение врачей-инфекционистов и других врачей-специалистов, так как нуждались в дальнейшем лечении и реабилитации.

Заключение. Диагностика ЦМВИ у детей первого года жизни представляет большие трудности из-за многообразия клинических проявлений, сочетанной патологии, отсутствия патогномичных симптомов, что приводит к более позднему выявлению вируса и лечению, усугубляет прогноз. Учитывая высокий процент инвалидизации детей с ЦМВИ, введение скрининговых программ обследования новорожденных из групп риска, совершенствование диагностики и подходов к лечению позволит сократить не только медицинские, но и социальные потери.

Очевидно, что для снижения младенческой смертности и детской инвалидности важное значение имеет возможность прогнозирования и профилактики развития тяжелых форм ЦМВИ. Изучение особенностей иммунного статуса у детей с различными формами ЦМВ-инфекции позволит разработать методы иммунокоррекции, а также определить предикторы тяжелого течения заболевания.

Литература

1. Кочкина, С.С. Цитомегаловирусная инфекция у детей / С.С. Кочкина, Е.П. Ситникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – № 1. – С. 39–44.
2. Lanari, M. Neonatal Cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns / M. Lanari, T. Lazzarotto, V. Venturi, I. Papa, L. Gabrielli, B. Guerra, M. Paola Landini, G. Faldella // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 77–78.
3. Swanson, E. C. Congenital Cytomegalovirus infection: New prospects for prevention and therapy / E. C. Swanson, M.R. Schleiss // Pediatr Clin North Am. Author manuscript. – 2013 April. – 60(2).
4. Gunkel, J. Predictors of severity for postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants and implications for treatment / J. Gunkel, T. W. Wolfs, L.S. Vries, J Nijman // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2014. – Vol. 12. – P. 1345–1346.
5. Вихнина, С.М. Нарушения слуха у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией / С.М. Вихнина, М.Ю. Бобошко // Российская оториноларингология. – 2016. – № 3. – С. 54–58.
6. Каблукова, Н.П. Цитомегаловирусная инфекция при заболеваниях сердца у детей первого года жизни / Н.П. Каблукова, Л.А. Скуредина, Н.А. Рыбалко // Сб. докладов III Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». – М., 2010. – 61 с.
7. Schuster K. Symptomatic Cytomegalovirus infections in the first year of life: When is antiviral therapy conceived to be justified? / K Schuster, R. Goelz, C. Speckmann, P. Henneke // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2014. – Vol. 36. – P. 224–226.
8. Артемчик, Т.А. Клинико-лабораторные критерии выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артемчик, Г.А. Шишко, А.А. Астапов // Военная медицина. – 2014. – № 1. – С.30–35.

CLINICAL FEATURES OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN UNDER ONE YEAR

Simachenko O.V., Devyaltovskaya M.G.

*The Republican Scientific Practical Center «Mother and Child»
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. We studied 19 cases of Cytomegalovirus (CMV) infection in children of the first year of life. The diagnosis was based on clinical symptoms and confirmed by positive polymerase chain reaction (PCR). Most children with congenital CMV infection were born at term, but 81 % of infants had insufficient body weight and showed signs of immaturity. In 95 % of cases neurologic symptoms varying severity were seen. More than a third of patients 37 % (7) suffered from congenital pneumonia and 31 % (6) had chorioretinitis. Investigation of immune system features in children with symptomatic and asymptomatic CMV infection may allow to find the markers of severe disease and the possibility to prevent it.

Key words: congenital infection, children, infant, cytomegalovirus infection.

Поступила 23.07.2018

ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Симченко А.В., Десялтовская М.Г., Елиневский Б.Л.

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

Резюме. В статье рассматриваются механизмы развития гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей. Допплерометрия сосудов головного мозга существенно дополняет данные нейросонографии о патологии головного мозга у детей раннего возраста, в ряде случаев выявляет причину ее возникновения.

Ключевые слова: гипоксические поражения головного мозга, новорожденные дети, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, мозговой кровоток, гемодинамика.

Введение. Гипоксические поражения головного мозга у новорожденных детей представляют собой актуальную проблему современной перинатологии. В структуре детской инвалидности поражения нервной системы составляют около 50 %, при этом заболевания нервной системы, приводящие к инвалидизации детей, в 70–80 % обусловлены перинатальными факторами [1]. Неблагополучно протекающие беременность и роды оказывают более пагубное воздействие на нервную систему, чем эндо- и экзогенные факторы в постнатальном периоде [2–5]. Достоверно установлено, что ранние повреждения нервной системы имеют более тяжелые последствия для развития ребенка, чем поздние [6]. Это обусловлено тем, что развивающийся мозг эмбриона и плода имеет критические периоды развития, когда он обладает повышенной чувствительностью к действию вредных факторов, и в связи с этим – повышенной ранимостью [4].

Бадалян Л.О. считает, что более 60 % заболеваний ЦНС детского возраста связано напрямую или опосредованно с перинатальной гипоксией плода, а более половины всех случаев энцефалопатий обусловлено не острой гипоксией в родах, а длительной хронической гипоксией плода [7].

Патогенетическими основами острой и хронической гипоксии являются гемодинамические расстройства, приводящие к ишемии и геморрагическим инфарктам органов, нарушению их функции и тяжелым метаболическим расстройствам [4].

Головной мозг нуждается в постоянной доставке кислорода, глюкозы, элиминации продуктов метаболизма, но, в отличие от других органов, может выдерживать небольшие периоды гипоксии и ишемии. Все это поддерживается системой ауторегуляции церебрального кровотока [4–6]. Цереброваскулярная ауторегуляция представляет собой механизм, при котором вазоконстрикция и вазодилатация артериол обеспечивает адекватную перфузию при колебаниях системного давления [4]. Н.С. Lou отмечает, что механизм ауторегуляции мозгового кровотока при гипоксии нарушается из-за «феномена пассивного давления» между центральной и церебральной гемодинамикой [8]. У здорового доношенного младенца церебральный кровоток относительно независим от центрального [4, 8].

Гипоксия вызывает нарушение взаимосвязей мозгового кровотока и метаболизма [4]. При этом усиление и сохранение кровотока в стволе мозга происходит за счет «обкрадывания» белого вещества, в меньшей степени – самой коры [4, 5, 7]. Важной особенностью гипоксического расширения мозговых сосудов новорожденного является его неоднородность в различных структурах мозга [4]. Реперфузия более выражена в стволе мозга, и поэтому стволые структуры более устойчивы к гипоксическому повреждению, чем другие области мозга [6]. При повышенном давлении развиваются тромбозы терминальных вен с последующим кровоизлиянием [3]. Снижение артериального давления приводит к поражению перивентрикулярного белого вещества (ишемическая лейкомаляция) [4].

В ответ на острую гипоксию в течение первых суток происходит выброс аденозина, который приводит к расширению мозговых артерий (фаза реперфузии) [5]. В эту фазу происходит восстановление снабжения ишемизированных участков мозга кислородом, и развиваются основные патологические процессы в микрососудистом русле: продукция свободных радикалов, адгезия нейтрофилов на эндотелии сосудов. Сразу после реперфузии в регионах мозга, не поврежденных ишемией, развивается цитотоксический отек со сдавлением церебральных сосудов. Это уменьшает объем периферического сосудистого русла (отсроченная постишемическая гипоперфузия). Реперфузия приводит к вторичному повреждению мозга и обуславливает неврологический исход [2, 4, 7].

Вследствие внутриутробной гипоксии развивается широкий спектр структурных повреждений: генерализованный отек тканей головного мозга, кровоизлияния и расширения желудочков мозга, мультифокальный ишемический некроз и перивентрикулярная лейкомаляция [7].

Среди реакций ЦНС новорожденного на гипоксию наиболее впечатляющими являются высокая выживаемость даже при очень тяжелых деструктивных разрушениях мозга. Ряд авторов объясняют это разной чувствительностью различных структур головного мозга плода к гипоксии. Зарубежные исследователи отмечают сохранность высокого компенсаторного потенциала и способность пострадавших нейронов к восстановлению и делению [9–11].

Гипоксически-ишемические энцефалопатии представляют собой разнородные по степени тяжести поражения ЦНС, где ведущим патогенетическим механизмом выступают метаболические нарушения. Барашнев Ю.И. выделяет 4 клинических варианта ГИЭ: у новорожденных с низким перинатальным риском, с повышенным перинатальным риском, с высоким перинатальным риском и при критических состояниях [1].

Выделены факторы риска развития осложнений гипоксически-ишемической энцефалопатии (Куликов В.И., Барашнев Ю.И.):

- очень высокие показатели отношения массы мозга к массе тела;
- возможность нарушения кровоснабжения мозга при любом заболевании, ведущем к снижению сердечного выброса;
- слабое развитие анастомозов между передней, средней и задней мозговыми артериями;

- неадекватность реакций мозговой и внутрисердечной динамики на гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток;
- очень частое распространение процесса на паренхиму мозга с преимущественной локализацией в лобной области [1].

Одним из главных звеньев в патогенезе гипоксического повреждения ткани мозга служит нарушение мозговой гемодинамики. Высказывается обоснованное предположение о том, что гипоксический фактор стимулирует апоптоз. Патогенетическими основами острых и хронических вариантов гипоксии остаются гемодинамические расстройства, приводящие к ишемии и геморрагическим инфарктам органов, нарушению их функции и тяжелым метаболическим расстройствам [3].

Для диагностики церебральной патологии у новорожденных используют современные методы нейровизуализации: НСГ, КТ, МРТ. Эти методы успешно дополняют друг друга. НСГ относится к скринингу патологии головного мозга, КТ и МРТ – уточняют данные НСГ или выявляют недиагностированную при ультразвуковом исследовании патологию [12].

Одним из наиболее информативных методов оценки мозговой гемодинамики является доплерография [12, 13]. Метод основан на эффекте Допплера, заключающемся в том, что ультразвуковой сигнал, проходящий через движущуюся поверхность, отражается и изменяет свою частоту. Характеристика кровотока в изучаемом участке сосуда осуществляется на основе спектрального анализа доплеровского сигнала [12].

Для оценки кровотока исследуют более 20 количественных параметров в импульсном режиме. Наиболее стабильным показателем является ИР [14]. Величина ИР не зависит от угла сканирования и определяется сосудистым сопротивлением кровотоку. Линейная скорость мозгового кровотока не соответствует истинной картине церебральной перфузии, поскольку значимым показателем является объемная скорость мозгового кровотока, измеряемая в мл/100 г ткани / мин. Кровоток исследуется на уровне базилярной, передней и средних мозговых артерий [13, 14]. Объемная скорость в вене Галена отражает венозный отток.

По данным большинства авторов ИР в артериях головного мозга в норме у новорожденных детей колеблется в диапазоне от 0,68–0,69 до 0,72–0,73 [12–14].

По данным Улезко Е.А., величина ИР в передней мозговой артерии у здоровых новорожденных детей в 1-е сутки жизни составляет $0,75 \pm 0,02$, на 2-е сутки уменьшается до $0,68 \pm 0,01$, к 3-м суткам минимально снижается до $0,66 \pm 0,01$ и остается примерно такой до конца раннего неонатального периода [12].

Поповым С.В. установлено, что ИР в базилярной, передней, правой и левой средних мозговых артериях у здоровых доношенных новорожденных в возрасте 5–7 суток равны: $0,68 \pm 0,01$; $0,67 \pm 0,01$; $0,69 \pm 0,01$; $0,67 \pm 0,01$ соответственно. К 14–16-м суткам жизни происходит увеличение ИР ($p < 0,05$) в базилярной артерии до $0,75 \pm 0,01$, передней мозговой артерии до $0,73 \pm 0,01$, средних мозговых артериях (справа до $0,74 \pm 0,01$; слева до $0,71 \pm 0,01$). Автором выявлено, что одновременный рост ИР во всех мозговых артериях происходит на фоне увеличения показателей центральной гемодинамики. В ряде работ Попова С.В. установлено, что органный кровоток у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией характеризуется перераспределением его в пользу церебрального [15].

Зубаревой Е.А. выявлено, что здоровый доношенный ребенок рождается с высокой сосудистой резистентностью, которая быстро снижается к концу 1–2-х суток жизни. При оценке скоростей венозного оттока у новорожденных отмечено их постепенное увеличение в течение первого месяца жизни: в 1–3 сутки жизни скорость оттока по вене Галена равна 2–4 см/с, к 15–30 суткам повышается до 8–12 см/с. После 1-го месяца жизни она становится постоянной и не превышает 12–15 см/с. Зубарева Е.А. выявила основные виды нарушения мозгового кровотока у новорожденных детей, перенесших гипоксию [16].

Работы Козловой Л.В. указывают на неизменный кровоток в передней и средних мозговых артериях у здоровых доношенных новорожденных в течение неонатального периода. Автором установлена стадийность изменений мозгового кровотока у доношенных новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию: показано, что на 2-й неделе жизни наблюдается усиление кровотока в передней и средней мозговой артериях за счет снижения периферического сопротивления мозговых сосудов, с 3-й недели наступает период длительной ишемизации головного мозга и ИР в передней и средней мозговой артериях повышаются до 0,1 [17].

Состояние церебральной гемодинамики у новорожденных при гипоксически-ишемической энцефалопатии исследовалось разными авторами [12–17]. При этом большинство авторов считает, что нарушения церебральной гемодинамики в большинстве случаев связаны с недостаточным снабжением кислородом, которое вызывает метаболический ацидоз, накопление цитотоксических аминокислот и свободных радикалов [5].

Особенности мозгового кровотока у доношенных новорожденных с перинатальным поражением головного мозга различной степени тяжести хорошо изучены российскими исследователями Сугак А.Б., Дворяковским И.В. Авторы установили прямую зависимость абсолютных значений сердечного выброса и скоростей церебрального кровотока от массы тела. Выявлено отсутствие коррелятивных связей между сердечным выбросом и церебральной гемодинамикой. Это свидетельствует о том, что доношенные новорожденные дети уже со второй недели жизни обладают зрелой системой ауторегуляции мозгового кровотока [18].

Lou H.C. изучал гемодинамику у доношенных новорожденных в критическом состоянии, перенесших тяжелую асфиксию. Автором установлена прямая связь между церебральным кровотоком и изменением системного давления и показано, что мозговой кровоток пассивно следовал за изменением артериального давления, увеличивая риск развития ишемических поражений при гипотензии и кровоизлияний – при гипертензии [8].

Заключение. На основании данных многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов можно сделать вывод о том что, главной причиной нарушений церебральной гемодинамики у новорожденных и развития в последующем выраженных неврологических расстройств является асфиксия и гипоксически-ишемическая энцефалопатия, возникающая вследствие воздействия материнских, акушерских и плодовых факторов риска. Одним из главных звеньев в патогенезе гипоксического повреждения ткани мозга служит нарушение мозговой гемодинамики.

Данные, полученные при доплерометрии сосудов головного мозга, используются при описании особенностей мозгового кровотока у плода и новорожденного. Основной проблемой данного метода является дифференцировка физиологических фазовых изменений мозгового кровотока у здоровых новорожденных, адаптационных изменений кровотока вследствие гипоксии и признаков потери ауторегуляции мозгового кровотока как заведомо патологического процесса.

Литература

1. Барашнев, Ю. И. Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. – Изд. 2-е, дополн. – М. : Трида-Х, 2005. – 670 с.
2. Антенатальная гипоксия: участие в развитии патологии ЦНС в онтогенезе / А. В. Граф [и др.] // Нейрохимия. – 2008. – Т. 25, № 1. – С. 11–16.
3. Блинов, Д. В. Современные подходы к патогенезу и прогнозированию исходов гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д. В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – № 3. – С. 34–38.
4. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 253 с.
5. Студеникин, В. М. Неонатальная неврология / под ред. В. М. Студеникина, Ш. Ш. Шамансурова. – М. : Медфорум, 2014. – 480 с.

6. Радаева, Т. М. Перинатальные поражения нервной системы. Клиника. Диагностика. Лечение : учеб. пособие / Т. М. Радаева, К. Г. Ганеев, С. А. Чекалова. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2009. – 127 с.
7. Бадалян, Л. О. Заболевания нервной системы новорожденного / Л. О. Бадалян, Л. Т. Журба, Н. М. Всеволожская // Справочник неонатолога / под ред. В. А. Таболина, Н. П. Шабалова. – М., 1984. – С. 109–147.
8. Lou, H. C. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant / H. C. Lou, N. A. Lassen, B. Friis-Hansen // The J. of Pediatr. – 1979. – Vol. 94, № 1. – P. 118–121.
9. Comparison of the intervention methods for perinatal brain injury / X. Z. Zhou [et al.] // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2002. – Vol. 22, № 5. – P. 442–443.
10. Ginsberg, M. D. Adventures in the pathophysiology of brain ischemia: penumbra, gene expression, neuroprotection : the 2002 Thomas Willis Lecture / M. D. Ginsberg // Stroke. – 2003. – Vol. 34, № 1. – P. 214–223.
11. Gluckman, P. D. Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn: pathophysiology and potential strategies for intervention / P. D. Gluckman, C. S. Pinal, A. J. Gunn // Semin. in Neonatol. – 2001. – Vol. 6, № 2. – P. 109–120.
12. Улезко, Е. А. Энцефалопатия новорожденных и родовая черепно-мозговая травма: клинико-нейрофизиологические исследования, дифференциальная диагностика, патоморфология, лечение / Е. А. Улезко, Г. Г. Шанько, М. К. Недзьведь. – Минск : Харвест, 2009. – 319 с.
13. Церебральная венозная гемодинамика как часть сложной системы ауторегуляции сосудистой системы мозга и ее нарушения у детей / А. И. Ким [и др.] // Дет. болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 2. – С. 27–32.
14. Росин, Ю. А. Допплерография сосудов головного мозга у детей : науч-попул. лит. / Ю. А. Росин. – СПб, 2004. – 112 с.
15. Попов, С. В. Взаимоотношение показателей органной гемодинамики у новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией / С. В. Попов // Вісн. Сум. держ. ун-ту. Сер. Медицина. – 2006. – Т. 86, № 2. – С. 85–87.
16. Зубарева, Е. А. Комплексная ультразвуковая оценка перинатальных цереброваскулярных нарушений у детей первого года жизни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.19 ; 14.00.09 / Е. А. Зубарева ; Рос. мед. акад. последиплом. образования. – М., 2006. – 44 с.
17. Козлова, Л. В. Допплерографические варианты снижения мозгового кровотока у новорожденных с гипертензионно-гидроцефальным синдромом / Л. В. Козлова, В. В. Бекезин // Рос. педиатр. журн. – 2000. – № 6. – С. 12–14.
18. Применение доплерографии мозговых сосудов в неонатологии / И. В. Дворяковский [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 50–54.

HYPOXIC BRAIN DAMAGE AND CEREBRAL HEMODYNAMICS IN NEWBORNS

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Elinevsky B.L.

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

Summary. The mechanisms of the evolution of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns are considered in the article. Dopplerometry of the cerebral vessels substantially supplements the data of neurosonography on the pathology of the brain in children of early age, in a number of cases reveals the cause of its occurrence.

Key words: hypoxic brain injury, newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, cerebral flow, hemodynamics.

Поступила 23.07.2018

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ИНДЕКСОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕЗАДАПТАЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Елиневский Б.Л., Крамко Д.А.

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

Резюме. Обследованы 131 младенец с диагнозом «Энцефалопатия новорожденных гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести» и 38 здоровых новорожденных детей в возрасте от 7 до 30 дней. Детям проводился ультразвуковой мониторинг показателей центральной гемодинамики с определением гемодинамических индексов. Младенцы с гипоксически-ишемической энцефалопатией имели достоверно более низкие значения гемодинамических индексов относительно здоровых младенцев в возрасте 7–30 суток ($p=0,001$). Рекомендуются использовать гемодинамические индексы у новорожденных детей в возрасте 7–30 суток для ранней диагностики синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: гемодинамические индексы, новорожденные, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, центральная гемодинамика

Введение. Сердечно-сосудистая патология у новорожденных чаще всего является следствием структурных аномалий сердца или миокарда, однако в неонатальном периоде она может быть вторичной при патологии центральной нервной системы, других органов и систем, а также по отношению к гипоксии, ацидозу или другим биохимическим изменениям, и ассоциирующимся с неонатальной асфиксией [1].

Многие заболевания новорожденных в своем эволюционном развитии имеют основу в виде нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы при переходном функционировании от плода к новорожденному [2].

Одной из актуальных задач перинатальной и неонатальной кардиологии является гипоксическое повреждение сердечно-сосудистой системы у новорожденных. Важность этой задачи определяется высокой частотой гипоксических повреждений, полиморфностью клинической картины и трудностями дифференциальной диагностики. Клинические и экспериментальные исследования позволили высказать предположение о связи перинатальной патологии с изменением темпов созревания организма ребенка, в том числе с нарушением морфо-функциональной дифференцировки вегетативных центров, ответственных за регуляцию метаболизма миокарда и сердечного ритма. Очевидно влияние неблагоприятных перинатальных факторов не только на рост и развитие плода, но и на процесс адаптации сердечно-сосудистой системы в раннем и позднем постнатальном периоде [3].

Сердечно-сосудистая система новорожденного ребенка имеет целый ряд особенностей:

1. Сердечная мышца представлена симпластом, состоящим из тонких, плохо разделенных миофибрилл. Отсутствует поперечная исчерченность, в клетках много ядер, мало митохондрий, снижена активность ферментов митохондрий, участвующих в метаболизме жирных кислот, что приводит к недостаточности L-карнитина. В миофибриллах преобладает β -изомер миозина с низкой АТФ-азной активностью, недостаточной функцией кальциевых каналов. Соединительная ткань имеет мало эластических волокон.

2. Особенностью биохимических процессов в кардиомиоцитах является преобладание углеводного компонента и использование лактата для энергетических нужд.

3. Коронарное кровообращение характеризуется рассыпным типом сосудов и большим количеством анастомозов.

4. Особенностью нервной регуляции деятельности сердца является преобладание симпатических влияний.

5. Гемодинамика новорожденного ребенка характеризуется нестабильностью: любое отклонение в гомеостазе (изменение концентрации кислорода, электролитов, рН крови) может сопровождаться возвратом к фетальному типу кровообращения [4].

В последние годы большой интерес вызывает состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных после перенесенной ими хронической внутриутробной, интранатальной или перинатальной гипоксии [5–10].

Транзиторная неонатальная постгипоксическая ишемия миокарда, по данным разных авторов, встречается у новорожденных детей, перенесших перинатальную гипоксию, с частотой от 25 до 70 % и регистрируется в первые часы и дни жизни ребенка [3, 6, 9].

В литературе имеется большое количество терминов для обозначения данного заболевания: постгипоксическая кардиомиопатия, транзиторная ишемия миокарда, функциональные кардиопатии новорожденных, синдром асфиксии сердца, миокардиальная дисфункция. В настоящее время чаще всего используется термин «синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы». По мнению Таболина В.А., это название наиболее всеобъемлющее [5].

Клинические признаки СД ССС неспецифичны и встречаются при различных патологических состояниях неонатального периода [1, 3, 7, 11]. Клиническая картина этой патологии в острый период полиморфна и часто маскируется под другие заболевания, а тяжесть состояния колеблется от минимальной до тяжелой [11]. Основными клиническими проявлениями гипоксического поражения сердечно-сосудистой системы у новорожденных можно считать бледность кожных покровов и акроцианоз, наличие «мраморного» рисунка, тахипноэ, приглушение или глухость сердечных тонов, акцент II тона над легочной артерией, систолический шум недостаточности атриовентрикулярных клапанов, расширение границ относительной сердечной тупости, нарушения ритма сердца [1, 3, 5, 7, 11].

К неинвазивным методам, позволяющим охарактеризовать центральную гемодинамику, относится ультразвуковое доплеровское сканирование.

Трактовка данных неонатальной эхокардиографии и доплерометрии подлежит непрерывной эволюции, что связано со стремительно развивающимися технологиями и совершенствованием методов визуализации в медицине. Это дает новые возможности для оценки сердечно-сосудистой системы, гемодинамики и функций сердца [2].

В последние годы многие исследования показали прогностическое значение типов гемодинамики и гемодинамических индексов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Правильная трактовка результатов и диагностика типов гемодинамики должна основываться на тщательном анализе показателей в пересчете на площадь тела новорожденного ребенка. В тоже время, своевременная диагностика синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы и определение патологических типов гемодинамики являются важным фактором оценки степени тяжести и прогнозирования кардиоваскулярных осложнений [12].

Материалы и методы исследования. Обследованы 131 младенец с основным клиническим диагнозом «Энцефалопатия новорожденных гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести» (МКБ 10: Р 91.0) и 38 здоровых новорожденных детей в возрасте от 7 до 30 дней. В исследование не вошли дети с наличием врожденных и наследственных заболеваний. Исследование проводилось в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2015–2017 гг. в рамках выполнения научно-исследовательской работы на базе педиатрического отделения новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией.

Обследуемым детям методом ультразвукового доплеровского сканирования проводился ультразвуковой мониторинг показателей центральной гемодинамики

с определением сердечного выброса, частоты сердечных сокращений, объема выброса, системного сосудистого сопротивления, доставки кислорода к тканям. На основании полученных показателей рассчитывались гемодинамические индексы и определялся исходный тип гемодинамики.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программ Excel, STATISTICA 8.1. Нормативные значения гемодинамических индексов определяли с помощью методов научнообоснованной (доказательной) медицинской практики. Применялся ROC-анализ, рассчитывались чувствительность (Se) и специфичность (Sp). Качество теста оценивалось согласно экспертной шкале для значений показателей площади под ROC-кривой, диагностически значимым считалось значение площади 0,70 и более. Между патологическим и нормальным значением определялся пороговый уровень на основании максимальной чувствительности и специфичности. Значения чувствительности и специфичности 65 % и более считались удовлетворительными. При проверке статистических гипотез значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Прогностическая значимость гемодинамических индексов у детей в возрасте 7–30 суток жизни представлена в таблице 1.

Таблица 1. – Значения гемодинамических индексов, пороговых для диагностики синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы

Гемодинамические индексы	Пороговое значение	Чувствительность Se (%)	Специфичность Sp (%)	Прогностичность+	Прогностичность –
CI, л/мин/м ²	4,5	76,47	88,89	88,13	77,78
SVI, мл/м ²	29	85,29	79,37	81,69	83,33
DO ₂ I, мл/мин/м ²	576	85,29	77,78	80,56	83,04

Пороговое значения сердечного индекса (CI), значимое для прогноза синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы, составляет для младенцев в возрасте 7–30 суток – 4,5 л/мин/м² (чувствительность 76,47 %, специфичность 88,89 %, прогностичность положительного результата 88,13 %, прогностичность отрицательного результата 77,78 %).

Снижение индекса объема выброса (SVI) менее 29 мл/м² у младенцев в возрасте 7–30 суток является пороговым для прогноза формирования синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы (чувствительность 85,29 %, специфичность 79,37 %, прогностичность положительного результата 81,69 %, прогностичность отрицательного результата 83,33 %).

Пороговый уровень индекса доставки кислорода к тканям (DO₂I) составляет 576 мл/мин/м² (чувствительность 85,29 %, специфичность 77,78 %, прогностичность положительного результата 80,56 %, прогностичность отрицательного результата 83,04 %).

Вывод. Пациенты с диагнозом «Энцефалопатия новорожденных гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести» относительно здоровых младенцев в возрасте 7–30 суток имели достоверно более низкие значения гемодинамических индексов ($p = 0,001$). У этих младенцев пороговое значение гемодинамических индексов, определяющее синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы, для сердечного индекса равно 4,5 л/мин/м²; для индекса объема выброса 29 мл/м²; для индекса доставки кислорода к тканям составляет 576 мл/мин/м².

Для ранней диагностики синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей в возрасте 7–30 суток рекомендуется использовать гемодинамические индексы.

Литература

1. Белозеров, Ю. М. Детская кардиология / Ю. М. Белозеров. – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – 600 с.
2. Белозеров, Ю. М. Ультразвуковая семиотика и диагностика в кардиологии детского возраста / Ю. М. Белозеров, В. В. Болбиков. – М. : МЕДпресс, 2001. – 177 с.
3. Котлукова, Н. П. Кардиоваскулярная патология у новорожденных и детей раннего возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.09 / Н. П. Котлукова ; Рос. гос. мед. ун-т. – М., 2001. – 57 с.
4. Кожарская, Л. Г. Сердечно-сосудистая система у новорожденных: учеб.-метод. пособие / Л. Г. Кожарская, Л. Г. Качан. – Минск : БелМАПО, 2006. – 47 с.
5. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В. А. Таболин [и др.] // Педиатрия. – 2000. – № 5. – С. 13–18.
6. Гафарова, Ф. М. Патогенетические звенья дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и проспективный анализ катamnестических данных / Ф. М. Гафарова, К. А. Гафарова // Вестн. соврем. клинич. медицины. – 2015. – Т. 8, вып. 5. – С. 27–31.
7. Гнусаев, С. Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С. Ф. Гнусаев, А. Н. Шибает, О. Б. Федерякина // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 9–14.
8. Постгипоксическая дисфункция сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / М. В. Нароган [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 42–47.
9. Острополец, С. С. Современные аспекты патологии миокарда у детей / С. С. Острополец // Врачеб. практика. – 2007. – № 1. – С. 34–41.
10. Хомич, М. М. Неонатальное поражение миокарда / М. М. Хомич, И. А. Леонова, Т. П. Дубова // Арх. патологии. – 2010. – Т. 72, № 6. – С. 91–94.
11. Хрусталева, Е. К. Лечение и диагностика синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных : учеб.-метод. пособие / Е. К. Хрусталева, А. К. Ткаченко. – Минск : БГМУ, 2005. – 23 с.
12. Хомич, М. М. Неонатальное поражение миокарда / М. М. Хомич, И. А. Леонова, Т. П. Дубова // Арх. патологии. – 2010. – Т. 72, № 6. – С. 91–94.

SYNDROME OF DYSADAPTATION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN NEWBORN CHILDREN: THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE HEMODYNAMIC INDEXES

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Elinevsky B.L., Kramko D.A.

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

Summary. The newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy performed ultrasound monitoring of central hemodynamics parameters with determination of hemodynamic indices. Infants with hypoxic-ischemic encephalopathy had significantly lower hemodynamic indices relative to healthy infants aged 7–30 days ($p = 0,001$). It is recommended to use hemodynamic indices in newborn infants aged 7–30 days for early diagnosis of the cardiovascular maladaptation syndrome.

Key words: hemodynamic indices, newborns, hypoxic-ischemic encephalopathy, central hemodynamics.

Поступила 23.07.2018

ВЛИЯНИЕ МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ НА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Сукало А.В., Прилуцкая В.А., Жидко Л.Б., Салих Е.П., Рамизовская А.А.

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

Резюме. Проанализировано влияние массы тела (МТ) при рождении на антропометрические параметры и метаболический статус детей подросткового возраста с учетом гендерного признака. Висцеро-абдоминальный тип ожирения достоверно чаще встречался у мальчиков-подростков с пренатальной паратрофией по сравнению с пациентами, рожденными с нормальной МТ. Для пациенток с алиментарным ожирением, рожденных с крупной МТ, характерны более высокие уровни триглицеридов. Установленные особенности антропометрических и биохимических показателей сыворотки крови у детей пубертатного периода с ожирением, имевших крупную массу тела при рождении, обосновывают целесообразность динамического наблюдения за данной категорией детей с раннего возраста с целью своевременной диагностики формирования метаболических нарушений и сопряженных с ними изменений здоровья.

Ключевые слова: дети, подростковый возраст, масса тела при рождении, физическое развитие, метаболический статус.

Ведение. Степень риска развития ожирения и избыточной массы тела программируется еще внутриутробно в течение сенситивного периода онтогенеза, когда наряду с развитием всех органов и систем идет закладка жировой ткани, формируется количество адипоцитов и их размеры. Интегральным показателем «качества» внутриутробного развития является масса тела (МТ) при рождении. Известно, что количество адипоцитов закладывается с 30-й недели гестации, активно продолжаясь до конца 2-го года жизни, а по последним данным, в условиях прогрессирующего ожирения размножение адипоцитов может продолжаться всю жизнь [1, 2]. Следовательно, рождение ребенка с крупной МТ (более 4000 г) является фактором высокого риска формирования гиперцеллюлярного (многоклеточного) ожирения в более старшем возрасте, а в последующем у взрослых – предиктором развития гиперпластически-гипертрофического ожирения, характеризующегося морфологически избыточным количеством жировых клеток и увеличением их объема [2]. Эта форма ожирения труднее поддается как диетотерапии, так и медикаментозной коррекции и сопровождается рецидивирующим течением.

В настоящее время высказана гипотеза о взаимосвязи избыточного потребления белка в раннем постнатальном периоде с последующим развитием у них ожирения, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа (СД 2). Высокое потребление белка приводит к повышению уровня инсулинзависимых аминокислот в крови, которые активизируют секрецию инсулина и ИФР-1. В свою очередь ИФР-1 стимулирует пролиферацию адипоцитов, которые под воздействием экзогенных факторов гипертрофируются, что приводит к реализации развития ожирения в более старшем детском и подростковом возрасте, а именно, его гиперпластически-гипертрофического варианта, являющегося морфологической основой висцеро-абдоминального ожирения и метаболического синдрома (МС) [3].

Цель работы: провести сравнительный анализ параметров ФР и клинικο-метаболического статуса у подростков с ожирением, рожденных с массой тела более 4000 г и средне-нормальной МТ (в пределах 3100–3600 г).

Материалы и методы исследования. Проведен анализ особенностей антропометрического и метаболического статусов 125 детей (72 мальчика, 53 девочки) с ожирением (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2 \geq 95$ -й перцентили для пола и возраста) в возрасте 12–16 лет

(средний возраст – $14,3 \pm 1,9$ лет). Критерии исключения: срок гестации при рождении менее 37 недель, симптоматическая АГ и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, вторичные формы ожирения. Все обследованные разделены на 2 группы в зависимости от величины МТ при рождении: одну группу составили 29 пациентов с МТ при рождении более 4000 г (19 мальчиков – подгруппа 3, 10 девочек – подгруппа 5); вторую группу – 96 человек с МТ при рождении 3200–3600 г (53 мальчика – подгруппа 5, 43 девочки – подгруппа 6). В контрольную группу вошли 41 условно-здоровый подросток с ИМТ в пределах 5–84-й перцентили для пола и возраста и со средней МТ при рождении (3200–3600 г). Дети контрольной группы также были разделены по половому признаку: 15 мальчиков – подгруппа 1, 26 девочек – подгруппа 2. Протокол обследования включал учет роста и МТ, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), расчет индекса МТ (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) и индекса отношения ОТ/ОБ, измерение артериального давления (АД) методом Короткова. Оценка ИМТ проводилась с использованием ИМТ-перцентильных кривых и таблиц для данного возраста и пола. Висцероабдоминальное ожирение диагностировали согласно рекомендациям Международной диабетологической федерации (IDF, 2007) при $\text{ОТ} > 90$ -го процентиля для данного возраста и пола [3, 4]. Уровень АД оценивали согласно рекомендациям Комитета экспертов ВНОК [5]. Уровни артериального давления сопоставляли с возрастными критериями; повышенными считали цифры, превышающими при трехкратном измерении 97-ю перцентиль для пола и возраста.

Выбор подросткового возраста обусловлен тем, что в педиатрической практике в этот критический период перестройки организма достоверно чаще дебютируют ранее клинически скрытые заболевания (или пограничные состояния). Терапевтическое вмешательство именно в этом возрасте, еще на донозологическом этапе или в начальный обратимый период болезни позволяет предотвратить ее трансформацию в нозологическую форму со значительными морфологическими нарушениями.

Полученные данные обработаны общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики с применением программ Microsoft Excel, Statistica 10.0.

Результаты исследования и обсуждение. Клиническая характеристика детей пубертатного возраста с учетом пола представлена в таблицах 1 и 2. Пациенты групп наблюдения были сопоставимы по возрасту и росту. Однако достоверно отличались по массе тела, ИМТ, ОТ и ОБ от детей контрольной группы. Значимых различий по массе тела и ИМТ среди подростков разной половой принадлежности с учетом массы тела при рождении не было (таблицы 1 и 2). Мальчики подростки имели достоверно более высокие значения как систолического, так и диастолического артериального давления (ДАД) по сравнению мальчиками контрольной группы. У девочек подростков значимо отличался уровень систолического АД. У мальчиков 3-й подгруппы отмечалась тенденция ($p=0,0676$) к повышению соотношения ОТ/ОБ, данный показатель составил $0,92 \pm 0,07$ против $0,90 \pm 0,05$ у пациентов 5-й подгруппы. При внутригрупповом анализе установлено, коэффициент ОТ/ОБ, превышающий 0,9, что свидетельствует о висцеро-абдоминальном ожирении у мальчиков, документирован у 13 (68,4 %) подростков 3-й подгруппы, что достоверно превышало частоту у подростков-мальчиков 5-й подгруппы (20 (37,7 %), $\chi^2=5,3$; $p<0,05$). Внутригрупповой анализ у пациентов женского пола продемонстрировал коэффициент ОТ/ОБ, превышающий 0,85, что свидетельствует о висцеро-абдоминальном ожирении у девочек, отмечался у 5 (50,0 %) подростков 4-й подгруппы, что не имело различий с частотой у подростков-девочек 6-й подгруппы (17 (39,5 %); $p>0,05$).

Таблица 1 – Клиническая характеристика подростков-мальчиков обследованных групп

Показатель	Подгруппа 1 (контроль)	Подгруппа 3 (О+крМТ)	Подгруппа 5 (О+нормМ)	P ₁₋₃	P ₁₋₅	P ₃₋₅
Возраст, лет	15,09±2,02	14,22±2,33	14,66±1,85	0,3667	0,5781	0,5404
Масса тела, кг	56,02±9,64	97,43±21,26	92,09±21,30	<0,0001	<0,0001	0,4750
Масса тела при рождении, кг	3,375±0,219	4,185±0,182	3,400±0,204	<0,0001	0,8346	<0,0001
Рост, см	171,77±11,07	172,99±12,62	170,66±9,98	0,6590	1,0000	0,7065
ИМТ, кг/м ²	18,85±1,46	32,34±3,28	31,07±4,81	<0,0001	<0,0001	0,1686
ОТ, см	69,51±4,20	102,41±11,51	97,26±13,23	<0,0001	<0,0001	0,1515
ОБ, см	86,62±5,39	110,37±9,54	108,28±12,20	<0,0001	<0,0001	0,6392
ОТ / ОБ	0,80±0,03	0,92±0,07	0,90±0,05	<0,0001	<0,0001	0,0676
САД, мм рт ст	108,08±11,77	126,05±14,58	127,08±14,82	0,0034	0,0002	0,7446
ДАД, мм рт ст	65,83±8,45	78,37±7,60	76,66±9,92	0,0015	0,0024	0,7015

Примечание – О – ожирение, крМТ – крупная масса тела при рождении, нормМТ – нормальная масса тела при рождении.

Таблица 2 – Клиническая характеристика подростков-девочек обследованных групп

Показатель	Подгруппа 2 (контроль)	Подгруппа 4 (О+крМТ)	Подгруппа 6 (О+нормМ)	P ₂₋₄	P ₂₋₆	P ₄₋₆
Возраст, лет	14,44±2,14	13,16±2,59	13,36±2,38	0,1870	0,0636	0,8634
Масса тела, кг	50,80±6,91	75,87±17,24	78,36±17,55	0,0003	<0,0001	0,4831
Масса тела при рождении, кг	3,256±0,175	4,237±0,290	3,323±0,163	<0,0001	0,4792	<0,0001
Рост, см	161,58±6,90	161,92±12,06	159,55±14,85	0,7354	0,8996	0,8516
ИМТ, кг/м ²	19,41±2,01	28,62±3,09	29,61±4,92	0,0002	<0,0001	0,6554
ОТ, см	64,92±4,94	88,50±5,89	88,02±8,14	0,0002	<0,0001	0,8962
ОБ, см	86,44±6,73	104,67±11,81	106,38±11,18	0,0006	<0,0001	0,5796
ОТ / ОБ	0,75±0,07	0,85±0,08	0,83±0,07	0,0036	<0,0001	0,5001
САД, мм рт ст	107,79±9,14	118,00±9,37	116,07±13,85	0,0312	0,0043	1,0000
ДАД, мм рт ст	69,96±6,64	70,00±8,02	72,14±8,96	0,1573	0,15513	0,6002

Примечание – О – ожирение, крМТ – крупная масса тела при рождении, нормМТ – нормальная масса тела при рождении.

Данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют, что пациенты мужского пола с крупной массой тела при рождении по сравнению с подростками с ожирением и нормальной МТ при рождении имеют отцов с достоверно более высоким индексом массы тела (31,77±4,13 кг/м² и 28,52±3,14 кг/м², p=0,0081). Подгруппы подростков с массой тела при рождении более 4000 г имели наибольшие темпы весовых прибавок в первые месяцы жизни, их средние показатели МТ в возрасте 1 года жизни были достоверно выше не зависимо от гендерной принадлежности (таблицы 3–4).

Таблица 3 – Средние величины показателей ФР, анамнестических характеристик и метаболических параметров пациентов мужского пола с учетом МТ при рождении

Показатель	Подгруппа 3 (О+крМТ)	Подгруппа 5 (О+нормМ)	P ₃₋₅
Масса тела при рождении, грамм	4185,26±182,40	3399,91±203,59	<0,0001
Длина тела при рождении, см	54,74±1,49	51,98±1,35	<0,0001
Масса тела в 1 год жизни, кг	11,73±1,02	11,19±1,52	0,0012
ИМТ матери, кг/м ²	27,40±3,27	27,82±4,18	0,7555
ИМТ отца, кг/м ²	31,77±4,13	28,52±3,14	0,0081

Показатель	Подгруппа 3 (О+крМТ)	Подгруппа 5 (О+нормМ)	P ₃₋₅
ЛПОНП, ммоль/л	0,58±0,34	0,57±0,39	0,8555
ЛПНП, ммоль/л	3,10±1,30	3,00±1,15	0,3525
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,54	1,19±0,29	0,7872
Коэффициент атерогенности, Ед	2,97±1,37	3,01±0,92	0,0625
Глюкоза, ммоль/л	4,76±0,35	4,67±0,57	0,3454

Примечание – О – ожирение, крМТ – крупная масса тела при рождении, нормМТ – нормальная масса тела при рождении.

Анализ данных таблицы 4 показал, что средние величины метаболических параметров пациентов женского пола с алиментарным ожирением с учетом массы тела при рождении достоверно не отличались.

Таблица 4 – Средние величины показателей ФР, анамнестических характеристик и метаболических параметров пациентов женского пола с учетом МТ при рождении

Показатель	Подгруппа 4 (О+крМТ)	Подгруппа 6 (О+нормМ)	P ₄₋₆
Масса тела при рождении, грамм	4237,14±290,10	3323,42±162,89	<0,0001
Длина тела при рождении, см	55,57±2,23	51,34±1,24	0,0001
Масса тела в 1 год жизни, кг	11,70±1,24	10,71±1,03	0,0361
ИМТ матери, кг/м ²	29,25±4,02	29,79±4,64	0,8859
ИМТ отца, кг/м ²	28,50±3,69	28,05±3,63	0,6439
ЛПОНП, ммоль/л	0,57±0,17	0,50±0,27	0,4552
ЛПНП, ммоль/л	3,14±0,47	2,58±1,10	0,3911
ЛПВП, ммоль/л	1,36±0,31	1,30±0,35	0,2180
Коэффициент атерогенности, Ед	2,82±0,72	2,70±1,22	0,5379
Глюкоза, ммоль/л	4,48±0,36	4,67±0,35	0,2377

Примечание – О – ожирение, крМТ – крупная масса тела при рождении, нормМТ – нормальная масса тела при рождении.

Анализ результатов, полученных в ходе исследования, продемонстрировал, что для подростков 3-й подгруппы (рожденных с МТ более 4000 г) в сравнении с группой контроля характерны достоверно более высокие уровни АСТ (32,63±13,89 ЕД/л и 28,25±1,77 ЕД/л соответственно, p=0,0267) (таблица 5).

Таблица 5 – Средние показатели биохимического анализа крови пациентов мужского пола с учетом массы тела при рождении

Показатель	Подгруппа 1 (контроль)	Подгруппа 3 (О+крМТ)	Подгруппа 5 (О+нормМ)	P ₁₋₃	P ₁₋₅	P ₃₋₅
МК, мкмоль/л	321,30±57,28	354,27±80,09	352,55±73,22	0,4188	0,4577	0,7405
АЛТ, ЕД/л	12,20±0,28	35,71±22,62	32,01±19,52	0,4884	0,0172	0,7210
АСТ, ЕД/л	28,25±1,77	32,63±13,89	31,01±8,39	0,0267	0,6144	0,8864
ОХ, ммоль/л	3,82±0,30	4,41±0,78	4,38±0,76	0,8106	0,2249	0,9211
ТГ, ммоль/л	0,47±0,05	1,25±0,67	1,23±0,79	0,3689	0,0604	0,7652

Примечание – О – ожирение, крМТ – крупная масса тела при рождении, нормМТ – нормальная масса тела при рождении.

Для обследованных пациенток с алиментарным ожирением, рожденных с различной МТ, в сравнении с детьми контрольной группы, в пубертате характерны достоверно более высокие уровни триглицеридов (ТГ) (4-я подгруппа – $1,27 \pm 0,36$ ммоль/л, 6-я подгруппа – $1,07 \pm 0,51$ ммоль/л, контроль – $0,45 \pm 0,01$ ммоль/л). Анализ данных таблицы 6 продемонстрировал, что среднее содержание ТГ у девочек-подростков с крупной МТ при рождении значимо ($p=0,0492$) превышал аналогичный показатель группы сравнения (с нормальной массой тела при рождении).

Таблица 6 – Средние показатели биохимического анализа крови пациентов женского пола с учетом массы тела при рождении

Показатель	Подгруппа 2 (контроль)	Подгруппа 4 (О+крМТ)	Подгруппа 6 (О+нормМ)	P ₂₋₄	P ₂₋₆	P ₄₋₆
МК, мкмоль/л	$245,40 \pm 20,5$	$290,52 \pm 58,34$	$303,07 \pm 59,25$	0,2416	0,1753	0,2379
АЛТ, ЕД/л	$11,40 \pm 9,05$	$28,29 \pm 8,16$	$24,13 \pm 13,41$	0,6171	0,5641	0,0022
АСТ, ЕД/л	$23,25 \pm 7,14$	$29,86 \pm 4,56$	$26,88 \pm 9,01$	0,1074	0,8626	0,1974
ОХ, ммоль/л	$4,64 \pm 0,79$	$4,75 \pm 0,61$	$4,44 \pm 0,77$	0,3055	0,1043	0,6937
ТГ, ммоль/л	$0,45 \pm 0,09$	$1,27 \pm 0,36$	$1,07 \pm 0,51$	0,0184	0,0129	0,0492

Примечание – О – ожирение, крМТ – крупная масса тела при рождении, нормМТ – нормальная масса тела при рождении.

Выводы.

1. При анализе влияния массы тела при рождении у пациентов пубертатного возраста с ожирением выявлены особенности ФР и метаболического статуса.

2. Подгруппы подростков с массой тела при рождении более 4000 г имели наибольшие темпы весовых прибавок в первые месяцы жизни, их средние показатели МТ в возрасте 1 года жизни были достоверно выше не зависимо от гендерной принадлежности.

3. Висцеро-абдоминальный тип ожирения достоверно чаще встречался у мальчиков-подростков с пренатальной паратрофией по сравнению с пациентами, рожденными с нормальной массой тела (68,4 % против 37,7 %, $\chi^2=5,3$; $p<0,05$).

4. Для пациенток с алиментарным ожирением, рожденных с крупной МТ, в сравнении с детьми групп сравнения и контроля, были характерны более высокие уровни триглицеридов.

5. Установленные особенности антропометрических и биохимических показателей сыворотки крови у детей пубертатного периода с ожирением, имевших крупную массу тела при рождении, обосновывают целесообразность динамического наблюдения за данной категорией детей с раннего возраста с целью своевременной диагностики формирования метаболических нарушений и сопряженных с ними изменений здоровья.

Литература

1. Солнцева, А.В. Ожирение у детей: монография / А.В. Солнцева. – Минск: ГУ РНМБ, 2013. – 272 с.
2. Nutrition and Growth: Yearbook 2016 / eds. B. Koletzko, R. Shamir, D. Turck, M. Phillip. – Basel: Karger Medical and Scientific Publishers, 2016. – Vol. 114. – 152 p.
3. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report / P. Zimmet, G. Alberti, F. Kaufman et al. // Ped. Diabetes. – 2007. – Vol. 8. – P. 299–306.
4. Васюкова, О.В. Проект международного консенсуса по ожирению у детей // Эндокринологический вестн. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 8–9.
5. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2009. – 32 с.

INFLUENCE OF BODY MASS AT BIRTH TO ANTHROPOMETRIC PARAMETERS AND INDICATORS OF THE METABOLIC STATUS OF ADOLESCENT CHILDREN

Sukalo A.V., Prilutskaya V.A., Zhidko L.B., Salikh E.P., Ramizovskaya A.A.

*Belarusian State Medical University
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The influence of body weight (BW) at birth on the anthropometric parameters and the metabolic status of adolescent children with regard to gender was analyzed. Visceral-abdominal type of obesity was significantly more frequent in adolescent boys with prenatal paratrophy compared with patients born with normal BW. For patients with alimentary obesity, born with a large BW, higher triglyceride levels are characteristic. The established features of anthropometric and biochemical parameters of blood serum in obese children with obesity who had a large body weight at birth justify the expediency of dynamic monitoring of this category of children from an early age in order to timely diagnose the formation of metabolic disorders and associated health changes.

Key words: children, adolescence, body weight at birth, physical development, metabolic status.

Поступила 16.07.2018

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ И ПОЛИМОРФИЗМ RS1130866 ГЕНА SFTPB У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ С СИНДРОМОМ ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Сухарева А.П.^{1,2}, Шишко Г.А.¹, Михаленко Е.П.³, Малышева О.М.³,
Артюшевская М.В.¹, Аджиева В.Ф.³, Адасько В.И.², Сержан Т.А.²,
Кильчевский А.В.³

¹ГУО «Белорусская академия последипломного образования»

г. Минск, Республика Беларусь

²УЗ «Клинический родильный дом Минской области»

г. Минск, Республика Беларусь

³Институт генетики и цитологии НАН Беларуси

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проанализирована частота встречаемости полиморфных вариантов rs1130866 в 4 экзоне гена SFTPB среди доношенных и недоношенных новорождённых. Изучена взаимосвязь тяжести течения синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорождённых в сроке гестации 28–32 недели и полиморфных вариантов rs1130866 в экзоне 4 гена SFTPB. Показана взаимосвязь длительности кислородотерапии у недоношенных новорождённых в сроке гестации 28–32 недели с полиморфным вариантом 1580 C/C rs1130866 гена SFTPB.

Ключевые слова: новорожденные, синдром дыхательных расстройств, ген, сурфактант.

Введение. Ведущее место в структуре патологии дыхательной системы у недоношенных новорождённых занимает синдром дыхательных расстройств. Современная концепция этиопатогенеза синдрома дыхательных расстройств включает в себя общие положения о многофакторности и полигенности этой патологии, а также о сложном характере взаимодействия как генетических, так и внешнесредовых факторов развития заболевания [1, 2]. Наследуемые полиморфные изменения генов играют решающую роль в определении уникального биохимического профиля каждого человека, в оценке

его наследственной предрасположенности к различным мультифакторным заболеваниям. Выявление ассоциаций полиморфных вариантов генов с определенным заболеванием позволяет не только уточнить патогенез, но и разработать методы первичной профилактики, ранней диагностики и оптимальные подходы ее лечения с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Особое место в таких исследованиях принадлежит изучению полиморфизма генов, вовлеченных в развитие дыхательных нарушений у детей [2, 3].

Синдром дыхательных расстройств характеризуется дыхательной недостаточностью, обусловленной первичным дефицитом синтеза сурфактанта и/или качественным дефектом его протеинов. Сурфактант продуцируется альвеолоцитами II типа и представляет собой липопротеиновый комплекс, состоящий из фосфолипидов и протеинов А, В, С, D (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D)[2]. Из всех сурфактантных протеинов SP-B является важнейшим для обеспечения функции дыхания. Сурфактантный протеин В представляет собой небольшой гидрофобный белок, состоящий из 79 аминокислот и образующий около 2 % массы сурфактанта. Именно сурфактантный протеин В играет основную роль в сборке сурфактантного комплекса. Многочисленные исследования патологических эффектов, обусловленных отсутствием SP-B или снижением его продукции, продемонстрировали абсолютную физиологическую необходимость этого белка для нормальной функции легкого [3].

SP-B кодируется одним геном SFTPB, который охватывает 10000 пар оснований на 2-й хромосоме человека. [4, 5]. Недостаточность сурфактанта у новорождённых, обусловленная наличием мутаций или полиморфных вариантов гена SFTPB, влияет на тяжесть течения синдрома дыхательных расстройств, а также на трансформацию синдрома дыхательных расстройств в бронхолёгочную дисплазию [6, 7, 8]. В настоящее время, в связи с различными патологиями респираторной системы, широко изучается полиморфизм rs1130866 в экзоне 4 гена SFTPB. Предполагается, что оценка генетической предрасположенности к развитию дыхательных расстройств, будет способствовать индивидуализации терапии и прогнозированию исходов патологического процесса.

Цель работы: изучить взаимосвязь тяжести течения синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорождённых в сроке гестации 28–32 недели и полиморфизма rs1130866 в экзоне 4 гена SFTPB.

Материалы и методы исследования. Объект исследования: 213 новорождённых, родившихся в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». Из них 59 недоношенных новорождённых составили основную группу. У новорождённых этой группы был диагностирован синдром дыхательных расстройств тяжёлой степени в раннем неонатальном периоде. При осмотре отмечались одышка (частота дыхания более 60 дыханий в минуту), цианотичность кожных покровов, западение грудной клетки на вдохе, раздувание крыльев носа. Аускультативно определялось ослабленное дыхание по всем лёгочным полям. Все дети нуждались в респираторной поддержке более суток, проведении сурфактантной терапии, оксигенотерапии после перевода на спонтанное дыхание. Средняя масса тела новорождённых данной группы при рождении была 1272 (715 – 1990) грамма, гестационный возраст 30,0 (28,0 – 32,0) недель. Структуру новорождённых по полу составили 32 (54 %) мальчика и 27 (46 %) девочек.

154 доношенных новорождённых вошли в группу контроля. У новорождённых данной группы респираторные расстройства отсутствовали. Частота дыхания находилась в пределах возрастной нормы и равнялась в состоянии покоя 40–44 дыхания в минуту. Аускультативно определялось пузрильное дыхание по всем легочным полям, побочные дыхательные шумы не выслушивались. Состояние всех детей данной группы при рождении и в последующие дни вплоть до выписки из родильного дома было удовлетворительным. Средняя масса тела новорождённых

данной группы при рождении была 3557 (2830 – 4820) грамм, гестационный возраст 39,5 (37,0 – 41,7) недель. Структуру новорождённых по полу составили 89 (58 %) мальчиков и 65 (42 %) девочек.

Из исследования исключались недоношенные новорожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, дети с наследственными и врождёнными заболеваниями.

Наличие письменного информированного согласия законного представителя ребёнка являлось обязательным условием участия в исследовании.

Биологический материал для молекулярно-генетического анализа передавался в Институт генетики и цитологии НАН Беларуси в зашифрованном виде без указания какой-либо информации, позволяющей идентифицировать личность пациента в рамках выполнения задания 17 «Разработать и внедрить метод прогнозирования исходов дыхательных расстройств у новорождённых на основании молекулярно-генетических исследований генов, ассоциированных с данной патологией» (подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии-2020» Государственной программы «Наукоемкие технологии и техника» на 2016–2020 гг.).

ДНК выделяли из образцов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Методом прямого секвенирования по Сенгеру проведено изучение полиморфизма rs1130866 в экзоне 4 гена SFTPB.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы STATISTICA 10.0, онлайн-программы SNPStats (http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats_web). Для проверки достоверности при сравнении частот генотипов и качественных признаков в группах применяли критерий соответствия (χ^2) с поправкой Йетса и точный критерий Фишера, проводился расчёт отношения шансов (ОШ) и его 95 %-й доверительный интервал (95 % ДИ). Для анализа количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни (U). Диагностический порог (cut-off point) анализируемых факторов определён с применением ROC-анализа.

Результаты исследования и обсуждение. Нами была проанализирована частота встречаемости полиморфных вариантов rs1130866 гена SFTPB в основной группе и в группе контроля. Установлено, что полиморфный вариант 1580C/C в экзоне 4 гена SFTPB встречается с одинаковой частотой как в основной группе, так и в группе контроля (17,7 и 15 % соответственно).

Одним из критериев тяжести течения синдрома дыхательных расстройств является длительность кислородозависимости. Распределение полиморфных вариантов rs1130866 в экзоне 4 гена SFTPB в группе с длительностью кислородотерапии 20 суток и более было следующим: генотип T/T – 4 пациента (14,3 %), C/T – 15 пациентов (53,6 %) и C/C – 9 пациентов (32,1 %). В группе с длительностью кислородотерапии менее 20 суток распределение полиморфных вариантов rs1130866 в экзоне 4 гена SFTPB было следующим: T/T – 13 пациента (44,8 %), C/T – 15 пациентов (51,7 %) и C/C – 1 пациент (3,5 %). При изучении полиморфных вариантов rs1130866 в экзоне 4 гена SFTPB в группе недоношенных новорождённых с тяжёлым течением синдрома дыхательных расстройств выявлено, что полиморфный вариант 1580C/C rs1130866 достоверно чаще встречался у детей с длительностью кислородотерапии 20 суток и более ($p=0,0021$). Данный пороговый уровень длительности кислородотерапии был определён на основании ROC-анализа.

Длительность кислородотерапии зависит от многих факторов. В нашем исследовании мы провели сравнительный анализ перинатальных факторов, срока гестации и антропометрических данных (массы тела) недоношенных новорождённых основной группы. Для этого в зависимости от длительности кислородотерапии дети были разделены на две группы. В группу недоношенных новорождённых с длительностью кислородотерапии 20 суток и более вошли 28 детей (группа 1). Группу недоношенных новорождённых с длительностью кислородотерапии менее 20 суток составил 31 ребёнок (группа 2).

При сравнительном анализе срока гестации и антропометрических данных (массы тела) недоношенных новорождённых группы 1 и группы 2 не было выявлено статистически значимой разницы (таблица 1).

Таблица 1 – Анализ гестационного возраста и массы тела недоношенных новорождённых группы 1 и группы 2, Ме (P₂₅–P₇₅)

Показатель	Группа 1 (n 28)	Группа 2 (n 31)	p
Гестационный возраст, недель	29,5 (202–220)	30,0 (202–218)	0,69
Масса тела при рождении, грамм	1205,0 (990,0–1490,0)	1322,0 (1110,0–1490,0)	0,27

Примечание – Уровень значимости рассчитывался по непараметрическому критерию Манна-Уитни.

Была проанализирована частота встречаемости следующих перинатальных факторов: хронических заболеваний органов дыхания у матери, хронического пиелонефрита, артериальной гипертензии, хронической фетоплацентарной недостаточности, угрозы преждевременных родов, кольпита, уреа/микоплазмоза, гестоза, задержки внутриутробного развития плода, проведение антенатальной профилактики синдрома дыхательных расстройств, частота встречаемости врождённой пневмонии. Анализ полученных данных не выявил статистически значимой разницы между группами 1 и 2 (таблица 2).

Таблица 2 – Анализ перинатальных факторов у недоношенных новорождённых группы 1 и группы 2

Показатель	Группа 1	Группа 2	χ^2	p
Хронические заболевания органов дыхания у матери	1 (3,6 %)	2 (6,5 %)	0,00	0,95
Хронический пиелонефрит	7 (27 %)	4 (19 %)	0,09	0,77
Артериальная гипертензия	4 (14,8 %)	3 (12,0 %)	0,01	0,91
Гестоз	5 (17,9 %)	6 (19,4 %)	0,04	0,85
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	9 (33,3 %)	12 (46,2 %)	0,45	0,50
Угроза преждевременных родов	10 (41,7 %)	11 (37,9 %)	0,46	0,45
Кольпит	9 (37,5 %)	7 (24,1 %)	0,07	0,79
Уреа/микоплазмоз	5 (20,8 %)	1 (5,3 %)	1,04	0,31
Отслойка плаценты	3 (10,7 %)	3 (9,1 %)	0,09	0,76
Преждевременное излитие околоплодных вод	5 (9,8 %)	7 (13,7 %)	0,06	0,8
Задержка внутриутробного развития плода	7 (12,1 %)	8 (13,8 %)	0,02	0,88
Антенатальная профилактика синдрома дыхательных расстройств	9 (39,1 %)	12 (48,0 %)	0,11	0,74
Врождённая пневмония	10 (41,6 %)	7 (24,1 %)	1,13	0,29

Выводы. Сравнительный анализ перинатальных факторов, которые могут оказывать влияние на тяжесть течения синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных в сроке гестации 28–32, существенных различий не выявил.

Показана взаимосвязь длительности кислородотерапии у недоношенных новорожденных в сроке гестации 28–32 недели с полиморфным вариантом 1580 C/Crs1130866 в 4 экзоне гена SFTPВ.

Литература

1. Хамидуллина, Л.И. Генетические маркеры предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных / Л.И. Хамидуллина [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т.4, № 5. – С. 26–30.
2. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учебн. пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – Т. 1. – 4-е изд., испр. и доп. – 608 с.
3. Hallman M. Genetic risk factors associated with respiratory distress syndrome [Электронный ресурс] / M. Hallman – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4030116/> – Дата доступа: 02.07.2018.
4. Овсянников Д.Ю. Врожденный дефицит белков сурфактанта [Электронный ресурс] / Д.Ю. Овсянников, М.А. Беляшова, А.А. Крушельцкий – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyu-defitsit-belkov-surfaktanta> – Дата доступа: 02.07.2018.
5. I Hall. Candidate gene studies in respiratory disease: avoiding the pitfalls //Thorax. – 2002 – Vol. 57 (5) – P. 377–378.
6. Данилко, К.В. Роль генов белков сурфактанта, цитокиновой сети и ренин–ангиотензивной системы в формировании дыхательных расстройств у новорожденных: автореф. дис...канд. мед. наук / Данилко К.В. – Уфа, 2007. – 24 с.
7. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии / М.А. Беляшова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3. С. 50–68.
8. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / А.А. Баранов [и др.]; под ред. А.А. Баранова. – М.: ПедиатрЪ, 2013: 176с.

OXYGEN THERAPY AND POLYMORPHISM RS1130866 OF THE SFTPВ GENES IN PRETERM NEWBORNS WITH SYNDROME OF RESPIRATORY DISORDERS

A. Sukharava^{1,2}, G. Shishko¹, E. Mikhalenka³, O. Malysheva³, M. Artsiusheuskaya¹,
V. Adzhieva³, V. Adasko², T. Serzhan², A. Kilchevsky³

¹ *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education
Minsk, Republic of Belarus*

² *"Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region"
Minsk, Republic of Belarus*

³ *Institute of Genetics and Cytology of National Academy of Sciences of Belarus
Minsk, Republic of Belarus.*

Summary. The frequency of occurrence of polymorphic variants of the rs1130866 in exon 4 of the SFTPВ gene among term and premature neonates was analyzed. The relationship between the severity of the course of respiratory distress syndrome in premature infants at the gestation period of 28–32 weeks and the polymorphic variants rs1130866 in exon 4 of the SFTPВ gene was studied. The relationship between the duration of oxygen therapy in premature infants at the gestation period of 28–32 weeks with polymorphic variant 1580 C/Crs1130866 of the SFTPВ gene was shown.

Key words: syndrome of respiratory disorders, gene, surfactant.

Поступила 17.07.2018

ВЕРОЯТНОСТЬ И РИСКИ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНОГО СУДОРОЖНОГО ПРИСТУПА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Шалькевич Л.В.^{1,2}, Жевнеронок И.В.¹

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

г. Минск, Республика Беларусь

²ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье приводятся результаты собственного исследования 556 детей в возрасте от рождения до 18 лет с реализованным первым припадком и последующим проспективным исследованием для установления вероятности и рисков развития эпилепсии у детей в течение двух лет после первого приступа. В ходе работы установлено, что возраст ребенка на момент развития первого приступа влияет на вероятность и риски развития второго приступа, что позволяет прогнозировать рецидив и определяет ряд профилактических, контрольно-диагностических мероприятий по тактике ведения детей с однократным припадком.

Ключевые слова: эпилепсия, дети, однократный приступ, риск, вероятность.

Введение. Согласно определения Международной противосудорожной Лиги, диагноз «эпилепсия» может быть выставлен в случае развития не менее двух неспровоцированных приступов с интервалом времени более чем 24 часа или одного неспровоцированного или рефлекторного приступа с вероятностью рецидива близкому к общему риску повтора (порядка 60 %) после двух неспровоцированных приступов, развившихся на протяжении 10 лет [1]. В настоящее время одним из приоритетных направлений исследования эпилепсии (Э) является изучение её клинических особенностей в дебюте заболевания, что определяет направление поиска исследования на этапе развития первого приступа (ПП) и последующих. В ряде случаев приступ остается единичным на протяжении всей жизни, и определяется как однократный (ОП), в то время как повторный свидетельствует о развитии болезни, требующей проведения определенных терапевтических и социальных мероприятий. По данным литературы, манифестация заболевания в 70 % случаев приходится на детский возраст [2], что определяет значимость постановки диагноза Э у детей. На момент развития ПП необходимо учитывать множество факторов, свидетельствующих о том, что приступ может повториться, поскольку гипердиагностика может привести к необоснованным медико-социальным последствиям, ограничивающих жизнедеятельность не только в детстве, но и во взрослом периоде.

Все впервые возникшие припадки можно разделить на спровоцированные (острые симптоматические) и неспровоцированные. Риск рецидива спровоцированных припадков составляет 3–10 %, в то время как для неспровоцированных, этот показатель находится в диапазоне 23–71 % [3, 4]. Возможность повторения приступа у детей определяет необходимость поиска факторов, объективно влияющих на вероятность рецидива и сроки развития второго приступа. Ранее было установлено, что факторами риска повторения однократных неспровоцированных нефебрильных приступов у детей являются: развитие приступа в возрасте первых шести месяцев жизни; приступ в виде миоклонии, абсанса или сложно-парциального пароксизма; наличие в неврологическом статусе симптомов органического поражения или задержки психоречевого и моторного развития; наследственная отягощенность по Э у родственников 1-й степени родства [5].

В ряде немногочисленных опубликованных работ указываются противоречивые результаты, по одним данным, возраст не влияет на повышение риска рецидива судорог, по другим – указывается незначительное влияние [6, 7]. Результаты исследования W. Hauser продемонстрировали максимальную подверженность эпилепсии у детей до 1 года [8], что указывает на возможность влияния возраста ребенка на развитие

заболевания. В литературных источниках приводятся данные о вероятности развития второго припадка в течение первых 2-х лет – 80–90 % [9, 4]. Однако представленные результаты получены при исследовании общих разновозрастных когорт, включающих не только детей, но и взрослых пациентов, что не может объективно отражать картину в педиатрической популяции. Кроме того, в исследованиях не оценивалось влияние возраста детей (с позиций анатомо-физиологических особенностей ЦНС) на показатели вероятности повторного приступа и риски его развития.

Головной мозг (ГМ) как многоуровневая структура созревает неравномерно в ходе индивидуального развития. В развитии коры ГМ выделяются два важных направления – рост и дифференцировка её нервных элементов. Наиболее интенсивный рост слоев коры происходит на первом году жизни, постепенно замедляясь и прекращаясь в разные сроки: к 3 годам в проекционных, к 7 годам – в ассоциативных областях [10]. Наибольшая чувствительность головного мозга к воздействию внешней среды приходится на первое полугодие жизни ребенка, поэтому он рассматривается как сенситивный и критический период онтогенеза. Одними из особенностей этого периода являются активный синаптогенез, организация элементов структур зрительной коры, синхронизация и ритмизация биопотенциалов, развитие ассоциативных областей коры больших полушарий, преимущественно заднеассоциативных (височно-теменно-затылочная область), нейроны которой активируются при раздражении различных сенсорных модальностей при наибольшем вкладе зрительной стимуляции [10]. Нарушения в раннем возрасте проекционных корковых зон приводит к нарушению организации областей более высокого уровня (вторичные проекционные и ассоциативные отделы), при этом позже созревающие структуры не просто надстраиваются над существующими, а влияют на их дальнейшее развитие. Дифференцировка вставочных нейронов, начавшаяся в первые месяцы жизни, продолжается и наиболее интенсивно происходит в первые 3–6 лет, а окончательная типизация в переднеассоциативных областях коры отмечается к 14-летнему возрасту [10]. Возрастные преобразования в организации коры больших полушарий ГМ происходят от рождения до 20 лет, что может определять особенности Э в дебюте заболевания, формирующиеся с учетом вклада анатомо-физиологических процессов в ЦНС ребенка на момент реализации ПП. Изучение взаимосвязи возраста ребенка и рецидива приступа после однократного определило направление нашего исследования.

Цель работы: оценить вероятность и риски развития повторного приступа после однократного в педиатрической популяции.

Материалы и методы исследования. Согласно дизайну исследования, дети после ПП (n=556) наблюдались в течении двух лет, по прошествии которых выполнена категоризация по диагнозу Э (n=447) или ОП (n=109) – в случаях отсутствия повторного приступа за данный период. Проведено исследование по оценке вероятности и рисков развития второго приступа у всех наблюдаемых детей когорты (n=556), а для анализа влияния возможных анатомо-физиологических особенностей – в разных группах, сформированных с учетом возраста при первом/однократном приступе: до 1 года (n=202); 1–3 года (n=134), 4–5 лет (n=45); 6–13 лет (n=133); 14–17 лет (n=42).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием системы R, которая была разработана на статистическом факультете Оклендского университета, доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений.

Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Распределение количественных данных проверяли на соответствие распределению Гаусса, при значительных отклонениях делалась попытка нормализовать данные, применяя различные обратимые преобразования: логарифмирование, вычисление обратных преобразование Бокса-Кокса. Изучалось распределение полученных

значений и принималось решение о последующем использовании параметрических или непараметрических методов анализа. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, при соответствии преобразованного распределения нормальному, данные, после соответствующего обратного преобразования, представлялись в виде среднего арифметического значения и доверительных интервалов. В противном случае данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (Q25, Q75, Q0, Q100). Качественные параметры представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. При сравнении значений количественных показателей в двух группах, имеющих Гауссово распределение, использовался двусторонний тест Стьюдента. При сравнении количественных показателей в трех группах и более использовался дисперсионный анализ. Для определения различий между группами использовали post hoc анализ Тьюки. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2 , применяли двусторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2×2 , применяли тест Кохрейна-Мантеля-Ханцеля.

При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, в двух группах использовался двусторонний тест Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывалось наличие или отсутствие повторяющихся значений. Для сравнения трех групп и более использовался тест Крускала-Уоллиса с последующим post hoc анализом.

Сравнение показателей в группах выполняли с использованием лог-рангового теста. Сравнение проводилось как по группам, так и стратифицированное по заданным параметрам. Значимость влияния отдельных факторов риска оценивалась по методу Вальда.

При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли $p=0.05$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Результаты исследования и обсуждение. Установлено, что вероятность повторения приступа через один год после реализации ОП/ПП составляет – 0,799 (95 % ДИ [0,762; 0,829]) и после полутора лет сохраняется на одном уровне до окончания срока наблюдения по ОП (два года) – 0,804 (95 % ДИ [0,768; 0,834]). Анализ данных выявил максимальный рост вероятности рецидива в первые 3 месяца после ОП/ПП – 0,700 (95 % ДИ [0,659; 0,735]).

Для исследования возможного влияния возраста ребенка на вероятность развития повторного приступа сформирована нулевая гипотеза H_0 – поведение вероятности во времени во всех возрастных группах одинаковое (или в рамках погрешности). Проведена оценка вероятности второго приступа в разных группах, сформированных с учетом возраста пациентов при первом/однократном приступе. Установлено, что вероятность развития второго приступа в возрастных группах значимо отличается ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,001$), максимальная вероятность рецидива имеет место у детей в группе до 1 года: через 1 месяц после ОП/ПП – 0,856 (95 % ДИ [0,799; 0,897]), а через 3 месяца достигает значения 0,916 (95 % ДИ [0,867; 0,947]). В тоже время у пациентов 14–17 лет вероятность минимальна: через 30 дней после эпизода она составляет 0,262 (95 % ДИ [0,116; 0,38]). При сравнении показателей во всех сравниваемых группах установлено, что чем младше возраст ребенка при развитии первого/однократного приступа, тем выше вероятность повторного приступа, что указывает на значение возрастных аспектов ЦНС в реализации приступа.

Исследование рисков развития повторного приступа у всех детей когорты ($n=556$) выявило, что они значимо меняются в течении времени и их показатели

со стандартным отклонением в срок через 1 месяц после ОП/ПП составили $-0,0222 \pm 0,0015$; через 2 месяца $-0,0104 \pm 0,0024$; а спустя 6 месяцев и год $-0,0016 \pm 0,0008$, $0,0015 \pm 0,0002$, соответственно.

Оценка рисков в возрастных группах выявила максимальные значения начальных рисков развития второго приступа у детей до 1 года $-0,0677 \pm 0,0160$, что в 4 раза больше, чем в возрасте 1–3 года ($0,0176 \pm 0,0070$), в 3,5 раза выше, чем в 4–5 лет ($0,0190 \pm 0,0119$); в 4,8 раз выше по сравнению с детьми 6–13 лет ($0,0140 \pm 0,0058$) и в 5,6 раз выше, чем в подростковом возрасте 14–17 лет ($0,0120 \pm 0,0044$), показатели значимо различаются ($p_{\text{лог-ранг}} < 0,001$).

Заключение. В настоящем исследовании проанализирован возраст ребенка на момент дебюта заболевания, как предполагаемый фактор, влияющий на развитие второго приступа. Выявлено, что максимальный риск развития Э у детей после первого эпизода приходится на возраст до года, однако с течением времени он значительно снижается, и через 1,5 года практически не отличается от риска у детей других возрастных групп. Таким образом, доказано, что чем младше возраст ребенка на момент реализации ОП/ПП, тем выше вероятность и риски повторного приступа, что подтверждает участие возрастных анатомо-физиологических особенностей ЦНС в механизмах развития Э в дебюте заболевания. Установлена унифицированная направленность действия антиэпилептической системы организма с достижением схожего уровня функционирования для детей всех возрастных групп примерно через 1,5 года после ОП.

Литература

1. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. / *Epilepsia*. – 2014. – 55(4):475–82. doi: 10.1111/epi.12550.
2. Прусаков В.Ф. Детская эпилепсия и ее лечение // *Неврологический вестник*. – 2004. – XXXVI (1–2). – С. 82–85.
3. Berg A., Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review // *Neurology*. – 1991. – Vol. 41. – P. 965–972.
4. Berg A. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure // *Epilepsia*. – 2008. – № 49 (Suppl. 1). – P. 13–18.
5. Шалькевич Л.В., Шарко Е.Е. Однократный неспровоцированный нефебрильный припадок у детей: клинические особенности и критерии рецидива // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2014. – № 3 (41). – С. 49 – 59.
6. Kalnin AJ, Fastenau PS, deGrauw TJ, Musick BS, Perkins SM, Johnson CS, et al. Magnetic resonance imaging findings in children with a first recognized seizure. *Pediatr Neurol*. 2008;39:404–14.
7. The predictive value of electroencephalography in recurrence of the first-ever unprovoked idiopathic seizure Nabil Abd Al Hakim Metwally, Mahmod Mohamad Hasan, Yaser Hamed Mostafa Al Azhar Assiut Medical Journal 2016, 14:140–145.
8. Hauser, W.A. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children // *USA. Epilepsia*. 1994. Vol. 35, suppl. 2. P. 1–6.
9. Ramos-Lizana J. et al. Recurrence Risk After First Remote Symptomatic Unprovoked Seizure / *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jan;51(1):68–73.
10. Безруких, М.М. и соавт. Возрастная физиология: (Физиология развития ребенка): Учеб. пособие для студ. высш. пед. учеб. заведений / М. М. Безруких, В. Д. Сонькин, Д. А. Фарбер. – М.: Издательский центр «Академия», 2003. – 416 с.

PROBABILITY AND RISKS OF THE DEVELOPMENT OF THE SECOND SEIZURE AFTER THE FIRST SEIZURE IN THE CHILDHOOD AGE

Shalkevich L.V.^{1,2}, Zhauniaronak I.V.¹

¹*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education
Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Epilepsy in childhood is an important medical and social problem, starting with the development of the first attack. The article presents the results of an in-house study of 556 children aged from birth to 18 years with the first seizure and subsequent prospective study to establish the probability and risk of relapse in children within two years after the first attack. In the course of the work it was established that the age of the child at the onset of epilepsy affects the likelihood and risks of developing a second attack, which makes it possible to predict a relapse and determines a number of preventive, control and diagnostic measures for the management of children with a single seizure.

The article presents the results of an in-house study of 556 children aged from birth to 18 years with the first seizure and subsequent prospective study to establish the probability and risk of epilepsy in children within two years after the first attack. During the work it was established that the age of the child at the time of the development of the first attack affects the likelihood and risks of developing a second attack, which makes it possible to predict a relapse and determines a number of preventive, control and diagnostic measures for the management of children with a single seizure.

Key words: epilepsy, children, first attack.

Поступила 17.07.2018

ОЦЕНКА ДАННЫХ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО НЕСПРОВОЦИРОВАННОГО ПРИСТУПА У ДЕТЕЙ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Шалькевич Л.В.^{1,2}, Жевнеронок И.В.¹

¹*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»*

²*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье приводятся данные собственного исследования 556 детей в возрасте от рождения до 18 лет с развившимся первым припадком и результатами выполненных исследований, широко используемых в практической деятельности при диагностике эпилепсии: рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография головного мозга, электроэнцефалографическое исследование. Проведен сравнительный анализ этих данных в группах с эпилепсией и однократным приступом после проспективного двухлетнего наблюдения и категоризации пациентов по диагнозу эпилепсия и однократный приступ.

Ключевые слова: однократный неспровоцированный приступ, эпилепсия, дети, электроэнцефалография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Введение. Большое значение в диагностике эпилепсии (Э) и её форм имеют электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ) и широко применяемые в практической деятельности методы нейровизуализации: рентгеновская компьютерная

томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющие выявить структурные изменения в головном мозге. Несмотря на современные достижения в изучении Э, на сегодняшний день вопрос о значимости этих методов обследования в прогнозе Э на этапе первого приступа (ПП) остается дискуссионным, поскольку в некоторых случаях он так и остается единичным на протяжении всей жизни и определяется как однократный (ОП), а в других случаях повторяется, что свидетельствует о развитии заболевания Э.

Однократный приступ имеет широкий диапазон риска и вероятности трансформации в Э при его повторении. В литературных источниках приводятся данные о риске рецидива неспровоцированных приступов в диапазоне 23–71 %, с вероятностью развития второго припадка в течение первых 2-х лет 80–90 % [3, 4, 5]. Однако представленные результаты получены при исследовании общих разновозрастных когорт, включающих как детей, так и взрослых пациентов, что не может объективно отражать картину в педиатрической популяции. Кроме того, на развитие повторного приступа может влиять этиология Э, среди которой преобладают симптоматические и вероятно симптоматические формы, часто сопровождающиеся различными структурными и функциональными изменениями головного мозга, выявляемые по результатам, полученным при проведении РКТ, МРТ и ЭЭГ. Считается, что обнаружение эпилептиформных нарушений на ЭЭГ является лучшим прогностическим фактором повторения судорог у детей [4, 5]. По результатам исследования А. Tavassoli с соавт. (2016) после ПП патологическая ЭЭГ была обнаружена у 54,3 % пациентов (31,4 % из них имели генерализованные эпилептиформные изменения; 15,7 % имели фокальные эпилептиформные изменения с/или без вторичной генерализации и 7,2 % имели неспецифические изменения (очаговое или генерализованное замедление) [6].

При развитии первого приступа в детском возрасте при выборе метода нейровизуализации предлагается использовать РКТ, а при определенных показаниях – МРТ (отсутствие известных факторов риска, нормальный неврологический статус, отсутствие острых причин кроме лихорадки, прогрессирующее ухудшение неврологического статуса, множественный характер судорог, возраст ребенка менее двух лет) [7, 8, 9]. В тоже время пациентам с активной эпилепсией предпочтительней выполнять МРТ (при возможности ее проведения) в связи с более высокой информативностью данного метода исследования. По результатам исследований Е. Gülser с соавторами (2017), нейровизуализация после первого припадка выявила нарушения в 24,3 % случаев, из них только 5,2 % требовали немедленного вмешательства. При фокальных приступах изменения обнаружены в 41,6 % случаях, при генерализованных – в 10 %. Среди пациентов, которым выполнили два исследования (РКТ, а потом МРТ) у 25 % выявили патологию на МРТ при отсутствии изменений на предыдущей РКТ [10]. Обнаруженные изменения и их показатели значительно отличались между идиопатической формой Э – 6,7 % и симптоматической – 82,1 %. Структура изменений была разделена по 5 классам: 1) неспецифические повреждения (перивентрикулярная лейкомаляция, корковая атрофия, арахноидальные кисты) – 8,1 %; 2) статично-дистантные повреждения (порэнцефалия, кортикальные мальформации) – 3,5 %; 3) фокальные повреждения, которые могут вызывать судороги, но не требуют экстренной терапии (фокальная корковая дисплазия, туберозный склероз, кальцинаты (глиоз) – 5,2 %; 4) подострые или хронические повреждения, не требующие экстренной терапии, но которые могут влиять на выбор тактики или прогноз (опухоль, лейкодистрофия, метаболические нарушения) – 2,3 %; 5) острое повреждение, требующее немедленной терапии (гидроцефалия, инсульт, энцефалит, отек мозга) – 5,2 % [10]. В тоже время полученные данные не позволяют прогнозировать развитие повторного приступа у детей. Высокая пластичность ЦНС в детском возрасте позволяет ребенку компенсировать нарушения, и прямая связь

с обнаруженными находками при проведении нейровизуализации делает затруднительным прогноз развития Э.

Цель работы: оценить изменения на ЭЭГ, РКТ/МРТ головного мозга у детей на этапе первого приступа (ПП) и в лонгитюдном исследовании сравнить результаты в группах с исходом ОП и Э, для выявления предикторов развития Э.

Материалы и методы исследования. В исследование включены дети (диапазон возраста с рождения до 18 лет) после ПП (n=556). Выполнено наблюдательное ретроспективно – проспективное, когортное, сравнительное исследование. После развития ПП пациенты наблюдались в течении двух лет, с последующим делением на группы: Э (n=447) и ОП (n=109) при отсутствии повторного приступа за данный период.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием системы R, которая была разработана на статистическом факультете Оклендского университета, доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений.

Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Распределение количественных данных проверяли на соответствие распределению Гаусса, при значительных отклонениях делалась попытка нормализовать данные, применяя различные обратимые преобразования: логарифмирование, вычисление обратного преобразования Бокса-Кокса. Изучалось распределение полученных значений и принималось решение о последующем использовании параметрических или непараметрических методов анализа. При соответствии распределения изучаемого количественного параметра распределению Гаусса данные представлялись в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения, при соответствии преобразованного распределения нормальному, данные, после соответствующего обратного преобразования, представлялись в виде среднего арифметического значения и доверительных интервалов. В противном случае данные представлялись в виде медианы (Me) и квартилей (Q25, Q75, Q0, Q100). Качественные параметры представлялись в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. При сравнении значений количественных показателей в двух группах, имеющих Гауссово распределение, использовался двусторонний тест Стьюдента. При сравнении количественных показателей в трех группах и более использовался дисперсионный анализ. Для определения различий между группами использовали post hoc анализ Тьюки. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, применяли двусторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2×2, применяли тест Кохрейна-Мантеля-Ханцеля.

При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормальное распределение, в двух группах использовался двусторонний тест Уилкоксона-Манна-Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывалось наличие или отсутствие повторяющихся значений. Для сравнения трех групп и более использовался тест Крускала-Уоллиса с последующим post hoc анализом.

Сравнение показателей в группах выполняли с использованием лог-рангового теста. Сравнение проводилось как по группам, так и стратифицированное по заданным параметрам. Значимость влияния отдельных факторов риска оценивалась по методу Вальда. При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли $p=0.05$. Различия считали статистически значимыми при $p<0.05$.

Результаты исследования и обсуждение. На момент первого (единственного) приступа для уточнения характера изменений и верификации диагноза всем детям (n=556) выполнена нейровизуализация. Установлено, что изменения по данным РКТ при Э (n=259) встречаются в 2 раза чаще – 75,5 % (193 случаев), чем при ОП (n=78) –

37,2 % (29 случаев), $p_{\text{Фишера}} < 0,001$. В структуре изменений при ОП большую часть составили расширение желудочковой системы (РЖС) – 25,6 % (20), по сравнению с Э – 10,0 % (26) ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$). В группе детей с Э достоверно преобладали кистозные изменения – 18,1 % (47 случаев) ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$); сочетание расширения субарахноидального пространства (РСАП) с РЖС – 17,4 % (45 случаев), по сравнению с аналогичными при ОП: 2,6 % (2 случая) ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$), а сочетания РСАП и РЖС не выявлено ни одного случая ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$).

Встречаемость различных изменений головного мозга по данным МРТ имела место при ОП ($n=54$) в 2,5 раза реже, чем при Э ($n=333$): 24,1 % (13 случаев) и 68,5 % (228 случаев), соответственно ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$). В структуре изменений при ОП не выявлено ни одного случая ВПР головного мозга, новообразований, сочетания РСАП и РЖС, в отличие от Э, с соответствующими показателями: 0,6 % (2 случая); 7,5 % (25 случаев) ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$); 19,5 % (65 случаев) ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$). Также при Э в 3 раза чаще отмечено РСАП – 13,2 % (44 случая) и в 4 раза чаще обнаружены кистозные изменения – 12,3 % (41 случай), по сравнению с ОП – 3,7 % (2 случая) ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$) и 2,6 % (1 случай) ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$), соответственно.

В ходе анализа данных ЭЭГ установлено, что эпилептиформные паттерны доминировали в группе детей с Э: 92,6 % (414), в 10 раз превышая аналогичный показатель при ОП: 18,3 % (20), $p_{\text{Фишера}} < 0,001$. Оценка фоновой активности показала значимое количество нарушений в сопоставлении с возрастной нормой при Э и при ОП: 89,0 % (97 случаев) и 87,5 % (391 случай) соответственно. Выявлено достоверное преобладание при ОП медленноволновой (МВ) активности средней амплитуды – 69,7 % (76 случаев) в сравнении с Э – 26,2 % (117 случаев), $p_{\text{Фишера}} < 0,001$, что указывает на дисфункцию головного мозга преимущественно общего (в основном, неэпилептического) характера. В отличие от этого, МВ высокой амплитуды достоверно чаще встречались при Э, чем при ОП: 51,5 % (230 случаев) и 12,8 % (14 случаев) соответственно, $p_{\text{Фишера}} < 0,001$; появление этих паттернов можно расценивать как активацию противоэпилептических механизмов и косвенное доказательство эпилептогенности ПП.

Заключение. Выявлено, что патологические изменения фоновой активности на ЭЭГ значимо преобладали как у детей с ОП, так и Э по отношению к норме ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$), что указывает на то, что развитие судорожного приступа является проявлением патологических изменений ЦНС независимо от того, будет приступ однократным или нет. Установлено, что преобладание на ЭЭГ медленноволновой активности средней амплитуды характерно для ОП ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$), тогда как появление медленных волн высокой амплитуды указывает на рецидив ОП с течением времени и развитие Э ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$). Необходимо учитывать в прогностической оценке развития Э результаты КТ/МРТ головного мозга, частота нарушений которых значимо преобладала у детей с Э, а в их структуре доминировали кистозные изменения ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$) и сочетание РСАП с РЖС ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$). Обнаружение на РКТ изолированного РЖС ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$) указывает на низкую вероятность рецидива судорог. Выявлено, что патологические изменения головного мозга по данным МРТ также указывают на высокую вероятность перехода ОП в Э ($p_{\text{Фишера}} < 0,001$). В структуре изменений на развитие Э после ОП указывают ВПР, новообразования ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$), сочетание РСАП ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$) и РЖС ($p_{\text{Фишера}} < 0,05$). Таким образом, большое значение в последующем повторении приступов и развитии эпилепсии имеют не только высокоэпилептогенные врожденные аномалии головного мозга, но и неспецифические изменения в виде РСАП и РЖС, представляя собой вариант субатрофических/атрофических изменений, создающие предпосылки для реализации генетической предрасположенности к судорогам под влиянием провоцирующих экзогенных факторов.

Литература

1. Berg A., Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review // *Neurology*. – 1991. – Vol. 41. – P. 965–972.
2. Berg A. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure // *Epilepsia*. – 2008. – № 49 (Suppl. 1). – P. 13–18.
3. Шалькевич Л.В., Шарко Е.Е. Однократный неспровоцированный нефебрильный припадок у детей: клинические особенности и критерии рецидива // *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2014. – № 3 (41). – С. 49 – 59.
4. Carpay J., de Weerd A., Schimsheimer R., et al. (1997) The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia*, vol. 38, pp. 595–599.
5. Shinnar S., Kang H., Berg A., Goldensohn E., Hauser W., Moshe S. (1994) EEG abnormalities in children with a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, vol. 35, pp. 471–476.
6. Tavassoli A., Noormohamadi S. Factors related to abnormal neuroimaging in The predictive value of electroencephalography in recurrence of the first-ever unprovoked idiopathic seizure Nabil Abd Al Hakim Metwally, Mahmood Mohamad Hasan, Yaser Hamed Mostafa Al Azhar Assiut Medical Journal 2016, 14:140–145.
7. Алиханов А.А., Генералов В.О., Демушкина А.А., Перепелова Е.М., Шимановский Н.Л., Чадаев В.А. Визуализация эпилептогенных поражений головного мозга у детей. М.: Издательский дом «Видар»; 2009: 267с.
8. Berg AT, Testa FM, Levy SR, Shinnar S. Neuroimaging in children with newly diagnosed epilepsy: A community-based study. *Pediatrics*. 2000;106:527–32.
9. Gaillard WD1, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2147–53.
10. Gülser Esen Besli, Elif Yüksel Karatoprak, Sema Saltık, Şebnem Özdoğan, Sibel Özümüt. First Afebrile Seizure in Children: Which Patients Require Emergent Neuroimaging? / *J Pediatr Emerg Intensive Care Med* 2017; 4:47–52.

RESULTS OF NEUROIMAGING AND ELECTROENCEPHALOGRAPHIC RESEARCH AFTER A ONE-TIME UNSUBSTITUTED PRECIPITATION IN CHILDREN AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE FORECAST OF EPILEPSY DEVELOPMENT

Shalkevich L.V.^{1,2}, Zhauniaronak I.V.¹

¹*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education
Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In the article data of a study of 556 children aged from birth to 18 years with developed first seizure and results of performed CT, MRI, EEG are presented. A comparative analysis of these data in groups with epilepsy and a single seizure after a prospective two-year follow-up and categorization of patients on the diagnosis of epilepsy and a single seizure was carried out.

Key words: epilepsy, children, first unprovoked seizure, epilepsy, seizures, risk, probability. children, electroencephalography, computer tomography, magnetic resonance imaging.

Поступила 17.07.2018

ОПЫТ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАФРАГМАЛЬНЫХ ГРЫЖ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Бортновская Н.П., Николаева Ю.З., Криволапов О.В.

*УЗ «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр
с консультацией «Брак и семья»
г. Гомель, Республика Беларусь*

Резюме. Проанализированы 52 случая врожденной диафрагмальной грыжи. Представлены данные о частоте встречаемости, эффективности пренатальной диагностики, исходах беременностей. Приведены показатели выживаемости детей в зависимости от уровня родоразрешения и оказания медицинской помощи новорожденным. Выводы: несмотря на то, что наличие пренатального диагноза улучшает исходы беременностей, диафрагмальная грыжа остается сложной врожденной патологией с неоднозначным перинатальным прогнозом.

Ключевые слова: плод, диафрагмальная грыжа, пренатальная диагностика, грыжевой мешок.

Введение. Врожденная диафрагмальная грыжа представляет собой порок развития, который возникает в результате замедления процесса закрытия плевро-перитонеального канала или несостоятельности диафрагмы. Это приводит к перемещению органов брюшной полости (селезенки, желудка, петель кишечника, печени) в грудную полость. Эти органы сдавливают легкое и смещают органы средостения, причем сердце не только смещается, но и ротируется вокруг продольной оси, при этом натягиваются и деформируются полые вены. Причины возникновения и механизмы развития врожденной диафрагмальной грыжи точно не установлены. Популяционная частота данного порока развития по данным Белорусского регистра врожденных пороков развития составляет 4,3 случая на 10000 рождений [1]. По данным Европейского регистра врожденных аномалий, частота диафрагмальной грыжи составляет в среднем 2,8 на 10 тыс. рождений [6].

Диафрагмальные грыжи могут быть истинными и, чаще, ложными. Под истинными грыжами понимают мешковидное выпячивание истонченной диафрагмы в грудную полость. При ложных грыжах грыжевой мешок отсутствует, а органы брюшной полости перемещены в грудную через расширенное отверстие или эмбриональный дефект в диафрагме [1]. Наличие или отсутствие грыжевого мешка имеет значение для исходов беременности. Летальность при ложных диафрагмальных грыжах составляет – 32,7 %, при истинных – 5,6 %, легочная гипертензия развивается при ложных грыжах в 63,3 % случаев, при истинных – в 38 % [5]. Это объясняется поздним проникновением органов брюшной полости в грудную клетку при истинных грыжах и, соответственно, более поздним развитием гипоплазии легких.

Диафрагмальная грыжа может быть изолированным пороком, при этом причина ее возникновения чаще всего мультифакториальная [1]. Риск сочетанных аномалий при диафрагмальных грыжах достаточно высок. Сочетанная патология обнаруживается в 20–32 % случаев, в ее структуре преобладают врожденные пороки сердца, пороки развития центральной нервной системы. Риск хромосомных аномалий составляет 5–23 %, причем при сочетанных эхографических изменениях этот риск выше [3]. Чаще всего диагностируются трисомии 18 и 13, синдром триплоидии.

Частота пренатальной диагностики диафрагмальных грыж по данным много-центровых клинических исследований обычно не превышает 50 % [7].

Цель работы: проанализировать частоту встречаемости, возможности и эффективность пренатальной диагностики, исходы беременностей при врожденных диафрагмальных грыжах в Гомельской области.

Материалы и методы исследования. Изучены 52 случая диафрагмальных грыж, зарегистрированных на территории Гомельской области по данным Белорусского мониторинга врожденных пороков развития за период 2008–2017 г.г.

Результаты исследования и обсуждение. Общая частота диафрагмальных грыж составила 0,29 ‰ (1:3400 рождений). Соотношение мальчиков и девочек составило 1:1,7.

По стороне локализации по нашим данным преобладали левосторонние дефекты – 45 случаев (86,5 %). Правосторонние грыжи диагностированы в 6 случаях (11,5 %), аплазия диафрагмы выявлена в 1 случае. Двустороннее поражение не зарегистрировано, хотя по данным литературы их частота составляет 2–5 %.

Ложные диафрагмальные грыжи встречались в 5,4 раза чаще истинных – 43 и 8 случаев соответственно.

Изолированная грыжа зарегистрирована в 33 случаях (64 %), в 19 случаях входила в комплекс множественных врожденных пороков развития.

На долю хромосомной патологии пришлось 5 случаев – 4 случая трисомии 18, 1 случай структурного дисбаланса – кариотип плода 46,XY,add(7)(22)[37]/46,XY[16].

Диафрагмальная грыжа в составе комплекса пороков развития нехромосомной этиологии выявлена в 14 случаях. В состав комплекса пороков чаще всего входили незавершенный поворот кишечника, врожденные пороки сердца, легочный секвестр, пороки почек, анэнцефалия, полидактилия, расщелина губы и неба.

Из 52 зарегистрированных случаев диафрагмальных грыж 43 были установлены пренатально, причем в 42 случаях (95 %) в сроке до 22 недель беременности. Эффективность пренатальной диагностики (процент случаев, установленных до рождения) в целом по Гомельской области за указанный период составила 82,7 %.

По медико-генетическим показаниям было прервано 34 беременности (79 % от всех случаев, установленных пренатально), в 9 случаях семьи приняли решение пролонгировать беременность. В 9 случаях пренатальный диагноз установлен не был.

Родились с диафрагмальной грыжей 18 детей, из них ложная грыжа была у 13 из них, истинная – у 5. В возрасте до 1 года умерли 7 детей, 6 из них проводилась хирургическая коррекция порока. Выживаемость составила 61 %, смертность 39 %.

По нашим данным, из 13 детей, родившихся с ложной диафрагмальной грыжей умерли 7, из 5 родившихся с истинной умерших не было. Но, в силу того, что уверенное определение наличия грыжевого мешка при ультразвуковом сканировании невозможно либо крайне затруднительно, этот ультразвуковой маркер прогностической ценности не имеет.

Сравнение исходов беременностей в зависимости от уровня родоразрешения демонстрирует значительные отличия в показателях. На 3–4 уровне оказания перинатальной помощи были родоразрешены 11 беременных. В этой группе после проведения хирургической коррекции выжили 9 детей, умерли – 2. Выживаемость составила 72 %.

На 2 уровне оказания перинатальной помощи родоразрешены 7 беременных. В этой группе выжили 2 детей, умерли – 5. Выживаемость составила 18 %.

В связи с этим оправдан интерес к проблеме пренатальной диагностики диафрагмальных грыж и тактике ведения беременности при данной патологии. Изменяются алгоритмы оказания помощи таким пациентам, улучшаются исходы беременностей и, соответственно, изменяются подходы к медико-генетическому консультированию.

Ранее при обнаружении диафрагмальной грыжи у плода мы уверенно рекомендовали прерывание беременности. В настоящее время у семей появились реальные шансы на воспитание здорового ребенка.

Выводы. Таким образом, наш клинический опыт показал, что диафрагмальные грыжи являются сложной врожденной патологией с неоднозначным перинатальным прогнозом. Далеко не всегда успешно проведенная операция означает благоприятное развитие ребенка и отсутствие сопутствующих осложнений. Своевременно установленный пренатальный диагноз дает семье возможность осознанного принятия решения. Поэтому пренатальное консультирование семей остается сложным и ответственным процессом. Родителей необходимо информировать о многочисленных перинатальных осложнениях для принятия осознанного решения о дальнейшей тактике ведения беременности. Наличие пренатального диагноза так же позволяет правильно определить тактику ведения беременной, уровень родоразрешения и оказание специализированной помощи.

Литература

1. Терапология человека. Под ред. Г.И. Лазюка. М.: Медицина, 1991. – С. 235–237.
2. Пороки развития диафрагмы. Неонатальная хирургия. Под ред. Ю.Ф. Исакова, Н.Н. Володина, А.В. Гераськина. М.: Издательство «Династия», 2011. – 480 с.
3. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. 4-е изд., М.: Реал Тайм, 2016. – С.169–173.
4. Медведев В.М., Юдина Е.В., Сыпченко Е.В. и др. Перинатальные исходы при врожденных пороках развития. 1. Диафрагмальная грыжа // Ультразвук. Диагн. Акуш. Гин. Педиат. – 2000. – Т.8. № 2. – С. 98–104.
5. Spaggiari E. Prognostic value of a hernia sac in congenital diaphragmatic hernia // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – 41(3). – P. 286–90.
6. www/eurocat-network.eu
7. Некрасова Е.С. Пренатальная ультразвуковая диагностика и тактика ведения беременности при диафрагмальной грыже плода // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2005. – № 6. – С.19–27.

EXPERIENCE OF PRENATAL DIAGNOSTICS OF DIAPHRAGMAL HERNIAS IN GOMEL REGION

Bartnouskaya N.P., Nikalayeve Y.Z., Kryvalapau A.V.

*Gomel regional medical genetic center
Gomel, Republic of Belarus*

Summary. 52 cases of congenital diaphragmatic hernia were analyzed. Data on frequency of occurrence, efficiency of prenatal diagnosis, pregnancy outcomes are presented. The survival rates of children are given depending on the level of delivery and the provision of medical care to newborns. Conclusion: despite the fact that prenatal diagnosis improves outcomes of pregnancies, diaphragmatic hernia remains a complex congenital pathology with ambiguous perinatal prognosis.

Key words: fetus, diaphragmatic hernia, prenatal diagnosis, hernial sac.

Поступила 16.07.2018

АНАЛИЗ ВАРИАНТОВ СЕГРЕГАЦИИ ХРОМОСОМ В СПЕРМЕ У МУЖЧИН-НОСИТЕЛЕЙ РОБЕРТСОНОВСКОЙ ТРАНСЛОКАЦИИ (13;14)

Головатая Е.И., Громыко О.А.

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

Резюме. Робертсоновские транслокации являются одними из самых частых хромосомных перестроек у человека. Среди 2–3 % мужчин с нарушением фертильности выявляется такая перестройка. Анализ сегрегационных вариантов хромосом в сперме у мужчин поможет спрогнозировать риск несбалансированного кариотипа у будущего потомства при проведении медико-генетического консультирования.

Ключевые слова: робертсоновская транслокация, сегрегация, FISH, сперма.

Введение. Робертсоновские транслокации (РТ, rob) – одни из наиболее частых структурных перестроек, наблюдаемых у человека. Частота их в популяции составляет 1–500:1000 [1]. При такой перестройке происходит объединение двух акроцентрических хромосом с образованием одной мета- или субметацентрической хромосомы. Сбалансированные носители РТ имеют 45 хромосом.

К акроцентрическим хромосомам относятся 13, 14, 15, 21 и 22 хромосомы. Теоретически 5 пар акроцентрических хромосом могут образовывать 15 типов РТ, которые имеют разную частоту и механизмы образования. Среди всех вариантов чаще других встречаются rob(13;14) и rob(14;21), составляя 75 % и 10 % соответственно [1]. Транслокацию, объединяющую 13q и 14q, наблюдают примерно у 1 человека из 1300 [2].

Как правило, мужчины с носительством сбалансированных РТ здоровы, однако они имеют повышенный риск рождения ребенка с несбалансированным кариотипом вследствие мейотической сегрегации хромосом, вовлеченных в транслокацию. Частота возникновения генетически несбалансированных гамет зависит от типа хромосомной перестройки и таких факторов, как, например, поведения хромосом в процессе мейоза.

Непосредственное определение частоты сегрегационных вариантов хромосом в сперме мужчин-носителей РТ поможет спрогнозировать риск несбалансированного кариотипа у будущего потомства.

Цель работы: анализ сегрегационных вариантов хромосом в сперме мужчин-носителей rob(13;14) с помощью метода FISH (флуоресцентной гибридизации in situ).

Материалы и методы исследования. Исследование включало анализ сперматозоидов у 6 носителей транслокаций rob(13;14), которые обратились в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» для лечения бесплодия. Предварительно у всех пациентов было получено информативное согласие. Хромосомные перестройки были выявлены методом стандартного кариотипирования с помощью методики GTG-banding на лимфоцитах периферической крови. Кариотип записывали согласно Международной номенклатуре хромосом человека [3]. Исследование эякулята проводилось в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [4].

Активно-подвижная фракция сперматозоидов выделялась после центрифугирования, далее образцы после гипотонической обработки помещались в фиксатор. Образцы раскапывались на холодные чистые влажные предметные стекла. После проводилась денатурация сперматозоидов в 0,25 %-м растворе формамида в 2xSSC. Ядра сперматозоидов деконденсировали в 1 N растворе NaOH с последующей дегидратацией стекол в 70, 80 и 96-градусном этиловых спиртах. Гибридизационную смесь готовили из двух зондов: на 13 хромосому (LSI 13(13q14) SG) и 14 хромосому (LSI IGH Dual Color (14q32 SO SG) (Vysis, США). Постгибридизационная обработка проводилась согласно инструкции фирмы производителя. Далее предметные стекла покрывали 4'-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI II, Vysis, США). Анализы были

выполнены на флюоресцентном микроскопе Eclipse (Nikon). Флуоресцентные зонды, используемые в исследовании, не позволили различать сперматозоиды с нормальным и сбалансированным кариотипом, а также сперматозоиды с сегрегацией 3:0 или диплоидные сперматозоиды.

Результаты исследования и обсуждение. Носительство РТ у 2–3 % мужчин приводит к нарушениям фертильности, что проявляется олиго- либо азооспермией [5]. У таких мужчин наблюдается нарушение сперматогенеза, связанного с тем, что свободные короткие плечи тривалента взаимодействуют с X-Y бивалентом (половой бугорок) и тем самым препятствуют конъюгации половых хромосом между собой [6]. С другой стороны, менее тесное взаимодействие полового бугорка с тривалентом снижает вероятность нарушения процесса сперматогенеза. Вариабельностью такого взаимодействия можно объяснить различия в показателях спермограммы у носителей РТ [7].

При формировании половых клеток во время мейоза для прохождения кроссинговера хромосомам, участвующим в РТ, и их гомологам, необходимо сформировать фигуру, так называемый тривалент, для последующего обмена генетическим материалом и прохождения следующего этапа – сегрегации. Под сегрегацией следует понимать процесс расхождения хромосом по полюсам при формировании половых клеток. У носителей РТ может образоваться 8 типов гамет. В зависимости от типа сегрегации у носителей РТ могут образовываться гаметы с нормальным, сбалансированным и несбалансированным набором хромосом (рис.1).

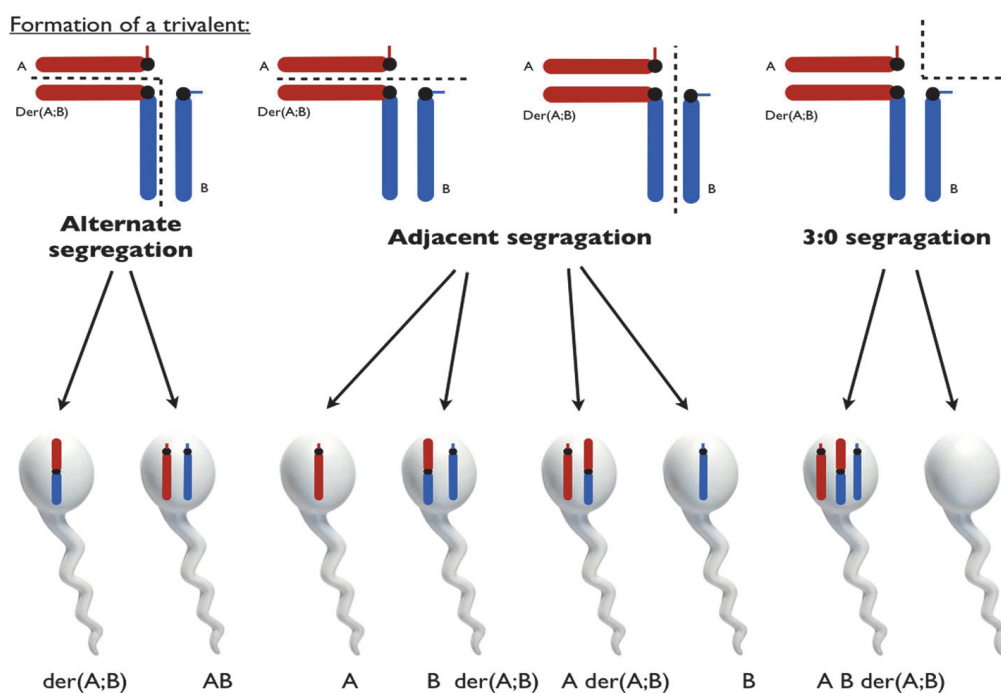


Рисунок 1 – Основные типы сегрегации хромосом у носителей РТ [8]

Риск образования несбалансированных гамет зависит от вида конкретной транслокации и пола носителя. Установлено, что частота образования гамет с несбалансированным кариотипом у женщин выше, чем у мужчин [9]. Только два типа гамет из 8 будут сбалансированы: одна гамета с нормальным набором хромосом, другая – с родительской РТ. Оставшиеся 6 гамет будут несбалансированными по хромосомному набору: две приведут у плода к моносомии по одной из хромосом, участвующих в РТ, и две – к трисомии по этим же хромосомам (совместный тип сегрегации). Два оставшихся типа гамет будет либо с дисомией по двум участвующим в перестройке хромосомам, либо с нуллисомией по этим же хромосомам (сегрегация 3:0). Данные о том, какой тип среди несбалансированных гамет преобладает, не однозначны [13–15]. Установлено, что для носителей любых вариантов негомологичных РТ наиболее

частым типом сегрегации является альтернативная. Такой вид сегрегации связывают с образованием cis-конфигурации хромосомами при формировании тривалента в мейозе, что было показано в исследовании сегрегации РТ у мужчин-носителей (рис.2) [9].

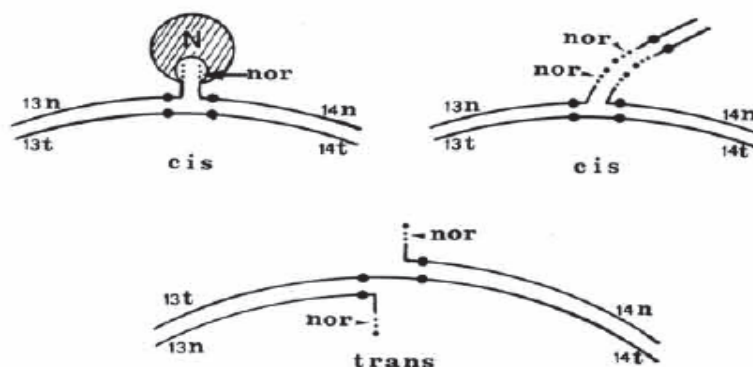


Рисунок 2 – Образование cis- и trans-конфигурации в мейозе у носителя rob(13;14) [6]

Исследования мейотической сегрегации хромосом в сперматозоидах носителей транслокаций с использованием метода FISH позволяют определять частоту образования сбалансированных и несбалансированных гамет. Из шести пациентов, принявших участие в исследовании, у пяти согласно критерию ВОЗ наблюдалось нарушение показателей спермограммы: у одного азооспермия, у 4 – олигозооспермия. Только один пациент был с нормальными показателями сперматогенеза. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов

№ пац	Показатели спермограммы	
1	олигозооспермия	300 тыс/мл
2	един.сперматозоиды в поле зрения	–
3	олигозооспермия	100 тыс/мл
4	олигозооспермия	400 тыс/мл
5	нормозооспермия	120 млн/мл
6	олигозооспермия	500 тыс/мл

Всего нами было проанализировано 6379 мужских половых клеток (от 321 до 1612 на пациента). Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты молекулярно-цитогенетического исследования сперматозоидов у мужчин-носителей rob(13;14)

№ пац	Число сперм.	Тип сегрегации (абсолютное число, %)					
		Альтер-нативная	Совместная				Другие
			Норма/Баланс	Дисомия 13	Нулли-сомия13	Дисомия 14	Нулли-сомия14
1	1422	1051(73,9)	134 (9,4)	72 (5,1)	99(7,0)	33(2,3)	33(1,0)
2	321	256(79,8)	23 (7,2)	26 (8,1)	7(2,2)	6(1,9)	3(0,8)
3	1612	1400(86,8)	78 (8,4)	46 (2,9)	56(3,5)	20(1,2)	12(0,8)
4	1000	782(78,2)	77 (7,7)	42 (4,2)	51(5,1)	6(6,0)	42(4,2)
5	1007	910(90,4)	45 (4,5)	22 (2,2)	11(1,1)	10(1,0)	9(0,8)
6	1017	854(84,0)	36 (3,5)	45 (4,4)	48(4,7)	22(2,2)	12(1,2)
Общее число	6379	5253(82,3)	393(6,2)	253(4,0)	272(4,3)	97(1,5)	111(1,7)

Так, при исследовании типов сегрегации при мужском носительстве РТ процент нормальных и сбалансированных гамет варьирует по разным данным от 77,6 % до 92,8 % [10–12]. У всех пациентов нашей исследуемой группы также преобладал альтернативный тип сегрегации в диапазоне 73,9–90,4 % (среднее значение 82,3 %). Частота несбалансированных гамет варьировала от 9,6 до 26,1 % (среднее значение 17,7 %), что является достаточно высоким показателем. Полученные нами данные также согласуются с данными литературы, согласно которым этот показатель находится в пределах от 6,7 % до 20,4 %, по некоторым данным частота несбалансированных гамет может достигать 32 % [13–14]. Теоретически частота несбалансированных гамет с нуллисомией по 13 и 14 хромосомам такая же, как и частота гамет с дисомией по соответствующим хромосомам. В нашей группе исследования частота несбалансированных гамет с дисомией была больше, чем с нуллисомией, что является статистически значимым ($p < 0,05$). Такие же данные были получены и в исследовании Morel et al. [15]. Однако существуют исследования, где наблюдается обратная картина с преобладанием нуллисомных гамет [16]. Такая вариабельность данных в различных исследованиях может быть связана как с хромосомами, вовлеченными в транслокации, так и с точками разрыва. Также это может объясняться техническими аспектами выполнения молекулярно-цитогенетического исследования методом FISH на половых клетках, такими как число исследованных половых клеток, степень деконденсации и денатурации ядер сперматозоидов, а также с особенностями гибридизации различных FISH-зондов [10,14]. При этом показатель частоты несбалансированных гамет может варьировать у разных мужчин при носительстве одного и того же типа РТ, что подтверждает и наше исследование. Как было упомянуто выше, у мужчин носителей сбалансированных РТ могут отмечаться нарушения сперматогенеза различной степени вплоть до азооспермии. При исследовании корреляции нарушений сперматогенеза и продукции несбалансированных гамет было выявлено, что у носителей транслокации повышены показатели фрагментации ДНК, нарушены ассоциации между тривалентом и половым бугорком в мейозе, что в итоге приводит к мейотическим нарушениям различной степени и, соответственно, к продукции несбалансированных гамет [9, 13]. Взаимосвязь между показателями спермограммы и процентом несбалансированных гамет была выявлена в исследовании Fatma Ferfour et al. (2011), уровень несбалансированных гамет у пациентов с олигозооспермией при носительстве РТ оказался статистически значимо выше, чем у пациентов с носительством РТ при нормальных показателях спермограммы. Такая зависимость наблюдалась и для отдельных вариантов РТ, однако статистически значимый уровень был установлен только у пациентов с носительством $rob(13;14)$ [7].

Заключение. У мужчин с носительством РТ анализ сегрегационных частот показал явное преобладание альтернативного типа сегрегации с продукцией нормальных/сбалансированных гамет в диапазоне 73,9–90,4 %. Исследование гамет с помощью метода FISH является только прогностическим тестом, т.к. не позволяет в дальнейшем использовать нормальные/сбалансированные гаметы. Этот анализ может применяться при проведении медико-генетического консультирования для определения вероятностных рисков рождения больного ребенка, а также парам в программах вспомогательных репродуктивных технологий для определения рисков получения несбалансированных эмбрионов.

Литература

1. Chromosome abnormalities and genetic counseling / Eds. McKinlay Gardner R.J., Sutherland G.R., 5th ed. Oxford University Press, 2018. 1268 p.
2. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities / J.L. Hamerton [et al.] // J Clin. Genet. – 1975. Vol. 8, № 4. P. 223–243.

3. An international system for human cytogenetic nomenclature / Eds. Shaffer L.G., McGowan-Jordan J., Schmid M., Karger: Basel; 2013. 130 p.
4. WHO laboratory manual for examination and processing of human semen, 5th ed. Cambridge: University Press, 2010. 286 p.
5. Predictive value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for translocations / T. Escudero [et al.] // Fertility and Sterility. – 2003. Vol. 79, № 3. P. 1528–34.
6. Pachytene analysis of a man with a 13q;14q translocation and infertility. Behavior of the trivalent and nonrandom association with the sex vesicle / J. M. Luciani [et al.] // Cytogenet Cell Genet. – 1984. Vol. 38, № 1. P. 14–22.
7. The chromosomal risk in sperm from heterozygous Robertsonian translocation carriers is related to the sperm count and the translocation type / F. Ferfour [et al.] // Fertility and Sterility. – 2011. Vol. 96, № 6. P. 1337–43.
8. Is sperm FISH analysis still useful for Robertsonian translocations? Meiotic analysis for 23 patients and review of the literature / A. Lamotte [et al.] / Basic and Clinical Andrology – 2018. Vol. 28. № 5. doi.org/10.1186/s12610-018-0069-z.
9. Narrowing the localization of the region breakpoint in most frequent Robertsonian translocations / M. Jarmuz-Szymczak [et al.] / Chromosome Res. – 2014. Vol. 22. № 4. P. 517–32.
10. Sperm FISH studies in seven male carriers of Robertsonian translocation t(13;14)(q10;q10) / E. Anton [et al.] / Human Reproduction. – 2004. Vol. 19. № 6. P. 1345–51.
11. Analysis of meiotic segregation patterns and interchromosomal effects in sperm from six males with Robertsonian translocations / Y. Chen [et al.] / J Assist Reprod Genet. – 2007. Vol. 24. № 9. P. 406–11.
12. Chromosomal segregation in spermatozoa of 14 Robertsonian translocation carriers / G. Ogur [et al.] / Molecular Human Reproduction. – 2006. Vol. 12. № 3. P. 209–15.
13. Rare Robertsonian translocations and meiotic behaviour: sperm FISH analysis of t(13;15) and t(14;15) translocations: A Case Report / K. Moradkhani [et al.] / Hum Reprod. – 2006. Vol. 21. № 12. P. 3193–8.
14. Chromosomal segregation in sperm of Robertsonian translocation carriers / L. Y. Pylyp [et al.] / J Assist Reprod Genet. – 2013. Vol. 30. № 9. P. 1141–5.
15. FISH analysis of the chromosomal status of spermatozoa from three men with 45,XY,der(13;14)(10;10) karyotype / F. Morel [et al.] / Molecular Human Reproduction. – 2001. Vol. 7. № 5. P. 483–8.
16. Chromosomal segregation in spermatozoa of five Robertsonian translocation carriers t(13;14) / M. Mahjoub [et al.] / J Assist Reprod Genet. – 2011. Vol. 28. P. 607–13.

SEGREGATION ANALYSIS OF CHROMOSOMES IN SPERM OF MALE CARRIERS OF ROBERTSONIAN TRANSLOCATION (13;14)

Golovataya E.I., Gromyko O.A.

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

Summary. Robertsonian translocations are one of the most frequent chromosomal rearrangements in humans. Such translocations are revealed among 2–3 % of men with infertility. Analysis of segregation variants of chromosomes in sperm in men will help to predict the risk of unbalanced karyotype in future offspring during medical and genetic counseling.

Key words: robertsonian translocation, segregation, FISH, sperm.

Поступила 23.07.2018

РЕДКИЙ ТИП СЕГРЕГАЦИИ СОВМЕСТНАЯ-2 НА ПРИМЕРЕ ТРЕХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Громыко О.А., Головатая Е.И.

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

Резюме. Представлены случаи выявления несбалансированного кариотипа в потомстве носителей реципрокных транслокаций хромосом, которые были результатом сегрегации совместная-2. Приведены данные анамнеза, ультразвуковых и цитогенетических исследований.

Ключевые слова: реципрокная транслокация, сегрегация, пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование.

Введение. Одной из наиболее частых структурных перестроек, наблюдаемых у человека, являются реципрокные транслокации и их частота в популяции составляет 1–500:1000 [1, 2]. Как правило, носители сбалансированных реципрокных транслокаций здоровы, однако они имеют повышенный риск рождения ребенка с несбалансированным кариотипом вследствие мейотической сегрегации хромосом, вовлеченных в транслокацию. Частота возникновения генетически несбалансированных гамет зависит от пола носителя, типа хромосомной перестройки и таких факторов, как, например, поведение хромосом в процессе мейоза. Сегрегация совместная-2 относится к редко встречающемуся типу сегрегации в мейозе носителей сбалансированных реципрокных транслокаций. В результате нее у потомства наблюдается трисомия и моносомия по центрическим сегментам хромосом, участвующих в транслокации.

Цель работы: анализ случаев выявления несбалансированного кариотипа у плода в результате совместной-2 сегрегации при носительстве одним из супругов сбалансированной реципрокной транслокации.

Материалы и методы исследования. Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены на аппарате VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 4–8 МГц и трансвагинального датчика 4–9 МГц. Инвазивные пренатальные процедуры проведены при ультразвуковом контроле в режиме реального времени с использованием аппарата Medison 8800 с трансабдоминальным конвексным датчиком 5 МГц. Процедура аспирации ворсин хориона (АВХ) проводилась трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 19 G, длиной 9 см фирмы Балтон. Цитогенетические и биохимические исследования выполнялись генетической лабораторией ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Цитогенетическое исследование в I триместре проводилось с помощью стандартной методики GTG-banding двумя методами: полупрямым и с использованием длительного культивирования. Во II триместре пренатальное кариотипирование выполнялось по клеткам амниотической жидкости. Постнатальное кариотипирование проводилось на лимфоцитах периферической крови.

Результаты исследования и обсуждение. Наблюдение 1. Пациентка Ш., белоруска, 30 лет, здорова. Брак первый, неродственный. Акушерский анамнез включает пять беременностей. Первая беременность завершилась родами ребенком с множественными врожденными пороками развития (МВПР), фенотипически сходными с синдромом Эдвардса: микроцефалия, низко посаженные дисморфичные уши, блефарофимоз, ретромикрогения, микростомия, флексорное положение кистей, особенности дерматоглифики – единственная сгибательная складка на V пальце левой кисти, частичная синдактилия III–IV пальцев кисти и II–III пальцев стоп, стопы-«качалки», гипоплазия полового члена, водянка яичка, врожденный порок сердца (ВПС) (дефект межжелудочковой перегородки), удвоение правой почки с гидронефрозом в верхней

части. Кариотип ребенка – 46, XY, +der(18)t(18;21)(q21;q21),-21 (рис. 1б). В связи с выявленным несбалансированным кариотипом у ребенка выполнено кариотипирование родителей: отец – 46, XY, мать – 46, XX, t(18;21)(q21;q21) (рис. 1а).

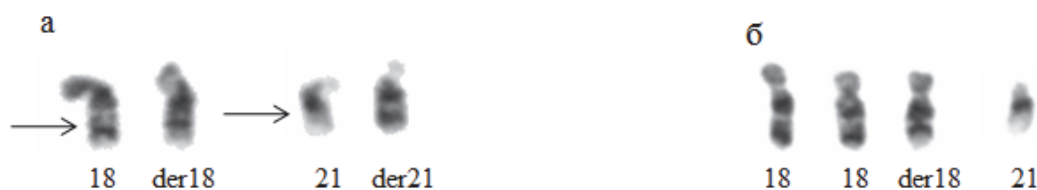


Рис. 1. Хромосомы 18 и 21 у а) матери и б) ребенка

Вторая беременность завершилась медицинским абортom. При третьей беременности выполнено пренатальное кариотипирование, кариотип плода – 46,XX, родилась здоровая, доношенная девочка. При четвертой беременности в сроке беременности 10 недель 5 дней проведен скрининг на хромосомные болезни (ХБ). При УЗИ копчико-теменной размер (КТР) плода составил 38,5 мм, толщина воротникового пространства (ТВП, NT) – 1,5 мм (1,6 МоМ), риск по синдрому Дауна – 1:616. В 12 недель проведено контрольное УЗИ и патологии не выявлено. При осмотре в 17 недель диагностированы кисты сосудистого сплетения у плода, выполнен амниоцентез, кариотип плода – 46,XX,+der(18)t(18;21)(q21;q21)mat,-21. Беременность прервана во II триместре. Проведено патологоанатомическое исследование. При осмотре плода женского пола в 18 недель гестации отмечена частичная синдактилия III–IV пальцев стоп. Оценить фенотипические особенности не представлялось возможным из-за повреждения лицевых структур в результате мацерации. При морфологическом исследовании были выявлены малые аномалии сердца: вертикальная эктопия устья левой коронарной артерии выше линии синотубулярного соединения и вариант отхождения плечеголового ствола и левой сонной артерии от общего ствола. Диагноз: ХБ, малые аномалии сердца, синдактилия III–IV пальцев стоп. У обоих потомков с кариотипом 46,XX(Y),+der(18)t(18;21)(q21;q21),-21 диагностирована синдактилия III–IV пальцев стоп, однако из-за мацерации плода и невозможности проведения оценки фенотипа утверждать о схожести комплекса МВПР у ребенка и плода не представляется возможным. Пятая беременность завершилась спонтанным абортom в сроке 9–10 недель.

Наблюдение 2. Пациентка К., белоруска, 35 лет, здорова. Брак первый, неродственный. Беременность третья. Первые две беременности завершились спонтанными абортами в I триместре. Кариотипирование в связи с привычным невынашиванием не проводилось. Третья беременность протекала с угрозой прерывания в I триместре. При УЗИ в 10 недель 6 дней беременности КТР плода составил 39,8 мм, ТВП – 4,1 мм (4,49 МоМ), носовая кость не визуализировалась. В области пупочного кольца определялся грыжевой мешок диаметром 6,4 мм. При контрольном исследовании в 11 недель 3 дня КТР составил 46 мм, ТВП – 5,2 мм, наблюдался генерализованный подкожный отек мягких тканей. Визуализация затруднена из-за уменьшенного объема амниотической жидкости, при этом объем экзоцеломы увеличен. Убедительных данных об омфалоцеле не получено. Диагноз: водянка плода, высокий риск по врожденным порокам развития (ВПР) центральной нервной системы (синдром Денди – Уокера). Пациентке проведено медико-генетическое консультирование в связи с высоким риском ХБ для плода, в результате которого принято решение о проведении АВХ. В течение первых суток после АВХ получен ответ с использованием полупрямого метода исследования – 46,XX,+der(13),-21. Для уточнения типа перестройки у плода проведено кариотипирование лимфоцитов периферической крови родителей. Кариотип отца – 46,XYqh-,t(13;21)(q32;q21), матери – 46,XX (рис. 2а). Окончательный кариотип плода: 46,XX,+der(13)t(13;21)(q32;q21)pat,-21 (рис. 2б).



Рис. 2. Хромосомы 13 и 21 у а) отца и б) плода

Заключительный диагноз: беременность 13 недель, ХБ у плода. Беременность прервана в I триместре. При морфологическом исследовании постабортного материала обнаружены фрагменты разрушенного при кюретаже плода женского пола 9 недель гестации. Выявлены удвоение мочеточника правой почки, расширение и вентральное расположение лоханки левой почки. Вблизи пупочного кольца в пуповине диагностированы ложные кисты вартонова студня. При вскрытии сердца были установлены декстропозиция аорты, большой субаортальный дефект межжелудочковой перегородки, инфундибулярный стеноз легочного ствола. Отмечался выраженный отек кожи плода. Зачатки свода и основания черепа были разрушены, но установлено расширение заднечерепной ямки. Патологоанатомический диагноз: ХБ, МВПР: ВПС (двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка с субаортальным дефектом межжелудочковой перегородки и стенозом легочного ствола), удвоение мочеточника правой почки, вентральное расположение лоханки левой почки.

Наблюдение 3. Пациентка Б., белоруска, 27 лет, здорова. Брак второй, неродственный. Первая беременность в первом браке завершилась родами здоровым мальчиком (ребенок не кариотипирован). Вторая беременность (второй брак) завершилась медицинским абортom. Третья беременность завершилась спонтанным абортom в I триместре. При четвертой беременности в сроке 12 недель и 4 дня был проведен комбинированный скрининг на ХБ. При УЗИ КТР плода составил 62 мм, ТВП – 5,3 мм (4,11 МоМ), ВПР не выявлено. В сроке 17 недель был выполнен амниоцентез, кариотип плода – 46,XY,+der(X),-21. Для уточнения типа перестройки у плода проведено кариотипирование лимфоцитов периферической крови родителей. Кариотип матери – 46,X,t(X;21)(q26;q21), отца – 46,XY (рис. 3а). После получения кариотипов родителей окончательно установлен кариотип плода: 46,XY,+der(X)t(X;21)(q26;q21)mat,-21 (рис. 3б). Беременность прервана во II триместре. Патологоанатомическое заключение: ХБ: микрогнатия, единственная артерия пуповины. При пятой беременности в связи с носительством транслокации пациентке был проведен амниоцентез в сроке 16 недель. Был выявлен нормальный женский кариотип плода – 46,XX.

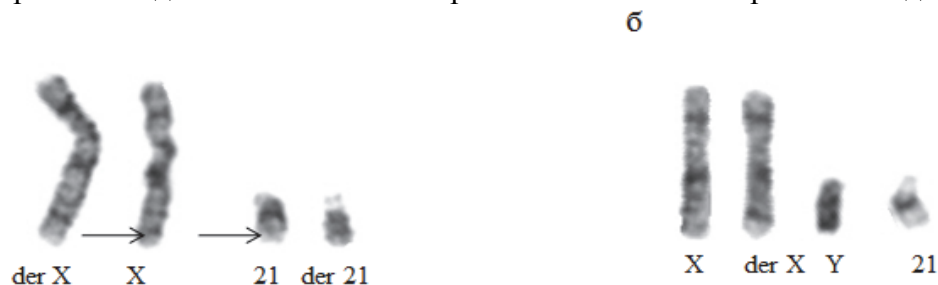


Рис. 3. Хромосомы X и 21 у а) матери и б) плода

Сегрегация совместная-2 является необычной моделью и наблюдается при транслокациях, в которых участвует, по крайней мере, одна акроцентрическая хромосома или хромосома с малым центрическим сегментом. Большинство таких случаев включают обмен между хромосомой 9 и акроцентрической хромосомой или обмен между двумя акроцентрическими хромосомами [1, 3–5]. Точки разрыва

находятся в проксимальной части длинного плеча одной хромосомы и непосредственно под центромерой на длинном плече другой (acroцентрической) хромосомы, что приводит к образованию малых центрических сегментов, трисомия или моносомия которых (что характерно для несбалансированного кариотипа при совместной-2 сегрегации) сочетается с жизнеспособностью. Примеры совместной-2 сегрегации немногочисленны, так как при носительстве подавляющего количества реципрокных транслокаций потомство с несбалансированным кариотипом при этом типе сегрегации нежизнеспособно и эмбрионы погибают уже на стадиях раннего эмбриогенеза. При очень немногих транслокациях возможно получение жизнеспособного потомства в результате совместной-2 сегрегации, однако данные по специфическим рискам ограничены. Например, при несбалансированном кариотипе, связанном с трисомией 9p или трисомией 21q, риск для потомков является существенным и оценивается в пределах 20–30 % [1]. Во всех представленных нами наблюдениях одной из участвующих хромосом являлась хромосома 21 с точкой разрыва в q21. Таким образом, практически весь материал 21-й хромосомы переходит на вторую, участвующую в транслокации хромосому. Другими участниками транслокации были хромосомы 13, 18 или X, точки разрыва в которых находились в дистальных участках длинных плеч. Несмотря на то, что центрические сегменты этих хромосом достаточно велики, трисомия по этим участкам совместима с живорождением, как совместима с жизнью и полные трисомии по этим хромосомам. С. Cotton и соавт. [3] описали женщину-носительницу $t(13;18)(q12;q11)$, у которой при четырех из шести беременностей выявлены несбалансированные кариотипы у плодов в результате совместной-2 сегрегации [3]. При несбалансированных кариотипах наблюдались трисомии по центрическим сегментам обеих хромосом, участвующих в транслокации.

Согласно данным литературы, риск несбалансированного кариотипа вследствие совместной-2 сегрегации для последующего потомства носителей реципрокной транслокации рассматривается как высокий [1]. Во всех описанных нами семьях при продолжающейся беременности плодом с несбалансированным кариотипом наблюдались только кариотипы в результате совместной-2 сегрегации. Известно, что если в транслокацию вовлечена 21-я хромосома, то потенциальный несбалансированный кариотип включает моносомию по ее участку и трисомию по центрическому сегменту другой хромосомы в результате совместной-2 сегрегации. По данным литературы, несбалансированный кариотип в результате моносомии более негативно отражается на жизнеспособности эмбриона или плода [1, 2]. Моносомия по 21-й хромосоме летальна и приводит к гибели эмбриона на ранних стадиях, однако плоды с частичной моносомией по проксимальному участку длинного плеча 21-й хромосомы жизнеспособны [6]. Таким образом, наблюдаемая в наших случаях при несбалансированных кариотипах моносомия по центрическому сегменту 21-й хромосомы $pter \rightarrow q21$ совместима с продолжением беременности и рождением потомства. Кроме частичной моносомии 21, в первой семье наблюдалась трисомия по центрическому сегменту 18-й хромосомы $pter \rightarrow q21$, во второй – по центрическому сегменту 13-й хромосомы $pter \rightarrow q32$, что приводит к клиническим проявлениям у плодов, характерным для синдромов Эдвардса и Патау соответственно. В третьем случае наблюдалась частичная трисомия по центрическому сегменту X хромосомы $pter \rightarrow q26$ и частичная моносомия по участку 21-й хромосомы $pter \rightarrow q21$, однако клинических проявлений синдрома Клайнфельтера выявлено не было. Во всех семьях были самопроизвольные аборт на ранних сроках развития беременности, которые могли быть следствием других вариантов несбалансированного кариотипа у плода. В первом наблюдении при двух беременностях из пяти были установлены одинаковые несбалансированные кариотипы у потомства в результате совместной-2 сегрегации, что составляет 40 %. Несмотря на достаточно редкое выявление сегрегации совместная-2, в целом, в литературе также описываются клинические наблюдения повторных случаев

несбалансированного кариотипа у потомков в результате такого типа сегрегации [3–5, 7]. Причиной этого, возможно, является количество и расположение в транслоцированных хромосомах специальных центров (pairing center), которые больше, чем центромеры оказывают влияние на синапс и, в конечном итоге, на сегрегацию хромосом [8].

Если в транслокации участвуют акроцентрические хромосомы, такие как 14, 15 или 22, которые содержат критические регионы микроделеционных синдромов, то дополнительно к частичной трисомии и моносомии по хромосомному участку появляется риск по микроделеционному синдрому, если разрыв в хромосоме прошел ниже критического региона [9].

Всем семьям было проведено медико-генетическое консультирование с оценкой прогноза для будущего потомства. Учитывая собственные наблюдения и анализ данных литературы, риск несбалансированного кариотипа у потомства в результате сегрегации совместная-2 оценен как высокий. При последующих беременностях рекомендовано пренатальное кариотипирование.

Заключение. Сегрегация совместная-2 относится к редкому типу и встречается, как правило, при транслокациях с малыми центрическими сегментами транслоцированных хромосом и с участием акроцентрической хромосомы. При медико-генетическом консультировании по прогнозу потомства у носителей таких транслокаций следует принимать во внимание акушерский анамнез, участвующие в транслокации хромосомы и совместимость вероятностного несбалансированного кариотипа с возможностью наступления беременности и рождения ребенка. Риск несбалансированного кариотипа у будущего потомства в результате сегрегации совместная-2 при носительстве реципрокной сбалансированной транслокации одним из супругов оценивается как высокий.

Литература

1. Chromosome abnormalities and genetic counseling / Eds. McKusick Gardner R.J., Sutherland G.R., 5th ed. Oxford University Press, 2018. 1268 p.
2. The Principles of Clinical Cytogenetics / Eds. Gersen S. L., Keagle M.B., 3rd ed. Human Press Inc., 2013. 569 p.
3. Cotton C., Cummins M., Smith A. Alternate, adjacent 2 and 3:1 meiotic segregation products from a balanced t(13;18)(q12;q11) carrier // Clin. Genet. – 1993. V. 44, № 4. P. 193–195.
4. Recurrent adjacent-2 segregation of a familial t(14;21)(q11.2;q11.2): phenotypic comparison of two brothers and a paternal aunt inheriting the der(14) / M. Chen [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2005. Vol. 132A, № 2. – P. 164–170.
5. Inherited 14q duplication and 21q deletion: a rare adjacent-2 segregation in multiple family members / B.J. Dave [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2009. Vol. 149A, № 10. P. 2248–2253.
6. Monosomy 21q: two cases of del(21q) and review of the literature / J.L. Huret [et al.] // Clin. Genet. – 1995. Vol. 48, № 3. P. 140–147.
7. Recurrence of an adjacent-2 segregation of a non-Robertsonian reciprocal translocation t(14;21)(q11.2;q11.2) / M. Maurin [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2013. Vol. 21. P. 429.
8. Luo P. The pairing center plays a key role in homolog pairing: an explanation for adjacent-2 segregation in interchange heterozygotes // Mol. Biol. Rep. – 2009. V. 36, № 5. P. 857–860.
9. Angelman syndrome caused by chromosomal rearrangements: a case report of 46,XX,+der(13)t(13;15)(q14.1;q12)mat,-15 with an atypical phenotype and review of the literature / Y.Niida [et al.] // Cytogenet Genome Res – 2016. Vol. 149, № 4 P. 247–257.

RARE SEGREGATION ADJACENT 2 ON THE EXAMPLE OF THREE CLINICAL CASES

Gromyko O.A., Golovataya E.I.

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

Summary. We present data of unbalanced karyotypes in the offspring of carriers of reciprocal translocations as the result of adjacent-2 segregation. The data of anamnesis, ultrasound and cytogenetic studies are presented.

Key words: reciprocal translocation, segregation, prenatal diagnosis, genetic counseling.

Поступила 23.07.2018

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ С ПРЕНАТАЛЬНО ВЫЯВЛЕННЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ У ПЛОДА

Ершова-Павлова А.А., Кульпанович А.И., Прибушения О.В., Наумчик И.В.

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

Резюме. Представлены результаты анализа исходов беременностей с различными нозологическими формами врожденных пороков развития легких у плода, выявленных в рамках пренатального популяционного ультразвукового скрининга, по данным архива РНПЦ «Мать и дитя» и текущим наблюдениям за период 2008–2017 гг.

Ключевые слова: врожденные пороки развития легких, кистозно-аденоматозный порок развития легких, легочная секвестрация, гипоплазия/аплазия легких, пренатальная ультразвуковая диагностика.

Введение. Врожденные пороки развития (ВПР) вносят существенный вклад в показатели мертворождаемости, младенческой и ранней детской заболеваемости, инвалидности и смертности [1, 2]. По данным ВОЗ в мире ежегодно рождается до 5 % детей с ВПР, из них до 2 % составляют некурабельные формы пороков.

Популяционная частота ВПР легких (ВПРЛ) составляет от 1:2000 до 1:2500 живорождений [3]. Эта группа включает пороки широкого нозологического спектра, которые могут проявляться летальными некурабельными формами, вызывать тяжелую симптоматику в антенатальном и постнатальном периодах, протекать асимптоматично [4]. ВПРЛ у плода могут сопровождаться смещением средостения, компрессией сердца и нижней полой вены, неиммунной водянкой, многоводием. «Золотым» стандартом пренатальной диагностики ВПР у плода является динамическое ультразвуковое исследование (УЗИ). В связи с особенностями эмбриогенеза легких, общая оценка размеров легких плода с помощью УЗИ возможна с 12 недель беременности, выявление ВПРЛ – преимущественно во 2 триместре [5].

Наиболее часто встречающимися нозологическими формами ВПРЛ являются: кистозно-аденоматозный порок развития легких (КАПРЛ) I, II, III типов, экстралобарный и интралобарный тип легочной секвестрации (ЛС), гипоплазия легких (ГЛ), аплазия, агенезия легкого, бронхогенная киста и другие.

Постнатально многие нозологические формы ВПРЛ манифестируют респираторным дистресс-синдромом, сочетанным с воспалением в пораженном участке легкого, и развитием пневмонии уже в раннем неонатальном периоде [6]. Прогноз для большинства ВПРЛ неоднозначен. В большинстве случаев пороки постнатально сопровождаются стойкой утратой функции и трудоспособности вследствие тяжести и объема поражения легких, для некоторых из них возможна интра- и постнатальная хирургическая коррекция, все это делает актуальным разностороннее изучение проблемы ВПРЛ [7–8].

Цель работы: провести анализ исходов беременностей и оценить структуру выявляемых при ультразвуковом скрининге беременных в 1 и 2 триместрах ВПРЛ у плода.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили 195 случаев ВПРЛ, выявленных у плодов 1 и 2 триместров в рамках пренатального УЗИ скрининга беременных, по данным архива РНПЦ «Мать и дитя» и текущим наблюдениям за период 2008–2017 гг.

Пренатальное УЗИ осуществляли на сканерах Siemens (Sonoline Versa Plus) и Voluson 730 Expert с использованием трансабдоминального (4МГц) и трансвагинального (6,6 и 7МГц) датчиков.

При выявлении ВПРЛ у плода проводилось медико-генетическое консультирование с рекомендациями по тактике ведения беременности. При некурабельных

формах ВПРЛ осуществлялась элиминация плодов и проводилось патоморфологическое исследование с целью верификации пренатально установленных диагнозов.

Результаты исследования и обсуждение. Из числа женщин, обратившихся за период 2008–2017 гг. для проведения пренатальной УЗ диагностики в РНПЦ «Мать и дитя», у 195 были выявлены ВПРЛ у плода. Возраст женщин с ВПРЛ у плода варьировал от 16 до 42 лет, средний возраст составил $28 \pm 4,9$ лет. Преимущественным сроком выявления ВПРЛ при пренатальном УЗ скрининге являлся 2 триместр беременности, в среднем в 20 нед. 2 дн. (11 нед. 6 дн. – 33 нед. 6 дн.). В этом сроке ВПРЛ у плода был выявлен в 160 (84,2 %) случаях.

Ретроспективный анализ данных УЗИ легких плода показал, что, начиная с конца 1-го триместра, наиболее характерным УЗ признаком ВПРЛ является повышение эхогенности тканей легких. Этот УЗ признак наблюдался в 100 % случаев.

В структуре ВПРЛ, выявленных у плода при УЗ пренатальном скрининге беременных, наиболее часто встречающейся формой порока был КАПРЛ – 148 (75,9 %) случаев. Из всех случаев КАПРЛ изолированные формы составили 142 (95,9 %) случая, в 6 случаях (4,1 %) КАПРЛ наблюдался в составе множественных ВПР (МВПР) и в сочетании с ЛС. ЛС был выявлен в 38 (19,5 %) случаях, из них изолированный ЛС – 33 (86,8 %) случая. В 2 (5,3 %) случаях ЛС был в составе МВПР, в 3 (7,9 %) – в сочетании с КАПРЛ. ГЛ оказалась наименее часто встречающейся формой ВПРЛ. Всего такие пороки были выявлены в 10 (5,1 %) случаях, из них в 6 (60,0 %) случаях ГЛ была изолированным пороком, в 4 (40,0 %) – в составе МВПР. Были выявлены также 1 случай бронхогенной кисты и 1 случай агенезии правого легкого.

Анализ исходов беременностей плодом с ВПРЛ приведен в таблице 1. Как видно из представленных данных, живорождением из 195 завершилась 121 (62,1 %) беременность, 2 (1,0 %) завершились спонтанным абортом, 71 (36,4 %) были прерваны по генетическим показаниям во 2 триместре. На момент анализа данных 1 (0,5 %) беременность с левосторонней гипоплазией легкого у плода продолжалась.

Таблица 1 – Исходы беременностей при пренатальном ультразвуковом выявлении врожденных пороков развития легких у плода.

Исходы беременностей	Количество беременностей / %	
Спонтанный аборт	2	1,0
Прерывание беременности по генетическим показаниям	71	36,4
Живорождение	121	62,1
Продолжающаяся беременность	1	0,5
Всего беременных с ВПРЛ у плода	195	100

Из 71 прерванной по генетическим показаниям беременности в 67 (94,4 %) случаях основанием для прерывания беременности являлся нарастающий характер компрессии, смещения органов средостения и увеличение объема поражения легких плода по результатам УЗИ в динамике. В 4 (5,6 %) случаях беременность была прервана в связи с ВПРЛ, сочетанными с некурабельными ВПР других органов.

Структура ВПРЛ у плодов при беременностях, прерванных по генетическим показаниям, представлена в таблице 2. Наиболее частым ВПРЛ у плода, послужившим причиной прерывания беременности, являлся КАПРЛ (62/84,9 % случаев), изолированный с выраженным поражением ткани легкого, сочетанный с другими ВПРЛ или входящий в состав МВПР.

Таблица 2 – Структура врожденных пороков развития легких у плодов при беременностях, прерванных по генетическим показаниям

Нозологическая форма порока	Количество беременностей плодами с ВПРЛ, прерванных по генетическим показаниям, %	
КАПРЛ	59	80,8
КАПРЛ/ЛС	2	2,7
КАПРЛ/МВПР	1	1,4
ЛС	6	8,3
ГЛ/МВПР	2	2,7
ГЛ в сочетании с маловодием	2	2,7
Агенезия правого легкого	1	1,4
Всего ВПРЛ	73	100

Анализ случаев КАПРЛ у плода, как причины прерывания беременности по генетическим показаниям, представлен на рисунке 1. Показано, что наиболее частой формой КАПРЛ, послужившей причиной прерывания беременности, был мелко-кистозный порок III типа – 34 (54,8 %) случая. У плодов с этим типом порока наблюдались обширные, гиперэхогенные участки легкого, представляющие собой конгломерат кист, размер которых не превышал 0,5 см в диаметре. II тип КАПРЛ, характеризующийся прилежащими друг к другу в ткани лёгкого кистами диаметром 0,5–2 см, наблюдался в 22 (35,5 %) случаях. I тип КАПРЛ с кистами размером 5–10 см в диаметре составил 6 (9,7 %) случаев.

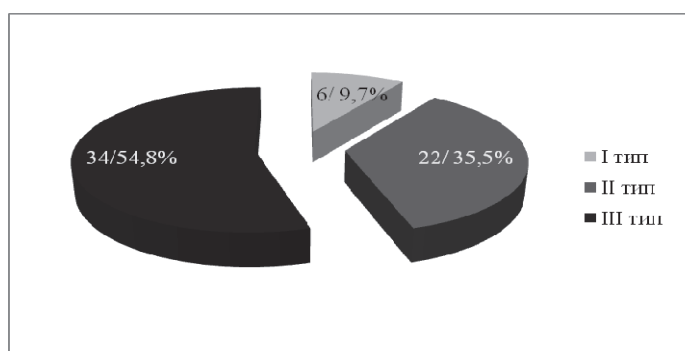


Рисунок 1 – Типы кистозно-аденоматозного порока развития легких у плода, выявленных при ультразвуковом пренатальном скрининге беременных в РНПЦ «Мать и дитя» за 2008–2017 гг.

Наиболее часто отмечался односторонний КАПРЛ левосторонний – 34 (54,8 %) случая, правосторонний КАПРЛ был выявлен в 26 (41,9 %) случаях. Двустороннее поражение легких было обнаружено в 2 (3,3 %) случаях.

Смещение органов средостения является неблагоприятным прогностическим УЗ признаком при КАПРЛ и происходит при наличии значительного количества кист различного диаметра в ткани легкого. Анализ степени смещения органов средостения при различных типах КАПРЛ у плодов при прерванных по генетическим показаниям беременностях известен в 44 случаях из 62 и представлен на рисунке 2. Как видно из приведенных данных, кисты большого диаметра, характерные для I типа КАПРЛ (6 случаев), приводили к умеренному – 5 случаев, или значительному – 1 случай, смещению средостения. Кисты средних размеров, характерные для II типа КАПРЛ (22 случая), вызывали значительное (8/36,4 % случаев), или умеренное (9/49,9 % случаев), смещение средостения. Смещения средостения при этом типе КАПРЛ не наблюдалось в 5/22,7 % случаях. В группе плодов с III типом КАПРЛ (34 случая) значительное смещение средостения наблюдалось – в 16/50,0 % случаях.

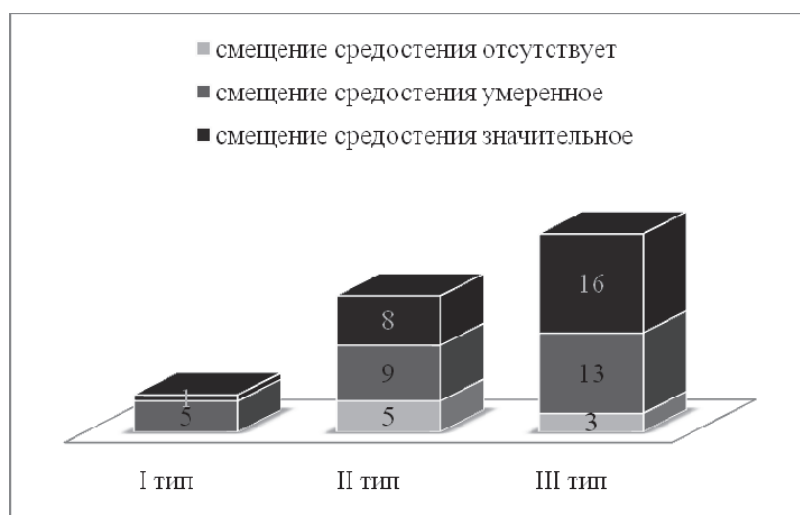


Рисунок 2 – Степень смещения органов средостения при кистозно-аденоматозных пороках развития легких у плодов

Показаниями для прерывания беременности плодом с КАПРЛ являлись повышение эхогенности пораженного или ранее здорового легкого, увеличение пораженного легкого в объеме, нарастание степени смещения органов средостения по результатам динамического пренатального УЗИ.

ЛС у абортированных по генетическим показаниям плодов, как видно из данных, приведенных в таблице 2, наблюдалась в 8 (11,0 %) случаях, из них в 6 (75,0 %) – порок был изолированным, в 2 (25,0 %) – сочетался с КАПРЛ. При изолированных формах ЛС измененная часть легкого имела повышенную эхогенность, однородную структуру, четкие контуры, располагалась в паренхиме легкого (интралобарный тип – 3 случая) или за пределами висцеральной плевры (экстралобарный тип – 3 случая) и получала питание от изолированного сосуда, отходящего непосредственно от аорты. В 3 случаях экстралобарного типа ЛС у 2 плодов смещение органов средостения не наблюдалось, в 1 случае, при секвестре значительных размеров, отмечено выраженное смещение органов средостения. У 3 плодов с интралобарным типом ЛС смещения органов средостения не обнаружено.

Показаниями для прерывания беременности при ЛС у плода послужили признаки плеврального выпота, нарастание степени смещения органов средостения, ухудшение показателей доплерометрии по результатам повторного УЗИ плодов в динамике.

Беременности с ГЛ у плодов, прерванные во 2 триместре, составили 4 случая (5,4 %). В 2 случаях ГЛ была двусторонней и сочеталась с маловодием, в 2 случаях входила в состав МВПР (гипоплазия мозжечка, косолапость и др.).

Показаниями для прерывания беременности плодом с ГЛ являлись декомпенсированное состояние плода по данным УЗИ, сопутствующие пороки.

1 беременность была прервана, вследствие агенезии правого легкого у плода.

Во всех случаях прерывания беременности плодом с ВПРЛ осуществлялась патоморфологическая верификация пренатального УЗ диагноза. Все УЗ пренатальные диагнозы ЛС и ГЛ совпали с патологоанатомическим диагнозом. Для КАПРЛ совпадение диагнозов составило 89,1 %, в остальных случаях помимо КАПРЛ были выявлены другие ВПРЛ или ВПР других органов и систем. Совпадение УЗ пренатального диагноза с патологоанатомическим свидетельствует о высокой эффективности пренатального УЗИ при данной патологии.

Среди всех беременностей с пренатально установленным диагнозом ВПРЛ родился живым 121 (62,0 %) ребенок. Среди общего числа живорожденных детей 10 (8,0 %) родились недоношенными, 8 (6,6 %) – умерли в возрасте до 5 лет. Из этих

8 детей 7 (5,8 %) умерли вследствие некурабельных изолированных пороков легких, 1 ребенок – вследствие правостороннего КАПРЛ II типа в составе МВПР. В группе из остальных 113 детей основным пренатальным диагнозом ВПРЛ являлся КАПРЛ, который наблюдался у 83 (73,4 %) детей, ЛС был у 29 (25,7 %) детей, у 1 (0,9 %) – бронхогенная киста. У 13 (11,5 %) детей в раннем неонатальном периоде была выявлена врожденная пневмония. Для анализа и/или верификации постнатального диагноза были доступны 110 детей. Все дети были обследованы с помощью клинических и инструментальных методов исследования, включающих рентгенографию и/или КТ органов грудной клетки. Пренатальный диагноз ВПРЛ был подтвержден у 45 (40,9 %) обследованных постнатально детей.

Заключение. Решающую роль в комплексе мероприятий по профилактике рождения детей с некурабельными ВПРЛ играет пренатальная УЗ диагностика. Оптимальным сроком для постановки пренатального УЗ диагноза является 2 триместр беременности. В случае выявления ВПРЛ требуется проведение динамического УЗИ легких плода. Тактика ведения беременности плодом с ВПРЛ основана на нозологическом типе порока и характере сопутствующих нарушений и аномалий.

Литература

1. Ершова-Павлова, А.А., Прибушения О.В., Наумчик И.В. Кистозно-аденоматозный порок развития легких – возможности выявления в пренатальном периоде / А.А. Ершова-Павлова, О.В. Прибушения, И.В. Наумчик // Достижения медицинской науки Беларуси : рецензируемый научно-практический ежегодник / Бел. Центр науч. мед. информации, Академия мед. наук РБ. – Минск: БелЦНМИ, 2017. – Выпуск 1. – С. 62–63.
2. Singh, R. The argument for operative approach to asymptomatic lung lesions / R. Singh, M. Davenport // Semin. Pediatr. Surg. – 2015. – Vol. 24, iss. 4. – P. 187–195.
3. Surveillance of fetal lung lesions using the congenital pulmonary airway malformation volume ratio: natural history and outcomes / C. Macardle et. al. // Prenatal. Diagn. – 2016. – Vol. 36, iss. 3. – P. 282–289.
4. Кохно, Н.И. Врожденные заболевания легких плода (течение беременности, диагностики и исходы) // Автореф.канд.дис. – М. – 2010. – 23 с.
5. Prenatal diagnosis of congenital lung malformations / L. Alamo et al. // Pediatr. Radiol. – 2012. – Vol. 42, iss. 3. – P. 273–283.
6. Галягина, Н.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и анализ перинатальных и отдаленных исходов у детей с врожденными пороками развития легких // Автореф.канд.дис. – Н.Н. – 2014. – 24 с.
7. Puligandla, P. Congenital lung lesions malformations / P. Puligandla, J.M. Laberge // Clin. Perinatol. – 2012. – Vol. 39, iss. 2. – P. 331–347.
8. Parik, D.H. Congenital lung lesions: postnatal management and outcome lesions / D.H. Parikh, S.V. Rasiah // Semin. Pediatr. – 2015. – Vol. 24, iss. 4. – P. 160–167.

OUTCOMES OF PREGNANCIES WITH PRENATALLY IDENTIFIED CONGENITAL LUNG MALFORMATIONS IN FETUS

Ershova-Pavlova A.A., Kulpanovich A.I., Pribushenya O.V., Naumchik I.V.

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

Summary. The results of the analysis of outcome of pregnancies in prenatal detection of different nosological forms of congenital lung malformations in fetus identified through prenatal ultrasound screening population, according to the archive of RSPC «Mother and child» and current observations for the period 2008–2017.

Key words: Congenital malformation of lung, cystic adenomatous malformation of the lung, pulmonary sequestration, hypoplasia/aplasia of the lungs, prenatal ultrasound diagnosis.

Поступила 17.07.2018

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТЕЙ И РОДОВ С ПРЕНАТАЛЬНО УСТАНОВЛЕННОЙ АГЕНЕЗИЕЙ/ДИСГЕНЕЗИЕЙ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА У ПЛОДА

Зобикова О.Л.

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

Резюме. Проанализированы исходы беременностей и родов с пренатально установленным пороком развития центральной нервной системы (ЦНС) плода – агенезией / дисгенезией мозолистого тела (МТ). Изучен вклад хромосомной этиологии в возникновении данной патологии. Оценена эффективность диагностики агенезии / дисгенезии МТ при скрининговом ультразвуковом исследовании головного мозга плода и необходимость дополнительного использования пренатальной магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Ключевые слова: центральная нервная система, пороки развития, агенезия мозолистого тела, пренатальная диагностика.

Введение. Врожденные пороки развития (ВПР) ЦНС у детей являются одной из актуальных проблем современной медицины. Это обусловлено высокой частотой встречаемости и значительной долей в структуре перинатальной и младенческой смертности [1]. Популяционная частота ВПР ЦНС в Беларуси (за 2012–2016 гг.) по данным белорусского регистра ВПР составляет 3,29‰, агенезии МТ – 0,41‰.

МТ является самой большой комиссурой головного мозга, соединяющей полушария. Формирование МТ начинается на 6–8 неделе беременности с закладки его переднего отдела (колена), затем среднего (тела) и последними образуются валик и клюв МТ. Перекрест волокон переднего отдела МТ с проникновением из одного полушария в другое начинается на 12 неделе беременности. Завершается формирование МТ уже после рождения ребенка. МТ содержит более 190 миллионов аксонов, каждый из которых образует гомотопические или гетеротопические связи между удаленными областями коры головного мозга. Эти связи определяют множество когнитивных функций, включая речь, абстрактное мышление, а также участвуют в объединении сложной сенсорной информации между полушариями [2].

Агенезия/дисгенезия МТ является распространенным пороком головного мозга, выявляемым при скрининговом ультразвуковом (УЗ) исследовании во 2–3 триместрах беременности. Частота данного порока головного мозга оценивается зарубежными авторами 1:4000–10000 (0,5–0,7‰) новорожденных. Значительно чаще агенезия / дисгенезия МТ встречается в группе детей с неврологическими нарушениями и аутизмом (2–3 %) [3–5].

Агенезия/дисгенезия МТ может быть результатом сосудистых нарушений, токсических и инфекционных воздействий на эмбрион / плод, а также обусловлена хромосомными, синдромальными, метаболическими заболеваниями [6]. Порок формируется в результате нарушения многочисленных этапов развития нервной системы от раннего срединного телэнцефалического паттерна (деление мозга на полушария) до завершения процессов нейрональной миграции и миелинизации нервных волокон. Отсутствие всех 4 отделов МТ описывают как агенезию МТ, отсутствие 1–3 – как частичную агенезию или дисгенезию МТ, наличие всех отделов МТ, но уменьшенных в объеме и размере определяют как гипоплазию.

Агенезия/дисгенезия МТ может быть изолированной патологией, но чаще сочетается с другими пороками развития ЦНС и является системной аномалией. Когнитивные и неврологические нарушения у пациентов с агенезией / дисгенезией МТ значительно варьируют от нормы или умеренных поведенческих проблем при изолированном пороке, до тяжелой неврологической симптоматики с грубой

задержкой интеллектуального развития при системных или множественных пороках развития.

В связи со сроками формирования МТ пренатальная диагностика агенезии / дисгенезии МТ в ранние сроки проблематична и становится возможной с 20–22 недель беременности [7]. Первые публикации, посвященные УЗ диагностике агенезии МТ, появились в 1980 гг. Были описаны типичные сонографические признаки: отсутствие визуализации полости прозрачной перегородки, кольпоцефалия, приподнятый и расширенный третий желудочек мозга, аномальный ход перикаллезной артерии, которыми широко пользуются врачи УЗ диагностики и в современных условиях. Указанные признаки являются косвенными и могут отсутствовать в случае частичной агенезии МТ [8]. Современные методы УЗ диагностики в виде трехмерной сонографии могут успешно применяться для реконструкции анатомии МТ; в случае неоднозначных УЗ данных, возможно использование пренатальной МРТ головного мозга плода [9].

По опубликованным данным, наиболее целесообразно использовать МРТ головного мозга плода в случаях УЗ признаков нарушения формирования борозд и извилин, подозрения на объемные образования и смещение и/или аномалии развития срединных структур. При выявлении патологии обязательным этапом является медико-генетическое консультирование семьи с предоставлением ей информации о прогнозе жизни ребенка в случае его рождения.

Цель работы: Оценить возможности ультразвуковой пренатальной диагностики агенезии/дисгенезии МТ, проанализировать исходы беременностей и состояние здоровья новорожденных с агенезией/дисгенезией МТ, выявленной пренатально. Изучить вклад хромосомного дисбаланса и спектр сопутствующей патологии у пациентов с агенезией/дисгенезией МТ.

Материалы и методы исследования. Группу исследования составили 64 случая с установленной агенезией/дисгенезией МТ плода во 2–3 триместре беременности при скрининговом УЗ исследовании за 2012–2016 гг.

УЗИ выполнялось на аппарате GE Voluson 730 с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков (4,0–9,0 МГц). Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга плода проводилась на аппарате Philips Ingenia 1.5T.

Проведено стандартное исследование кариотипов (GTG-banding), патоморфологическое исследование прерванных плодов, генеалогический анализ родословных.

Результаты исследования и обсуждение. В группе исследования пренатально установленных аномалий развития МТ (агенезия МТ/дисгенезия МТ) у 7(11 %) из 64 пациентов пренатальный диагноз агенезии/дисгенезии МТ не подтвержден: у 4 плодов по результатам патоморфологического исследования идентифицирована гидроцефалия, у 3 детей после рождения по данным МРТ головного мозга аномалий развития не установлено.

Таким образом, процент совпадения пренатального УЗ диагноза и окончательного (после патоморфологического исследования или магнитно-резонансной томографии головного мозга новорожденного) составил 89 % (57/64).

Среди 57 пациентов с подтвержденной аномалией МТ прерыванием по медико-генетическим показаниям во втором триместре завершилась 31 беременность, 26 – рождением ребенка.

Средний срок родоразрешения составил 37,2 (28–40) недели, в 4 случаях произошли преждевременные роды (28–35 недель гестации). Масса тела доношенных новорожденных, составила для девочек 3200 ± 250 г, для мальчиков – 3239 ± 240 и не отличалась от средней возрастной нормы.

Данные о количестве и структуре случаев с агенезией/дисгенезией МТ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Структура и количество случаев аномалий развития МТ

	Агенезия / дисгенезия МТ				
	изолиро- ванный	системный	в составе МВПР	в составе ХБ	Всего
Плоды прерванные по генетическим показаниям	8	9	8	7	32
Новорожденные	16	5	4	0	25
Всего	24	14	12	7	57

Примечание: МВПР – множественные врожденные пороки развития, ХБ – хромосомная болезнь

В 66,7 % (16/24) случаев изолированной формы агенезии/дисгенезии МТ беременность завершилась рождением ребенка. Все пробанды с хромосомным дисбалансом 7/25, 9 из 14 (65 %) беременностей плодами с агенезией/дисгенезией МТ как системный порок развития ЦНС и 8 из 12 (67 %) случаев агенезии/дисгенезии МТ в симптомокомплексе МВПР были прерваны по медико-генетическим показаниям. Спектр сопутствующих пороков развития у пациентов с системными и множественными пороками развития представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Спектр ВПР, сопутствующих агенезии МТ (системные и МВПР n=26)

ВПР отдельных органов и систем	Количество случаев	
	прерванные	рожденные
<i>Центральная нервная система</i>		
гидроцефалия	4	3
арахноидальная киста	2	1
гипоплазия мозжечка/ синдром Денди-Уокера	1	2
шизэнцефалия	1	–
spina bifida	1	–
расщелина губы/неба	1	–
<i>Сердечно-сосудистая система</i>		
дефекты перегородок сердца	4	2
аномалии магистральных сосудов	3	–
<i>Мочевыделительная система</i>		
гидронефроз	1	–
гипоплазия/дисплазия почек	1	–
<i>Опорно-двигательный аппарат</i>		
контрактуры	2	
косоплапость	1	1
синдактилия	1	–

Пробанды с изолированной агенезией/дисгенезией МТ (n=16) осмотрены в возрасте 2–6 лет. У 2 детей, рожденных в сроке гестации 36 и 37 недель, на первом году жизни отмечалась задержка моторного развития, при повторном осмотре в возрасте 3 лет оба ребенка были клинически здоровы. У остальных 14 пробандов отклонений в психомоторном и физическом развитии не наблюдалось. Таким образом, можно сделать вывод, что пренатальная диагностика изолированной формы агенезии МТ предполагает благоприятный витальный прогноз и низкий риск неврологических осложнений у новорожденных. Большинство исследований показывают, что прогноз изолированной агенезии/дисгенезии МТ, диагностированной во время беременности, благоприятный для большинства пробандов [10]. Неблагоприятный исход, как правило, связан с хромосомными или синдромальными формами агенезии/дисгенезии МТ, ассоциированной с системными или множественными пороками развития.

При анализе результатов обследования группы рожденных детей с агенезией/дисгенезией МТ в составе системного порока (n=5) установлено, что сопутствующей патологией ЦНС у 2 пробандов являлась гидроцефалия, у 2 – срединная арахноидальная киста в сочетании с вентрикуломегалией, у 1 – гипоплазия мозжечка. Все дети имели неврологические проявления в виде судорожного синдрома, с дебютом в возрасте от 2 до 6 месяцев и задержки психомоторного развития. Таким образом, наличие сочетанных аномалий головного мозга у плода увеличивает риски по неблагоприятным неврологическим исходам.

Витальный и неврологический прогноз для детей с агенезией/дисгенезией МТ в составе МВПР (n=4) дискутабелен. Так, на первом году жизни умер 1 ребенок, что было связано с тяжестью сопутствующих ВПР (гидроцефалия, множественные контрактуры, ВПС). У 1 пациента, имеющего агенезию МТ в сочетании с гипоплазией мозжечка, ВПС:ДМПП в возрасте 1 года наблюдался судорожный синдром и выраженная задержка психомоторного развития. Двое детей с частичной агенезией МТ и ВПС (ДМПП) на момент осмотра в возрасте 1 и 1,5 лет неврологических проявлений не имели. При пренатальном выявлении агенезии/дисгенезии МТ с пороками развития других органов и систем необходимо учитывать характер поражения, тяжесть, а также возможность коррекции сопутствующих пороков развития.

В группе беременностей, прерванных по генетическим показаниям (n=32) на долю хромосомного дисбаланса приходится 7 из 32 случаев (22 %), множественных ВПР – 8 из 32 (25 %), 8 из 32 (25 %) плодов с изолированной агенезией/дисгенезией МТ и 9 из 32 (28 %) пробандов с аномалией МТ в составе системного порока развития. Среди случаев с хромосомным дисбалансом у 2 пробандов установлена трисомия 13 (синдром Патау), у 1 – синдром Эдвардса, у 2 плодов выявлены структурные перестройки хромосом 8 и 13 (add 8, add 13), 2 – перестройки с участием половых хромосом (46,der(X)Y, 47,XXY). По литературным данным у мужчин с синдромом Кляйнфельтера агенезия МТ была описана только у 1 пациента, у которого кроме анеуплоидии по половым хромосомам установлен синдром Шинцеля-Гедеона с аутосомно-рецессивным типом наследования. Исследования 14 пациентов с кариотипом 49,XXXXY показали, что МТ при наиболее тяжелой форме синдрома Кляйнфельтера может быть утончено, но сохраняет в строении все свои отделы [11, 12]. Таким образом, в нашем случае вероятно случайное сочетание хромосомного дисбаланса с агенезией МТ.

Среди плодов с множественными ВПР, прерванных по генетическим показаниям, у 7 из 8 плодов (n=8) сочетанной аномалией развития являлся порок сердца (3 – аномалии магистральных сосудов, 4 – дефекты перегородок сердца). Кроме того, у 4 плодов с ДМПП/ДМЖП дополнительно выявлены пороки почек в 2 случаях и контрактуры крупных суставов в 2, в 1 – расщелина губы и неба. У 4 из 9 плодов с системными пороками развития ЦНС сочетанной патологией с агенезией/дисгенезией МТ была выраженная гидроцефалия, у 2 – срединная арахноидальная киста больших размеров, по 1 случаю шизцефалии, spina bifida, аномалии Денди-Уокера. Наличие сопутствующей тяжелой патологии определяет неблагоприятный витальный и неврологический прогноз у детей.

В нашем исследовании 6 пациентам выполнено пренатальная МРТ ГМ плода (4 во 2 триместре беременности, 2 – в третьем). Исследования, проведенные во втором триместре, определяли дальнейшую тактику по беременности. В 1 случае пренатальный УЗ диагноз дисгенезия МТ после проведения МРТ изменен на агенезию МТ, у 3 пробандов с агенезией/дисгенезией МТ и гидроцефалией УЗ диагноз имел полное совпадение по результатам МРТ и патоморфологическим данным. Двум плодам выполнено МРТ головного мозга в сроках 34 и 33 недели гестации, данное исследование было обосновано резким увеличением размеров арахноидальной кисты у 1 плода и подозрением на аномальное формирование борозд у второго. С учетом результатов

МРТ исследования родоразрешение плода с арахноидальной кистой проведено в условиях стационара 4 уровня, ребенок после рождения проконсультирован нейрохирургом; у второго плода по данным МРТ установлена полимикрогирия лобных долей. В связи с этим, в случаях выявления данных аномалий при УЗИ головного мозга плода можно рассматривать использование дополнительных методов визуализации, в частности пренатальную МРТ, для уточнения типа и тяжести порока, наличия/отсутствия сопутствующих аномалий и определения дальней тактики ведения беременности и родов.

Установление диагноза, знание особенностей форм различной патологии ГМ позволяют помочь семье в принятии решения о прерывании/продолжении беременности плодом с аномалией ЦНС, а также они необходимы для определения тактики ведения родов и необходимости специализированной медицинской помощи новорожденному в первые дни жизни.

Литература

1. Барышнев Ю.И., Бахарев В.А. Эмбриопатии: Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета. – М.: Триада-Х, 2010. – 500 с.
2. Wahl M. et al. Variability of homotopic and heterotopic callosal connectivity in partial agenesis of the corpus callosum: a 3T diffusion tensor imaging and Q-ball tractography study // *Am. J. Neuroradiol.* – 2009. – Vol.30, N 2. – P. 282–289.
3. Paul L.K. et al. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity // *J.Nat. Rev. Neurosci.* – 2007. – Vol. 8, N 4. – P. 287–299.
4. Glass H.C. et al. Agenesis of the corpus callosum in California 1983–2003: a population-based study // *Am. J. Med. Genet.* – 2008. – Vol. 146A, N 19. – P. 2495–2500.
5. Paul L.K. et al. Agenesis of the corpus callosum and autism: a comprehensive comparison // *J.Brain* – 2014. – Vol. 137, N 6 – P. 1813–1829.
6. Sotiriadis A. and G. Makrydimas Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol.206, N 4 – P. 337
7. Santo S. et al. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum // *J.Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol.40, N 5. – P 513–521.
8. Comstock C.H. et al. Agenesis of the corpus callosum in the fetus: its evolution and significance // *J.Ultrasound. Med.* – 1985. – Vol.4, N 11. – P. 613–616.
9. Glenn O.A. et al. Fetal magnetic resonance imaging in the evaluation of fetuses referred for sonographically suspected abnormalities of the corpus callosum // *J. Ultrasound. Med.* – 2005. – Vol. 24, N 6. – P. 791–804.
10. D'Antonio F. et al. Outcomes Associated With Isolated Agenesis of the Corpus Callosum: A Meta-analysis // *J. Pediatrics* – 2016. – Vol.138, N 3.
11. Ozkinay F.F. et al. Agenesis of the corpus callosum in Schinzel-Giedion syndrome associated with 47,XXY karyotype // *J. Clin. Genet.* – 1996. – Vol.50 N 3. – P. 145–148.
12. Blumenthal J.D. et al. Brain morphological abnormalities in 49, XXXXY syndrome: A pediatric magnetic resonance imaging study // *J. Neuroimage Clin.* – 2013. – Vol.2. – P. 197–203.

OUTCOMES OF PREGNANCIES AND CLINICAL OUTCOMES OF PRENATALLY DIAGNOSED AGENESIS OF CORPUS CALLOSUM

Zobikova O.L.

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

Summary. The structure of central nervous system congenital malformations was analyzed based on the results of ultrasound and pathomorphological investigations of the fetuses. Chromosomal etiology contribution to the occurrence of this pathology was studied. The efficiency of corpus callosum abnormalities diagnostics of pregnancy was evaluated. The need to use prenatal magnetic resonance imaging is discussed.

Key words: central nervous system, malformations, agenesis of corpus callosum, prenatal diagnostics.

Поступила 03.08.2018

НЕОНАТАЛЬНО ЛЕТАЛЬНАЯ ГИПОФОСФАТАЗИЯ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Лазаревич А.А.

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

Резюме. Приводим ультразвуковые и патоморфологические описания собственных наблюдений неонатально летальной гипофосфатазии выявленных в I триместре беременности и представляем ряд уникальных характеристик, которые помогут дифференцировать данную патологию при первом скрининговом ультразвуковом исследовании. Нозологический диагноз установлен при патологоанатомическом исследовании.

Ключевые слова: Неонатально летальная гипофосфатазия, первый триместр, пренатальная ультразвуковая диагностика, морфологические проявления, дифференциальная диагностика

Введение. Неонатально летальная гипофосфатазия (НЛГФ) очень редкая летальная патология, характеризующаяся низкими уровнями неспецифической щелочной фосфатазы ткани, необходимой для нормальной минерализации костей. Тяжесть гипофосфатазии напрямую коррелирует со степенью дефицита сывороточной и тканевой активности щелочной фосфатазы. НЛГФ возникает в результате рецессивных мутаций в гене *TNSALP*, картированном на хромосоме 1p34-p36 [1]. НЛГФ характеризуется выраженной гипоминерализацией закладок свода черепа и скелета, приводящей к деформации, укорочению трубчатых костей. В РБ зарегистрированы только 2 случая этой патологии.

НЛГФ и несовершенный остеогенез (НОГ) 2 типа имеют общие пренатальные проявления в виде гипоминерализации черепа и укорочения и искривления всех трубчатых костей и ребер, которые проявляются уже в первом триместре беременности. Схожесть клинических проявлений делают практически неразличимыми эти состояния при ультразвуковом исследовании (УЗИ) даже в более поздние сроки гестации.

Приводим УЗ и патоморфологические описания собственных наблюдений НЛГФ в I триместре беременности и представляем ряд уникальных характеристик, которые помогут дифференцировать данные патологии уже при первом скрининговом УЗИ.

Материал и методы исследования. Все наблюдения были выявлены при ультразвуковом (УЗ) скрининге беременных, проводимом в г. Минске в сроке 10–13 недель. Исследование проводилось специалистами отделения пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» на аппарате Voluson 730 Expert трансабдоминальным (4–8 МГц) и трансвагинальным (4–9 МГц) датчиками. Помимо выявления анатомических дефектов, измеряли толщину воротникового пространства (ТВП). Патологоанатомическая верификация пренатального диагноза осуществлена автором в лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований РНПЦ «Мать и дитя». Материал после кюретажа в I триместре исследовался при использовании стереомикроскопа SM-20. Измерение сегментов конечностей (плеча, предплечья, кисти, бедра, голени, стопы) производилось с помощью циркуля-измерителя и миллиметровой линейки. Оценка первичных центров окостенения (ПЦО) в диафизах длинных трубчатых костей проводилась на свежих образцах, освобожденных от мягких тканей. Морфометрия ПЦО производилась на изображениях, которые получали с помощью цифровой камеры «DC3-420TH», установленной на стереомикроскопе и снабженной измерительным устройством и с помощью циркуля-измерителя. Полученные результаты сравнивали с ранее разработанными нормативными показателями [2]. Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике с предварительной декальцинацией муравьиной

кислотой в смеси с 10 % раствором формалина в течение двух недель [3]. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином. Проведено рентгенологическое исследование плода 12 недель гестации.

Результаты исследования и обсуждение. Приводим УЗ и патоморфологические описания случая № 1168.

Беременная Г, 32 года, мужу 31 год, брак второй, неродственный. В данном браке предыдущая беременность была неразвивающаяся в сроке 6 недель. Настоящая беременность по счету 7-я. В первом браке первая беременность завершилась родами здорового мальчика весом 3750 гр, 2–5 беременности были прерваны методом вакуум аспирации. У брата беременной умственная отсталость.

При первом УЗИ в сроке 11 недель (копчико-теменной размер (КТР) плода – 40,6 мм, ТВП – 1,3 мм) выявлено укорочение длинных трубчатых костей и контрактуры суставов верхних и нижних конечностей (рисунок 1 А). Специалист УЗД дал заключение: ССД (артрогрипоз) и назначил повторное УЗИ через 7 дней, в ходе которого (КТР-50, итоговый срок – 11,5 недель) отмечены особенности в области лица: линейный гиперэхогенный тяж в области верхней челюсти (рисунок 1 Б), ротовая щель в виде «рыбьего рта», отсутствие дифференциации хрусталиков. Выявлен подкожный отек в области туловища 1,6 мм, укорочение трубчатых костей, контрактуры суставов верхних и нижних конечностей (рисунок 1 В). УЗ заключение: артрогрипоз. Проведено цитогенетическое исследование ПВХ, получен нормальный женский кариотип. После МГК беременность была прервана в 1 триместре.



А – ангуляция верхних и нижних конечностей у плода 11 недель гестации (3 D режим),

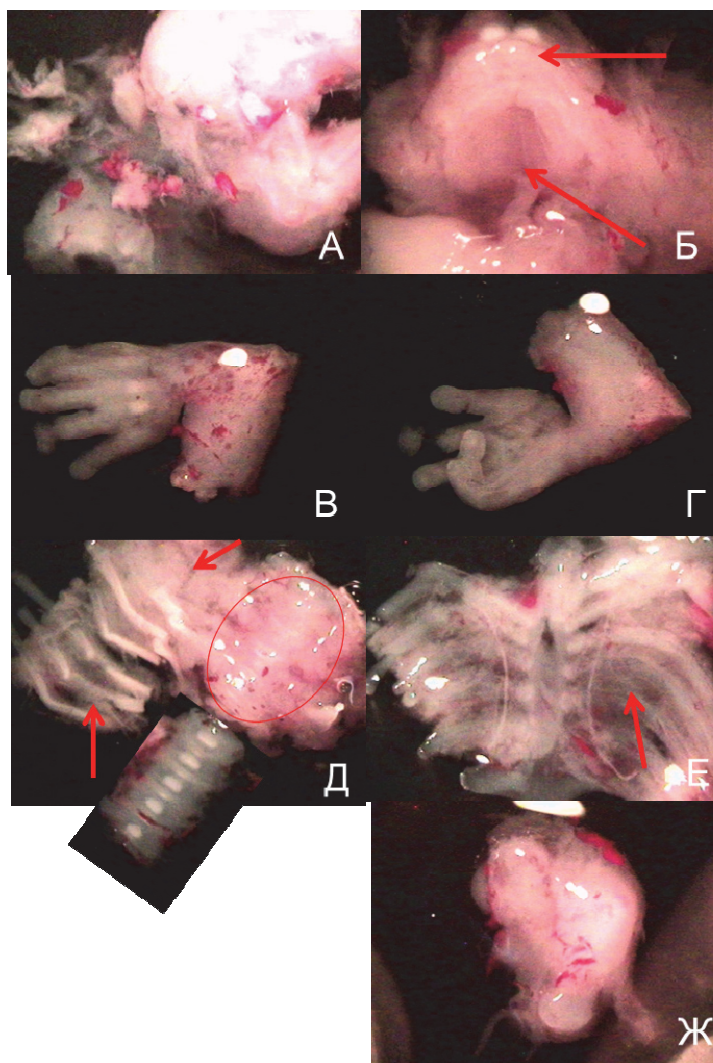
Б – саггитальный скан плода 11,5 недель,

В – верхняя конечность плода

Рисунок 1 – Сонограмма плода с НЛГФ в 1 триместре беременности (№ 1168)

В ходе патоморфологического исследования визуализированы фрагменты плода женского пола 10 недель гестации со сниженной оссификацией закладок свода черепа (рисунок 2.А), и сниженной плотностью костей. Верхняя губа и небо были сформированы правильно (рисунок 2. Б). Выявлена ангуляция предплечий под прямым углом (рисунок 2В, Г). Обращала на себя внимание неравномерная оссификация ребер и отсутствие ПЦО в телах 4-х грудных позвонков (рисунок 2Д, Е). Нижние конечности были повреждены, но диагностировано резкое искривление бедренных костей (рисунок 2 Ж). Пороки внутренних органов не выявлены. Проведено гистологическое исследование и описаны изменения эпифизарной ростовой пластинки. Выявлена неровная линия оссификации (рисунок 3 А), широкие, растянутые зоны гипертрофии и пролиферации, из-за чего отсутствует четкая картина колонкообразования в этих зонах (рисунок 3Б). В зоне покоящегося хряща обнаружено увеличенное количество клеток с уменьшением межклеточного матрикса (рисунок 3 В, Г).

Патоморфологический диагноз: НЛГФ.



А – фрагменты закладок свода черепа, Б – верхняя губа и небо плода (стрелки),
В, Г – искривление под прямым углом предплечий (шпоры),
Д, Е – неравномерная оксификация ребер (стрелки) и отсутствие ПЦО в позвонках (овал),
Ж – искривление бедренной кости

Рисунок 2 – Морфологические фотографии плода с НЛГФ

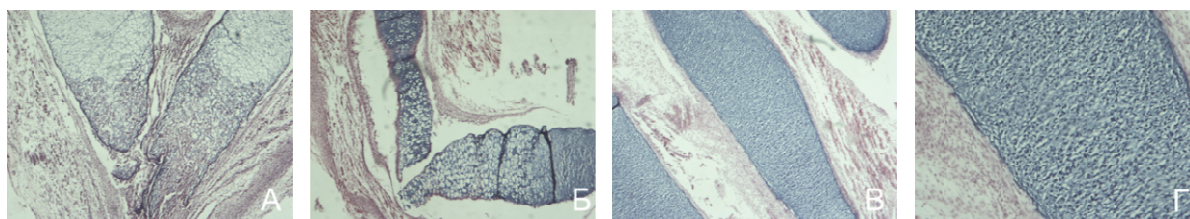


Рисунок 3 – Гистотопограмма предплечья x40 (А, Б), ребер x40 (В), x100 (Г). Окраска гематоксилином и эозином

Приводим описания случая № 1941.

Акушерский анамнез и данные УЗИ отсутствуют. Плод был доставлен из Могилевской области с предположительным диагнозом «системная скелетная дисплазия».

Патоморфологически исследован плод мужского пола массой 30,07 грамм. Теменно-копчиковая длинна 80 мм, длина стопы 13 мм, кисти – 11 мм, что соответствует 12 неделям гестации (рисунок 4). Нижние конечности были искривлены

с образованием «диафизарных шпор» (рисунок 4 А стрелка), аналогичные искривления «шпоры» визуализированы в области предплечий. Длина предплечья составила 13 мм (укорочение менее 5 центиля), плеча – 20 мм (укорочение менее 5 центиля), голени – 20 мм (укорочение менее 5 центиля), ПЦО плечевой кости – 7,2 мм (укорочение менее 5 центиля), ПЦО бедренной кости – 4,6 мм (укорочение менее 5 центиля). Оссификация закладок свода черепа была снижена. Отмечена задержка оссификации ПЦО кистей и стоп. Пороки внутренних органов не выявлены. Проведено рентгенологическое исследование плода (рисунок 4 Б). На рентгенограмме отчетливо видно отсутствие оссификации костей свода черепа, искривление без переломов длинных трубчатых костей, «диафизарные шпоры» в области предплечий и голеней, неровные метафизы с образованием «метафизарных шпор» (рисунок 4 Б стрелки), неравномерная оссификация ребер, что характерно для НЛГФ.

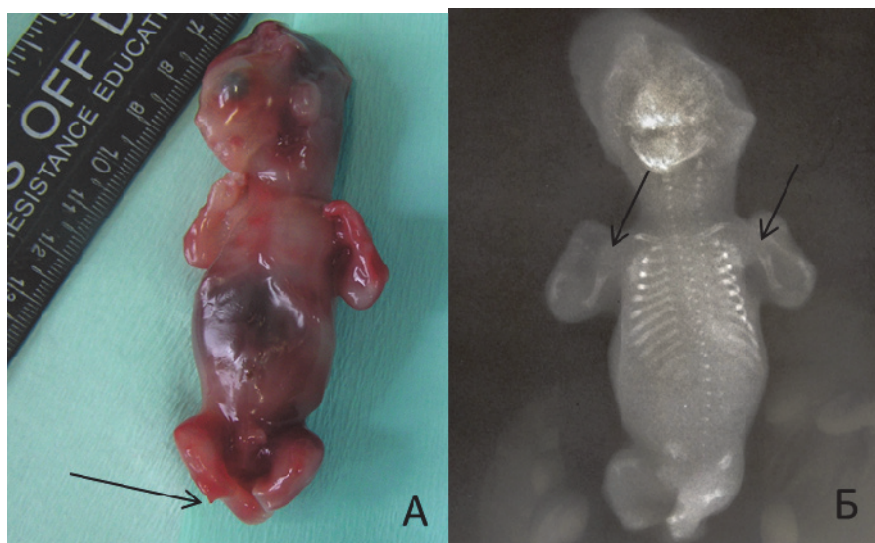


Рисунок 4 – Морфологическая фотография и рентгенограмма плода с НЛГФ (№ 1941)

Пренатальное молекулярно-генетическое исследование НЛГФ обычно широко не доступно и часто не представляется возможным из-за ограничений по времени. НЛГФ может диагностироваться путем измерения активности неспецифической щелочной фосфатазы ткани хорионических ворсинок, амниоцитов или пуповинной крови, хотя описаны ошибочные диагнозы [4]. Кроме того, НЛГФ является крайне редкой патологией для РБ. Диагноз должен основываться на УЗ проявлениях и подтверждаться патоморфологическим исследованием.

НЛГФ и НОГ 2 типа имеют общие пренатальные проявления в виде гипоминерализации черепа и укорочения и искривления всех трубчатых костей и ребер, которые проявляются уже в первом триместре беременности. Кроме того, гипоминерализация костей свода черепа характерна и для ахондрогенеза (АХГ) 1 типа. В таблице 1 приведено сравнение сонографических особенностей НОГ 2 типа, НЛГФ, АХГ. Так, в случаях НОГ 2 типа оссификация позвоночника не нарушена, напротив, при АХГ позвоночный столб укорочен и не оссифицирован на всем протяжении, а при НЛГФ патогномичным признаком является отсутствие оссификации одного или несколько позвонков в грудном отделе. На рентгенограмме и (или) сонограмме при НЛГФ оссификация ребер и позвонков часто неоднородна, как будто кто-то стер отдельные ребра или части позвоночника ластиком, в литературе встречается описание рентгенограмм как «изъеденная молью» [5].

Таблица 1 – Сравнение УЗ проявлений НОГ 2 типа, НЛГФ и АХГ

Признак	НОГ 2 типа	НЛГФ	АХГ
Увеличение ТВП	–	–	Гигрома шеи, отек плода
Сниженная эхогенность черепа	+++	+++	+-
Сниженная эхогенность длинных трубчатых костей	++	++	–
Длина конечностей	укорочены	укорочены	Резкая микромелия
Сниженная эхогенность позвоночника	–	В грудном отделе	Всего позвоночника
Резкая разница между оссифицированными позвонками и неоссифицированными	–	+++	–
Укорочение позвоночника	–	–	+++
Переломы	+++	+-	–
Ангуляция голеней	+++	++	–
Ангуляция предплечий	–	++	–
Расщелина неба	–	–	+
Оссификация ПЦО кистей и стоп	Соответствует возрасту плода	Замедленная оссификация	Замедленная оссификация

В нашем наблюдении № 1168 при патоморфологическом исследовании выявлено отсутствие ПЦО в грудном отделе позвоночника и неоднородность оссификации ребер, однако при скрининговом УЗИ позвоночник плода не описан, но хорошо визуализировался второй патогномоничный признак НЛГФ – ангуляция костей предплечья, в литературе встречается термин «Боудлеровские шпоры» [6,7]. Ангуляция голеней является типичной картиной и для НОГ 2 типа, но сочетание с ангуляцией предплечий характерно только для НЛГФ [5,7]. Еще один отличительный признак – это неровные метафизы с образованием «метафизарных шпор», который хорошо визуализирован на рентгенограмме (наблюдение № 1941), а в случае № 1168 – на гистотопограмме (рисунок 3 А). Нами был выявлен еще один признак, который может использоваться для дифференциальной диагностики НЛГФ и НОГ 2 типа: оссификация ПЦО кистей и стоп. Так, в случае НОГ 2 типа ПЦО кистей и стоп формируются согласно возрасту плода, а при НЛГФ их оссификация задержана.

Заключение. Представленные наблюдения демонстрируют реальную возможность визуализации уже в 1 триместре беременности таких облигатных УЗ признаков НЛГФ, как гипоминерализация костей свода черепа, укорочение, искривление (ангуляция) длинных трубчатых костей. Кроме того, в ходе проведенного анализа собственных наблюдений и данных мировой литературы установлен ряд уникальных УЗ проявлений, который позволит проводить дифференциальный диагноз описываемых патологий уже при первом скрининговом исследовании.

Установление точного нозологического диагноза НЛГФ в 1 триместре необходимо для правильной оценки генетического риска при последующих беременностях. На сегодняшний день, это возможно лишь после постабортного патологоанатомического исследования, в ходе которого возможно визуализировать признаки,

эквивалентные рентгенологической картине, а именно гипоминерализацию костей свода черепа, ангуляцию конечностей, неравномерную оссификацию ребер и позвоночника и проводить гистологическое исследование. Так в случае НЛГФ у плода 1 триместра впервые описана гистологическая картина эпифизарной ростовой пластинки, где выявлены изменения: широкие зоны пролиферации и гипертрофии, неровная линия оссификации (метафизарные шпоры), увеличено количество хондроцитов в зоне покоящегося хряща. В случаях НОГ 2 типа эпифизарная ростовая зона хряща плодов обычно сформирована правильно. Показана возможность использования для диагностики данных рентгенологического исследования плода 11–12 недель гестации.

Выражаю благодарность специалистам отделения пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» Венчиковой Н.А., Мараховской Э.И. за предоставленные УЗ снимки плода.

Литература

1. Perinatal lethal form of hypophosphatasia / A. Atasay et.al. // Journal Of Ankara Medical School – 2002. – Vol. – 55, N 1, P. 35–38.
2. Лазаревич А.А. Морфологические нормативные показатели биометрии скелета плода 1 триместра / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. // Сборник научных трудов выпуск 7 РНПЦ – 2014. – С. 152–157.
3. Перинатальная патология: учеб. пособие / М.К. Недзьведь с соавт., под ред. М.К. Недзьведя. – Минск: Выш. шк., 2012. – 577 с. (С. 39–42).
4. Mornet, E. Hypophosphatasia: The mutations in the tissue nonspecific alkaline phosphatase gene / E. Mornet // Hum Mutat. – 2000. – Vol. 15. N 3. P. 309–315.
5. Zankl, A., Mornet, E., Wong, S. Specific ultrasonographic features of perinatal lethal hypophosphatasia / A. Zankl, E. Mornet, S. Wong // American Journal of Medical Genetics. – 2008. – Part A – Vol. 146A, P.1200–1204.
6. Perinatal lethal hypophosphatasia clinical, radiologic and morphologic findings / M. Shohat [et al.] // Pediatr. Radiol. – 1991. – Vol. 21, P. 421–427.
7. Oestreich, A. E., Bofinger M. K. Prominent transverse (Bowdler) bone spurs as a diagnostic clue in a case of neonatal hypophosphatasia without metaphyseal irregularity / A. E. Oestreich, M. K. Bofinger // Pediatr. Radiol. – 1989. – Vol. 19. – № 5. – P. 341–343.

DIAGNOSIS OF A PERINATAL LETHAL HYPOPHOSPHATASIA IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Lazarevich A.A.

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

Summary. We report on cases of the prenatal ultrasound diagnosis of the perinatal lethal hypophosphatasia at 12 wk of gestation. The ultrasound examination showed abnormally short limbs and hypomineralization of the skeleton. Pathological and histological studies confirmed the presence perinatal lethal hypophosphatasia in the aborted fetuses. We introduced a number of unique characteristics that help to distinguish perinatal lethal hypophosphatasia from similar conditions.

Key words: perinatal lethal hypophosphatasia, prenatal ultrasound diagnosis, first trimester pathological findings.

Поступила 24.07.2018

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ 2 ТИПА В 1 ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Лазаревич А.А.

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

Резюме. Приведены ультразвуковые и патоморфологические описания собственных наблюдений несовершенного остеогенеза 2 типа в 1 триместре беременности и представлен ряд характеристик, которые помогут дифференцировать данную патологию уже при первом скрининговом ультразвуковом исследовании. Нозологический диагноз подтвержден при патологоанатомическом исследовании.

Ключевые слова: Несовершенный остеогенез 2 типа, первый триместр, пренатальная ультразвуковая диагностика, морфологические проявления, дифференциальная диагностика

Введение. Несовершенный остеогенез (НОГ) 2 типа – это неонатальная летальная форма НОГ, частота которой составляет 1 на 55000–60000 рождений [1]. В большинстве случаев возникает в результате доминантных мутаций, возникших де ново в генах коллагена первого типа, картированных на хромосомах 17 (17q21.31-q22) и 7 (7q22.1). Эти гены кодируют альфа-1 и альфа-2-цепи коллагена тройной спирали, в них определено более 250 различных мутаций. Эти изменения отличаются по типу и местоположению. Но имеются и рецессивные формы данного заболевания, гены описаны в таблице 1. В Республике Беларусь это одна из самых частых системных скелетных дисплазий (ССД) среди пренатально диагностируемых, регистрируется с частотой 1 случай на 13 375 новорожденных. НОГ 2 типа характеризуется очень ранними пренатальными проявлениями в виде гипоминерализации черепа, а также укорочением и искривлением всех трубчатых костей и ребер вследствие множественных переломов.

Таблица 1 – Гены, в которых описаны мутации при несовершенном остеогенезе 2 типа

Гены	Тип наследования	Хромосома	Белок	OMIM
<i>COL1A1</i>	АД	17q	Коллаген $\alpha 1$	166210
<i>COL1A2</i>	АД АР	17q22.1	Коллаген $\alpha 2$	166210 259400
<i>CRTAP</i>	АР	3p22-p24.1	Хрящ ассоциированный белок	610854
<i>P3H1/LEPRE1</i>	АР	1p34.1	Пролил-3-гидроксилаза	610915
<i>PIPB</i>	АР	15q21	Циклофилин Б	259440

В зависимости от клинико-рентгенологических проявлений выделяют несколько подтипов НОГ 2. Подтип А – сниженная оссификация свода черепа, может быть множество точечных центров оссификации (описано у новорожденных) гармошкообразные бедра, четкообразные ребра, ангуляция большеберцовой кости, подтип В – минерализация свода черепа приближается к нормальной, гармошкообразные бедра, ангуляция голеней, и слегка четкообразные ребра, могут быть без переломов, и подтип С – чрезвычайная деминерализация костей свода черепа и лица, истончение, укорочение и переломы длинных трубчатых костей и ребер [1]. Считают, что НОГ 2 типа подтипы В и С возникают в результате аутосомно-рецессивных (АР) мутаций в генах, не связанных с коллагеном 1 типа. [2]

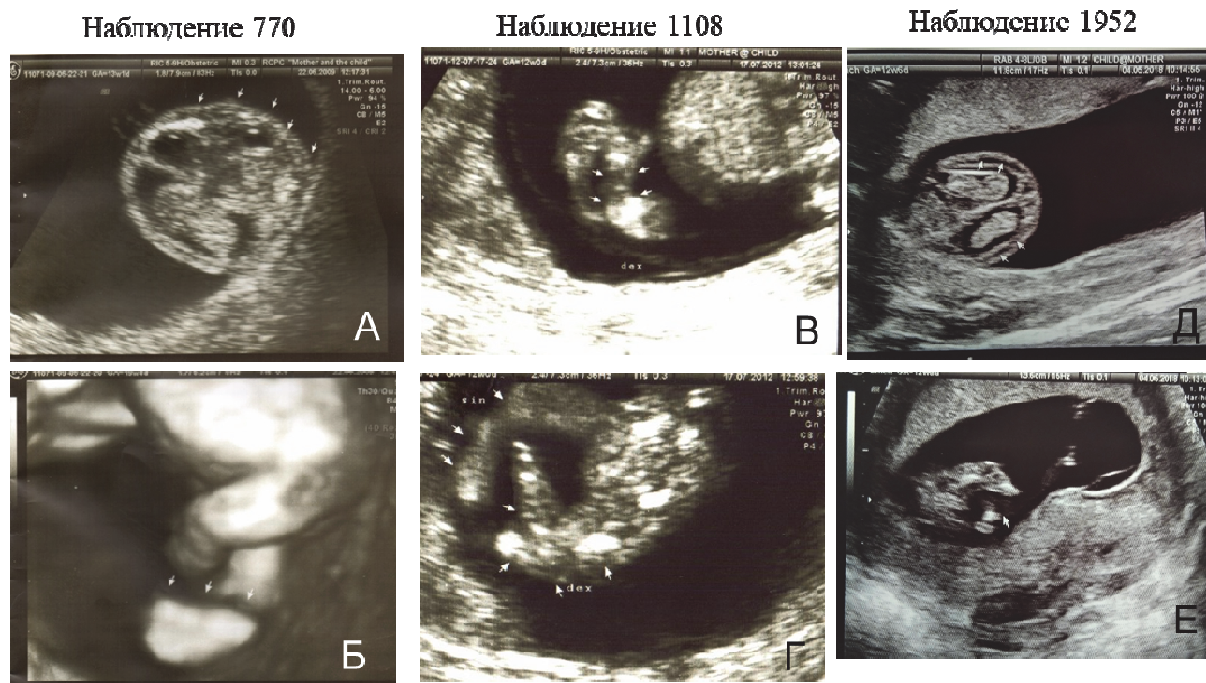
В нозологии и классификации генетических скелетных заболеваний последнего пересмотра НОГ 2 типа относятся к 25 группе «НОГ и сниженная плотность костной ткани» [3].

Цель работы: анализ ультразвуковых и патоморфологических признаков несовершенного остеогенеза 2 типа у плодов в 1 триместре беременности.

Материал и методы исследования. Все наблюдения были выявлены при ультразвуковом (УЗ) скрининге беременных, проводимом в г. Минске в сроке 10–13 недель. Исследование проводилось специалистами отделения пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» на аппарате Voluson 730 Expert трансабдоминальным (4–8 МГц) и трансвагинальным (4–9 МГц) датчиками. Помимо выявления анатомических дефектов, измеряли толщину воротникового пространства (ТВП).

Патологоанатомическая верификация пренатального диагноза осуществлена автором в лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований РНПЦ «Мать и дитя». Материал после кюретажа в 1 триместре исследовался при использовании стереомикроскопа SM-20. Измерение сегментов конечностей (плеча, предплечья, кисти, бедра, голени, стопы) производилось с помощью циркуля-измерителя и миллиметровой линейки. Оценка первичных центров окостенения (ПЦО) в диафизах длинных трубчатых костей проводилась на свежих образцах, освобожденных от мягких тканей. Морфометрия ПЦО производилась на изображениях, которые получали с помощью цифровой камеры «DC3-420TH», установленной на стереомикроскопе и снабженной измерительным устройством и с помощью циркуля-измерителя. Полученные результаты сравнивали с ранее разработанными нормативными показателями [4]. Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике с предварительной декальцинацией муравьиной кислотой в смеси с 10 % раствором формалина в течение двух недель [5]. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты исследования и обсуждение. Приводим наблюдения НОГ 2 типа у 4 плодов 1 триместра. Акушерский анамнез и УЗ заключения случаев НОГ 2 типа в 1 триместре представлены в таблице 2 и на рисунке 1.



А, Д – гипоминерализация костей свода черепа, Б – косолапость (3 D режим), В, Г, Е – деформация, искривление нижних конечностей

Рисунок 1 – Сонограммы плодов с НОГ 2 типа в 1 триместре беременности

Таблица 2 – Ультразвуковое описание случаев НОГ 2 типа в 1 триместре беременности

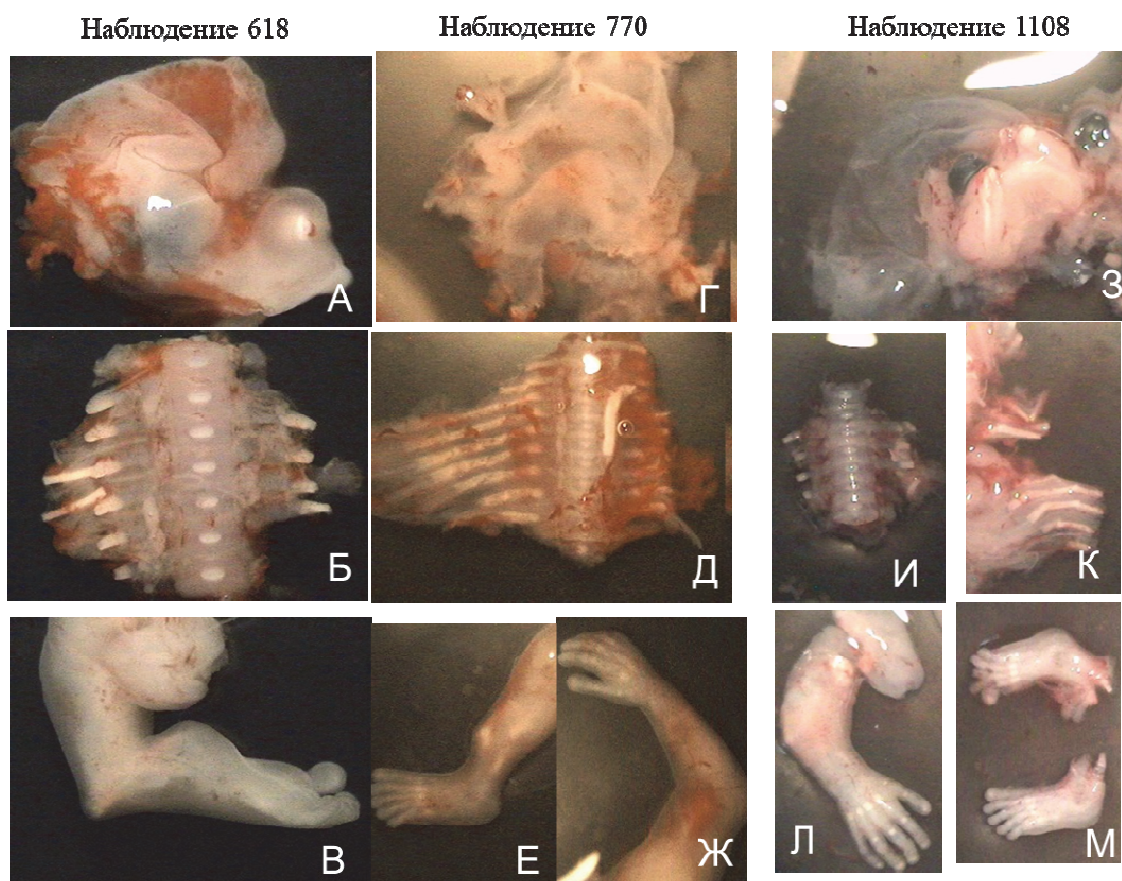
Анамнез	УЗ описание	Кариотип плода
Наблюдение № 770 Возраст женщины 30 лет, мужу 54 года, соматически здоровы. Второй брак, беременность 4, (в первом браке здоровый ребенок и два мед. аборта).	Срок гестации 13,1 недель (копчико-теменной размер (КТР) 69,6 мм), ТВП 1,1 мм. Длина бедра (ДБ) 5,1 мм (отставание на 1,5 недели), нельзя исключить искривление вследствие перелома. Заключение: ССД. Гипоминерализация костей свода черепа, искривление и укорочение бедренной кости, двусторонняя косолапость. Высокий риск по НОГ 2 типа.	46,XY
Наблюдение № 1108 Возраст женщины 21 год, мужу 24 года, соматически здоровы. Беременность 1	Срок гестации 12,4 недель, ТВП 1,6 мм. ДБ слева 5,9 мм, справа 5,3 мм, большеберцовая слева 2,7 мм, справа 2,6 мм, малоберцовая слева 2,6 мм, справа 2,5 мм. Трубчатые кости нижних конечностей значительно укорочены и деформированы. Движение в коленных и голеностопных суставах крайне ограничено. Стопы значительно ротированы внутрь, более выражено справа. Заключение: Двусторонняя косолапость с укорочением длинных трубчатых костей.	46,XX
Наблюдение № 1952 Возраст женщины 33 года, мужу 32 года, соматически здоровы. Беременность 6-я (1,3,4 беременности завершились мед. абортom, 2-я (2009 г.) – родами здорового мальчика, 5-я беременность неразвивающаяся)	Срок гестации 12,6 недель КТР 61 мм, ТВП 1,4 мм. Верхние и нижние конечности находятся в вынужденном положении. Снижена двигательная активность, длинные трубчатые кости верхних и нижних конечностей укорочены, искривлены. Заключение: ССД, нельзя исключить артрогрипоз.	46,XX

Общими УЗ признаками НОГ 2 типа у плодов 1 триместра явились снижение экзогенности костей свода черепа, резкое ограничение движения с выраженным сгибательным положением конечностей и варусная деформация стоп (косолапость). Укорочение и искривление нижних конечностей (рисунок 1 А-Е).

Во всех случаях после МГК семьи приняли решение о прерывании беременности.

Наблюдение № 618 – при морфологическом исследовании постабортного материала обнаружены фрагменты плода мужского пола. Длина стопы – 9 мм, размеры почек 5х3,5 мм, что соответствует возрасту плода 10 недель гестации и сроку беременности 12 недель. ПЦО в зачатках костей свода черепа отсутствовали (рисунок 2 А). Выявлены переломы оссифицированных участков ребер (рисунок 2 Б). ПЦО в позвоночном столбе наблюдались на всем протяжении. Визуализирована ангуляция голеней под прямым углом (рисунок 2 В). Пороки внутренних органов не отмечены. Патологоанатомический диагноз: НОГ 2 А типа.

Наблюдение № 770 – исследованы фрагменты плода мужского пола. Длина стопы – 11 мм, кисти – 9 мм, что соответствует возрасту плода 11 недель и сроку беременности 13 недель. Выявлены чрезвычайная деминерализация свода черепа и лица (рисунок 2 Г), истончение и переломы ребер (рисунок 2 Д). Отмечено укорочение плеча 14 мм (менее 5 центиля), бедро было повреждено. Длины предплечья и голени находились в пределах нижней границы нормы (между 10 и 5 центилем) и составили 12 мм и 15 мм. Визуализированы ПЦО в телах позвонков. Диагностирована ангуляция большеберцовой кости (рисунок 2 Е). Пороки сердца, почек не выявлены. Отмечен дивертикул Меккеля. Патологоанатомический диагноз: НОГ 2 С типа.



А, Г, З – закладки свода черепа, Б, Д, И, К – ребра, часть позвоночника, В, Е, Ж, Л, М – конечности плодов

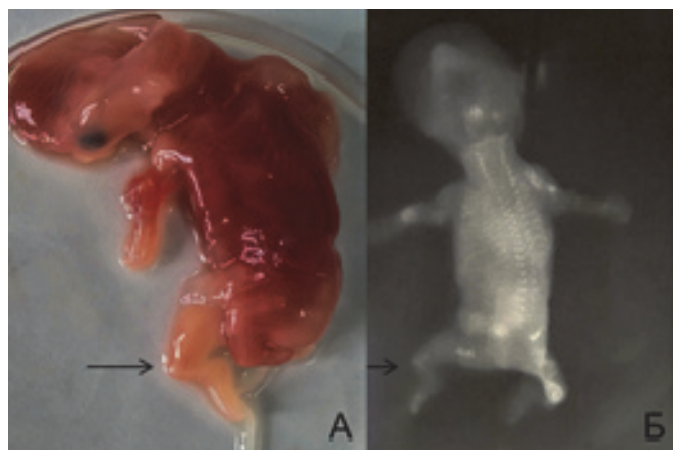
Рисунок 2 – Морфологические фотографии фрагментов плодов с НОГ 2 типа

Наблюдение № 1108 – исследованы фрагменты плода женского пола. Длина стопы – 9 мм, кисти – 8 мм, размер почек 6х4х3 мм, что соответствует возрасту плода 10 недель и сроку беременности 12 недель. Выявлен мембранозный череп (рисунок 2 З), истончение и переломы ребер (рисунок 2 И, К). Визуализированы ПЦО в телах позвонков в грудно-пояснично-крестцовом отделе. Кости верхних конечностей деформированы, укорочены (ниже 5 центиля) за счет переломов (рисунок 2 Л). ПЦО кистей и стоп соответствуют возрасту (рисунок 2 Л, М). Пороки внутренних органов не выявлены. Патологоанатомический диагноз: НОГ 2 С типа.

Наблюдение № 1952 – плод женского пола массой 13,68 грамм извлечен целиком (рисунок 3 А). Длина стопы – 12 мм, кисти – 11 мм, размер почек 9х6х3 мм, что соответствует возрасту плода 12 недель и сроку беременности 14 недель. Выявлен мембранозный череп, оссифицирована только затылочная кость, истончение и множественные переломы ребер. Визуализированы ПЦО в телах позвонков в грудно-пояснично-крестцовом отделе. Кости верхних конечностей деформированы, укорочены (менее 5 центиля) за счет переломов. Диагностирована ангуляция голеней (рисунок 3 стрелки). ПЦО кистей и стоп соответствуют возрасту. Пороки внутренних органов не выявлены. Патологоанатомический диагноз: НОГ 2 С типа.

Проведено рентгенологическое исследование плода (рисунок 3Б), в ходе которого выявлены неоссифицированный череп (кроме затылочной кости), переломы длинных трубчатых костей и ребер, «гармошкообразные» бедренные кости, ангуляция голеней.

Нозологический диагноз подтвержден.



А – Морфологическая фотография, Б – рентгенологический снимок

Рисунок 3 –Плод 1 триместра с НОГ 2 типа (наблюдение № 1952)

Во всех представленных наблюдениях проведено гистологическое исследование фрагментов длинных трубчатых костей, в ходе которого показано, что эпифизарная ростовая зона хряща была сформирована правильно, а первичные метафизарные трабекулы были малочисленные, короткие и тонкие, что характерно для НОГ 2 типа [1, 4, 5].

ПД НОГ 2 типа осуществляется, главным образом, во 2 триместре беременности. В случаях диагностики НОГ 2 типа наиболее ранними специфическими проявлениями, определяемыми на 11-й [1], 13-й [7] 14-й [8] и 15-й [9] неделях, являлись гипоминерализация черепа, искривление и переломы бедренных костей, которые, как считается, происходят в результате мышечных сокращений из-за несостоятельности процессов окостенения. В ряде случаев с 11 недель отмечалось расширение ТВП, характерное для многих ССД [1]. В наших наблюдениях расширения ТВП не обнаружено. Кроме того, при ретроспективном анализе ТВП, измеренной в 1 триместре в других случаях НОГ 2 типа, абортированных после ПД во 2 триместре беременности, расширения ТВП также не отмечено.

Во всех наших случаях выявлено резкое ограничение движения плода в сочетании с косолапостью, что позволило специалистам УЗД предположить контрактуры и птеригумы. При сочетании этих признаков с гипоминерализацией костей свода черепа, укорочением и деформацией длинных трубчатых костей возможно пренатально диагностировать НОГ 2 типа у плодов ранних сроков гестации.

НОГ 2 типа необходимо дифференцировать с ахондрогенезом (АХГ), неонатально летальной гипофосфатазией (НЛГФ), кампомелической дисплазией (КД). Так как гипоминерализация костей свода черепа характерна для АХГ 1 типа и НЛГФ, а ангуляция голени присутствует при КД.

При УЗИ в ранние сроки АХГ сопровождается гигромой шеи, для него характерна выраженная гипоминерализация и укорочение позвоночного столба и микромелия. КД напротив, не имеет признаков сниженной оссификации черепа и скелета. Летальная гипофосфатазия – крайне редкая патология, патогномичным признаком которой является отсутствие оссификации одного или нескольких грудных позвонков и неравномерная оссификация ребер. При гистологическом исследовании эпифизарной пластинки роста в отличие от НОГ, при АХГ 1 А типа отмечается практически нормальный матрикс покоящегося хряща с растянутыми хондроцитами, в цитоплазме которых обнаруживаются вакуолеобразные включения, а при АХГ 1 Б типа в матриксе видно укрупнение коллагеновых волокон, расположенных радиально вокруг хондроцитов, формируя «кольца коллагена» [10], в случаях КД описаны изменения в зоне пролиферации [11], а для НЛГФ характерна неровная линия оссификации.

Заключение. Учитывая АР тип наследования АХГ 1 типа, НЛГФ, и, возможно, рецессивных мутаций НОГ 2 В и С подтипов, установление точного нозологического диагноза в 1 триместре необходимо для медико-генетического заключения. Точный нозологический диагноз в наших наблюдениях установлен лишь после постабортного патоморфологического исследования, в ходе которого возможно визуализировать степень минерализации закладок свода черепа, позвоночника и конечностей, степень укорочения, наличие искривлений и переломов трубчатых костей и ребер, что эквивалентно рентгенологическим признакам, а также проводить гистологическое исследование. Кроме того, в наших наблюдениях, как и в наблюдении Венчиковой Н.А. с соавторами [1], отмечено своевременное появление ПЦО в зачатках кистей и стоп, что можно использовать для проведения дифференциальной диагностики и определения возраста плода. Показана возможность использования для диагностики результатов рентгенологического исследования плодов 12 недель гестации.

Выражаю благодарность специалистам отделения пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя» Венчиковой Н.А., Соловьевой И.В., Мараховской Э.И. за предоставленные УЗ снимки плодов.

Литература

1. Пренатальная диагностика несовершенного остеогенеза 2 типа в 1 триместре беременности: ультразвуковые и морфологические параллели / Венчикова Н.А., с соавт. // Пренат. Диагн. – 2003. – Т. 2 – № 1. – С. 34–39.
2. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America / C.O. Barbosa-Buck [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2012. – Part A – Vol. 158, № 5. – P. 1038–1045.
3. CRTAP mutations in lethal and severe osteogenesis imperfecta: the importance of combining biochemical and molecular genetic analysis / F. S. Van Dijk, et al // European Journal of Human Genetics – 2009. – Vol. 17. – № 12. – P. 1560–1569.
4. Nosology and Classification of Genetic Skeletal. / L. Bonafe, et. al. // American Journal Of Medical Genetics – 2015. – Part A, Vol. 167. – № 12. – P. 2869–2892.
5. Лазаревич А.А. Морфологические нормативные показатели биометрии скелета плода 1 триместра / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. // Сборник научных трудов выпуск 7 РНПЦ – 2014. – С. 152–157.
6. Перинатальная патология: учеб. пособие / М.К. Недзьведь с соавт., под ред. М.К. Недзьведя. – Минск : Выш. шк., 2012 – 577 с. (С. 39–42).
7. Konstantinidou, A.E. Osteogenesis imperfecta type II: postmortem histological diagnosis on curettage material / Konstantinidou AE, Souka A, Sofocleous C, Paraskevakiou // H. OA Case Reports – 2013. – 2(7):67.
8. First trimester prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type 2 by DNA analysis and sonography / M.S. Dimaio, et al // Prenat. Diagn. 1993. V. 13. – № 4. – P. 589–596.
9. Osteogenesis imperfecta and other skeletal dysplasias presenting with increased nuchal translucency in the first trimester / G. Makrydimas, et al // Am J Med Genet. – 2001. – Vol. 98. – № 2. – P. 117–120.
10. Superti-Furga, A. Achondrogenesis type 1B / A. Superti-Furga // J. Med. Genet. – 1996. – Vol. 33. – № 2. – P. 957–961.
11. p.His165Pro: A novel SOX9 missense mutation of campomelic dysplasia / Tonni G, et al. // J. Obstet. Gynaecol. – 2013. – Vol. 39. – № 5. P. 1085–1091.

DIAGNOSIS OF OSTEOGENESIS IMPERFECTA 2 TYPE IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Lazarevich A.A.

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

Summary. We report on 4 cases of the prenatal ultrasound diagnosis of the osteogenesis imperfecta 2 type at 12 wk of gestation. The ultrasound examination showed abnormally short limbs and hypomineralization of the skeleton. Pathological and histological studies confirmed the presence osteogenesis imperfecta 2 type in the aborted fetuses. We introduced characteristics that help to distinguish osteogenesis imperfecta 2 type.

Key words: Osteogenesis imperfecta 2 type, prenatal ultrasound diagnosis, first trimester pathological findings.

Поступила 24.07.2018

ФОРМИРОВАНИЕ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО МЕРТВОРОЖДЕНИЮ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Лемешевская Т.В.

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

Резюме. Статья посвящена возможностям использования биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга для прогнозирования мертворождения в первом триместре беременности. Установлено, что недостаточность функции трофобласта характеризуется снижением ($p < 0,001$) медианы концентрации в крови ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А). При величине $\text{РАРР-А} \leq 0,34 \text{ МоМ}$ в первом триместре беременных женщин следует относить к группе высокого риска по мертворождению для проведения медицинской профилактики.

Ключевые слова: мертворождение, скрининг первого триместра, маркер, РАРР-А.

Введение. Согласно данным литературы антенатальная гибель плода обусловлена тремя группами факторов, связанных с материнским организмом, плацентой и плодом [1]. При этом важно учитывать, что действие материнских и плодовых факторов на антенатальном этапе реализуется через плаценту и определяется морфо-функциональным состоянием органа, как важного связующего звена функциональной системы «мать-плацента-плод». Основным патогенетическим механизмом формирования нарушений материнского и плодового кровотока является нарушение ремоделирования спиральных артерий, связанное с недостаточностью первой и второй волн инвазии цитотрофобласта [1,2].

Маркерные белки комбинированного пренатального скрининга I триместра, в частности РАРР-А, являются трофобластическими, то есть продуцируются, в том числе и трофобластом, функцию которого можно оценить, определяя концентрацию указанных белков в сыворотке крови беременной женщины.

Таким образом, роль плацентарных белков, отражающих функцию трофобласта, в прогнозировании неблагоприятных акушерских исходов, в том числе мертворождения, нуждается в исследовании.

Цель работы. Определить критерии включения пациентов в первом триместре беременности в группу высокого риска по мертворождению.

Материалы и методы исследования. Группу мертворождения составили 53 женщины с антенатальной или интранатальной гибелью плода (О36.4 по МКБ-10) в сроке беременности 22 недели и более и массе плода 500 г и более без признаков живорождения (дыхания, сердцебиения, пульсации пупочных сосудов или спонтанного движения мышц). Из 53 случаев группы мертворождения отобраны 35 наблюдений, в которых копчико-теменной размер (КТР) плода соответствовал значениям 38,0–70,4 мм (по таблицам Hadlock), при которых возможно выполнение комбинированного пренатального скрининга по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в сроке гестации 10^{+5} – 13^{+2} недель (75–93 дня). Скрининг включал: сбор анамнеза, оценку антропометрических показателей, ультразвуковое исследование (УЗИ) плода с оценкой толщины воротникового пространства (ТВП, NT), биохимическое исследование крови с оценкой концентрации трофобластических белков: альфа-фетопротейна (AFP), свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (free β -hCG), РАРР-А.

УЗИ выполнено на аппаратах экспертного класса с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков (2,5–9,3 МГц) согласно «Инструкции о пренатальной диагностике врожденной патологии плода», утвержденной

приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.12.2004 № 288, и приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.01.2012 № 83 «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь» [3].

Исследование концентрации трофобластических белков проведено на аппарате Victor D3 (Perkin Elmer, Финляндия) иммунофлуоресцентным методом в течение 24 часов после забора периферической венозной крови. Расчет их концентрации в образцах осуществлен с помощью программного обеспечения MultiCalc.

Абсолютные значения показателей ТВП и биохимических маркеров скрининга с учетом возраста, массы тела беременной женщины, КТР плода преобразованы в относительную величину МоМ (Multiple of Median), которая рассчитывается путем деления измеренной величины показателя у конкретной женщины на медиану для данного срока беременности и показывает степень отклонения уровня показателя от нормы.

В остальных случаях биохимический скрининг первого триместра не проводился. Поэтому контрольную группу составили 70 беременных женщин, подобранных по принципу случай-контроль в соотношении 1:2 по данным архива пренатального скрининга государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Таким образом, для каждого случая мертворождения подобраны по 2 контроля с учетом возраста и массы тела женщины, региона проживания (г. Минск), расовой принадлежности, КТР плода. Во всех случаях контрольной группы беременность завершилась срочными родами без акушерских осложнений. Данные о течении и исходах беременности получены из материалов первичной медицинской документации акушерских стационаров г. Минска.

Обработка полученных данных выполнена с использованием статистического пакета Statistica 10.0. Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$). Вероятность (шанс) наличия анализируемых факторов у пациентов группы мертворождения оценена с помощью статистических показателей: отношение шансов (OR) и его 95 % доверительный интервал (95 % CI) [4].

Результаты исследования и их обсуждение. Для оценки возможности прогнозирования мертворождения в рамках комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности изучили ультразвуковые показатели и биохимические маркеры, сравнительная характеристика значений медиан которых в группах мертворождения и контроля представлена в таблице 1.

Таблица 1– Сравнительная характеристика показателей УЗИ плода и биохимических маркеров скрининга I триместра беременности в группах мертворождения и контроля

Показатели	Группа мертворождения, n=35	Контрольная группа, n=70	Статистическая значимость различий
Срок гестации, дней, M±SE	85±3,2	85±2,4	p=0,235
КТР, мм, M±SE	57,6±1,33	56,2±0,86	p=0,160
ТВП, МоМ, Ме (25–75 %)	1,02 (0,85–1,21)	0,92 (0,81–1,12)	U=1225,5, p=0,099
AFP, МоМ, Ме (25–75 %)	0,84 (0,68–0,92)	0,88 (0,61–1,02)	U=1145,0, p=0,376
free β-hCG, МоМ, Ме (25–75 %)	1,46 (0,77–1,94)	1,25 (0,75–1,88)	U=1120,0, p=0,477
PAPP-A, МоМ, Ме (25–75 %)	0,59 (0,34–0,74)*	0,90 (0,63–1,07)	U=690,0, p<0,001

Примечания:

Статистически значимые различия (* $p < 0,05$);

U – непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки количественных признаков.

Из приведенных данных видно, что обе группы сравнения сопоставимы по сроку гестации, КТР плода, ТВП у плода. Статистически значимых различий по уровню АФР и free β -hCG в сыворотке крови между группами сравнения не установлено. Авторы многочисленных работ также показали отсутствие взаимосвязи между указанными показателями и риском мертворождения [5,6].

В то же время по одному из наиболее чувствительных биохимических маркеров, характеризующих функцию трофобласта – РАРР-А, выявлены статистически значимые различия (таблица). Медиана данного показателя в группе мертворождения составила 0,59 (0,34–0,74) МоМ и оказалась ниже, чем в контрольной группе (рисунок 1), что обусловлено недостаточностью функции трофобласта в I триместре беременности.

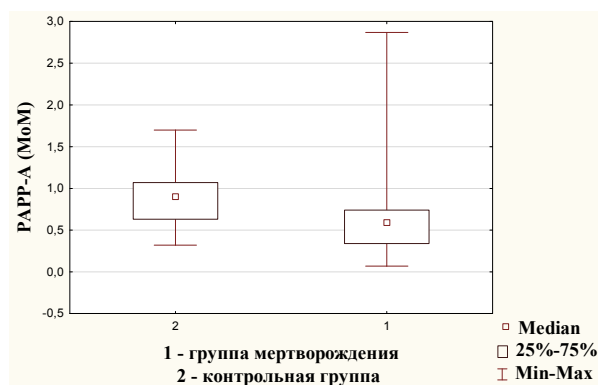


Рисунок 1 – Медиана концентрации в крови РАРР-А в I триместре беременности в группах мертворождения и контроля

Аналогичные данные были получены другими исследователями. Результаты систематического обзора литературы и метаанализа также указывают на значимость низкого уровня РАРР-А в I триместре беременности при прогнозировании мертворождения [7].

Уровень РАРР-А ≤ 25 процентиля ($\leq 0,34$ МоМ) наблюдался в 25,7 % (9) случаев группы мертворождения и лишь в 2,9 % (2) случаев контрольной группы. Установлено, что у пациентов с мертворождением вероятность (шанс) РАРР-А $\leq 0,34$ МоМ в 12 раз выше, чем в контрольной группе и является статистически значимой (OR=11,8, 95 % CI 7,7–18,1; $p=0,001$). Поэтому значение РАРР-А $\leq 0,34$ МоМ может быть использовано для прогнозирования мертворождения при проведении комбинированного пренатального скрининга I триместра беременности. Беременную женщину следует относить к группе высокого риска по мертворождению при наличии вышеуказанного фактора.

Таким образом, комбинированный пренатальный скрининг может быть использован для прогнозирования мертворождения уже в первом триместре беременности.

Выводы.

1. Статистически значимых различий по уровню АФР и free β -hCG в сыворотке крови между группами мертворождения и контроля не выявлено ($p>0,05$). Поэтому применение указанных маркеров комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности для прогнозирования мертворождения не целесообразно.

2. Уровень сывороточного белка РАРР-А – маркера, отражающего недостаточность функции трофобласта, в группе мертворождения составил 0,59 (0,34–0,74) МоМ, что значимо ниже ($p<0,001$), чем в группе контроля.

3. Установлено, что у пациентов с мертворождением вероятность (шанс) РАРР-А $\leq 0,34$ МоМ в 12 раз выше ($p=0,001$), чем в контрольной группе и является статистически значимой (OR=11,8, 95 % CI 7,7–18,1; $p=0,001$). Поэтому значение данного биохимического маркера $\leq 0,34$ МоМ необходимо использовать для формирования в I триместре беременности группы риска по мертворождению и проведению медицинской профилактики.

Литература

1. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М.: Медицина, 1999. – 448 с.
2. Лемешевская Т.В. Преэклампсия: возможности прогнозирования в первом триместре беременности // Здоровоохранение. – 2017. – № 7. – С. 48–56.
3. О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 янв. 2012 г., № 83 // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2017.
4. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2015. – 216 с.
5. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial) / L. Dugoff [et al.] // Am. J. of Obstet. and Gynecol. – 2004. – Vol. 191, № 4. – P. 1446–1451.
6. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth / G. C. Smith [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292, № 18. – P. 2249–2254.
7. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo [et al.] // BJOG. – 2015. – Vol. 122, № 1. – P. 41–55.

FRAMING OF THE STILLBIRTH HIGH-RISK GROUP IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Lemeshevskaya T.V.

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

Summary. The article is devoted to the possibilities of stillbirth prediction in the first trimester of pregnancy using biochemical markers of combined prenatal screening. It has been established that the insufficiency of placenta function is defined by the median concentration decreasing ($p < 0,001$) in the blood of the plasma protein A (PAPP-A) associated with pregnancy. At a PAPP-A value of ≤ 0.34 MoM in the first trimester of pregnant women should be referred to high-risk group for the stillbirth medical prevention.

Key words: stillbirth, first trimester screening, marker, PAPP-A.

Поступила 10.08.2018

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕВОСТОРОННЕЙ ДИАФРАГМАЛЬНОЙ ГРЫЖИ С ТОРАКАЛЬНОЙ ЭКТОПИЕЙ ПОЧКИ

Мотюк И.Н., Главацкая Е.Н., Прибушения О.В., Зобикова О.Л.

*УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»
г. Гродно, Республика Беларусь*

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

Резюме. Представлен случай пренатальной диагностики левосторонней диафрагмальной грыжи в сочетании с торакальной эктопией почки у плода. Рассматриваются методы диагностики, позволившие установить диагноз у плода пренатально.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, диафрагмальная грыжа, эктопия почки, МРТ, генетическое консультирование.

Введение. Врожденная диафрагмальная грыжа относится к группе врожденных пороков нарушения структурной целостности диафрагмы, которые часто сочетаются с летальной легочной гипоплазией и легочной гипертензией. Большинство случаев

врожденной диафрагмальной грыжи являются спорадическими, и их частота среди новорожденных колеблется от 1:2500 до 1:4000, а смертность составляет от 30 до 60 % [1–3].

Врожденная диафрагмальная грыжа является результатом неполного сращения плевроперитонеальной мембраны, вследствие чего содержимое брюшной полости смещается в грудную. Наиболее часто в качестве грыжевого содержимого обнаруживают тонкий и толстый кишечник, желудок, селезенку. Однако в процесс могут быть вовлечены и любые другие органы брюшной полости. Около 90 % всех грыж располагаются в левой плевральной полости [3]. Наиболее серьезными последствиями диафрагмальной грыжи являются сдавление легких плода, что приводит к гипоплазии легких у новорожденного и смещение органов средостения. В 50 % случаев диафрагмальная грыжа сочетается с врожденными пороками развития мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, передней брюшной стенки, центральной нервной системы, пороками сердца.

Эктопия почки связана с нарушением восхождения почки и встречается с частотой 1 на 1000 новорожденных. Торакальная эктопия почки встречается крайне редко и составляет менее 5 % от всех вариантов почечной эктопии [4, 5]. Сочетание диафрагмальной грыжи и торакальной эктопии почки является чрезвычайно редким и составляет менее 0,25 % от всех случаев диафрагмальных грыж [5]. В литературе описаны единичные наблюдения торакальной эктопии почки в сочетании с левосторонней грыже Бохдалека у взрослых пациентов. Грыжа Бохдалека относится к врожденным порокам развития (ВПР) и грыжевое выпячивание находится в типичном месте, в проекции одноименного реберно-поясничного треугольника. Отверстие Бохдалека расположено прямо над верхним полюсом левой почки и является воротами для грыжевого содержимого [5].

Пренатальная диагностика диафрагмальной грыжи возможна с помощью ультразвукового исследования. Диафрагмальную грыжу диагностируют при обнаружении органов брюшной полости в грудной клетке. При этом в проекции четырех камер сердца может быть виден расположенный рядом заполненный жидкостью и перистальтирующий кишечник. Дополнительным симптомом диафрагмальной грыжи может быть отсутствие газового пузыря желудка в брюшной полости. Характерно также оттеснение грыжевым выпячиванием сердца и средостения от срединной линии. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с опухолями средостения, кистозной аденоматозной трансформацией легких, бронхогенными кистами. В доступной литературе случаев пренатальной диагностики диафрагмальной грыжи с торакальной эктопией почки нами не найдено.

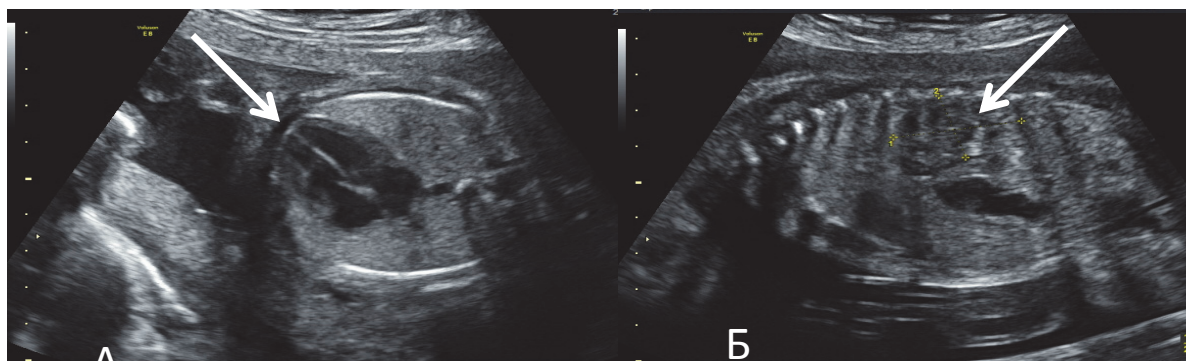
Материалы и методы исследования. Мы приводим описание клинического случая диафрагмальной грыжи в сочетании с торакальной эктопией почки у плода, диагностированной пренатально. Ультразвуковые исследования выполнены на аппарате Voluson 730 Exspert (GE, США) с использованием трансабдоминального датчика (4–8 МГц) и трансцервикального датчика (4–9 МГц). МРТ плода проведена на аппарате Philips Ingenia 1.5T. Анализ кариотипа выполнен на дифференциально GTG-окрашенных хромосомах по стандартному протоколу.

Результаты исследования и обсуждение. Для проведения пренатальной диагностики наследственной и врожденной патологии в учреждение здравоохранения «ГОКПЦ», Гродно обратилась семья. Наследственный анамнез не отягощен, беременность четвертая. Предыдущие беременности завершились срочными родами (1), медицинским абортom (1) и самопроизвольным выкидышем в сроке беременности 9 недель (1).

УЗ исследование выполнено в рамках комбинированного скрининга первого триместра. По результатам УЗ скрининга первого триместра беременная отнесена в группу высокого риска по рождению ребенка с синдромом Дауна. Риск составил 1:20,

величина толщины воротникового пространства (ТВП, NT) была 3,0. Проведено медико-генетическое консультирование в ходе которого обсуждались инвазивные пренатальные процедуры позволяющие диагностировать хромосомные болезни у плода. Семья приняла решение о проведении пренатального кариотипирования во втором триместре, в 16 недель беременности выполнен диагностический амниоцентез. При исследовании клеток амниотической жидкости получен кариотип 46,XX, таким образом, хромосомных аномалий у плода не выявлено.

В 20 недель гестации проведено повторное УЗ исследование. По результатам УЗ осмотра плода видимых пороков развития у плода не выявлено. Кроме того, учитывая ТВП 3мм, проведено расширенное исследование сердца плода – эхокардиография (ЭХОКГ) и убедительных данных за врожденный порок сердца (ВПС) не установлено. Проведено повторное медико-генетическое консультирование, в ходе которого обсуждались все результаты исследования. Однако, учитывая УЗ маркер ВПР (ТВП 3 мм), рекомендовано проведение дополнительного УЗ осмотра в 26–28 недель гестации. Дополнительный УЗ осмотр плода проведен в сроке беременности 26 недель и установлено, что сердце плода расположено правильно, ось сердца не смещена, убедительных УЗ данных за ВПС не установлено (рисунок 1 А). Под куполом диафрагмы плода слева визуализируется эхонеоднородное образование, размерами 30х20х20 мм, смещающее купол диафрагмы (рисунок 1Б). При осмотре органов брюшинного пространства, левая почка плода в типичном месте не визуализируется.

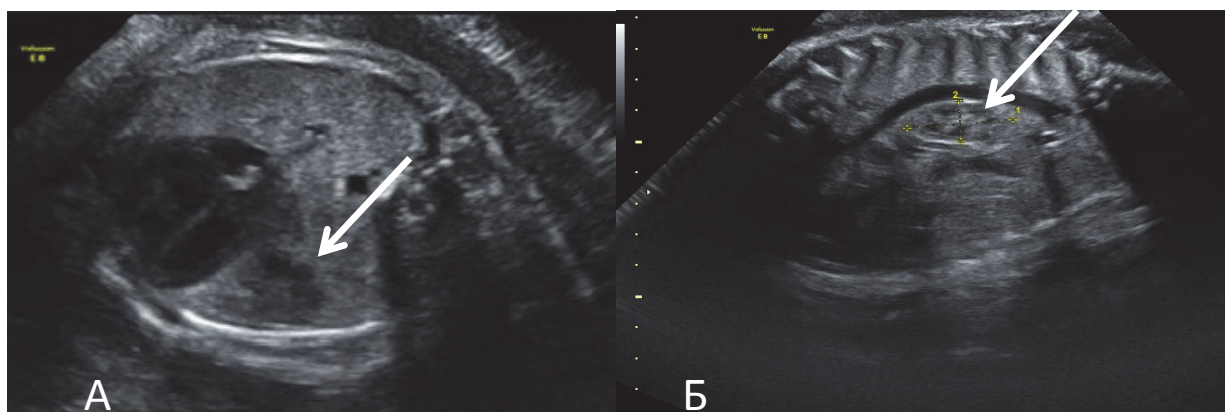


А – поперечный срез грудной клетки плода на уровне четырехкамерного среза сердца (указано стрелкой)
Б – продольный срез грудной клетки плода с объемным эхонеоднородным образованием в грудной клетке (указано стрелкой), выше экотени желудка

Рисунок 1 – УЗ изображения плода в сроке беременности 26 недель

По результатам УЗ осмотра проведено медико-генетическое консультирование в ходе, которого обсуждались два предварительных диагноза: диафрагмальная грыжа и опухоль грудной/брюшной полости у плода. Так же рассматривался диагноз: образование эктопированной левой почки. Учитывая срок беременности 26 недель рекомендовано продолжение беременности и назначен контрольный УЗ осмотр плода в сроке гестации 33–34 недели.

В сроке беременности 33 недель проведено контрольное исследование, для уточнения диагноза беременная направлена в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». При УЗ осмотре плода в сроке беременности 33 недели установлено, что сердце смещено вправо. На уровне 4-х камерного среза сердца определяется объемное образование эхонеоднородной структуры размерами 42х81х40 мм, занимающее левые отделы грудной клетки и спускающееся в брюшную полость (рисунок 2 А). В структуре объемного образования визуализируется левая почка (рисунок 2 Б). При дыхательных движениях плода образование смещается единым конгломератом и верхним полюсом смещает ось сердца вправо. Левое легкое гипоплазировано. Экотень желудка визуализируется в брюшной полости, ниже уровня диафрагмы.

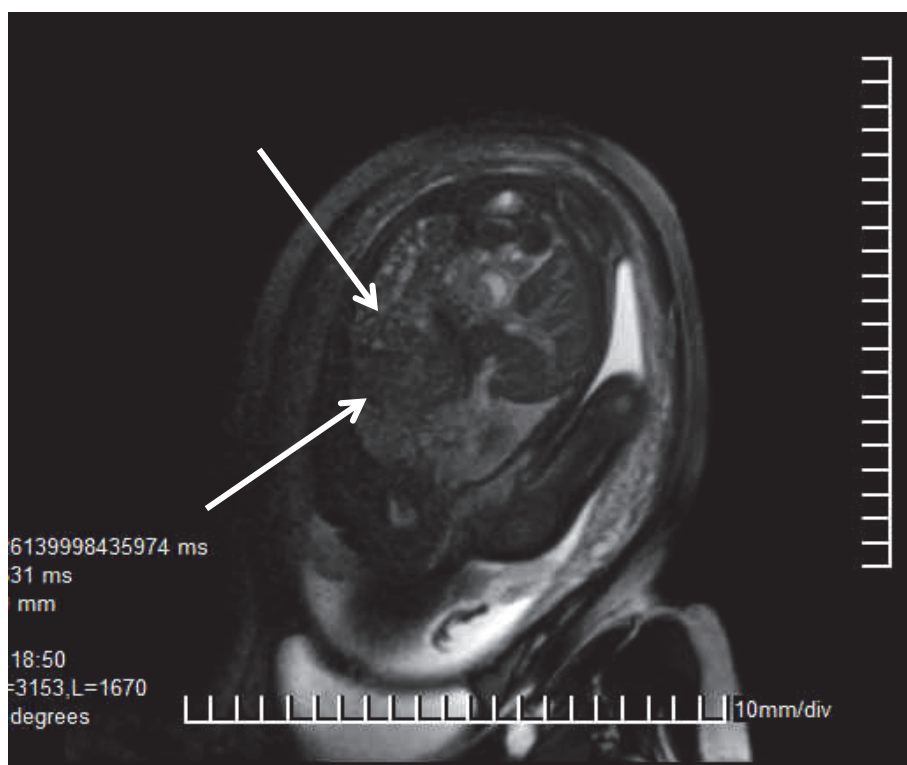


А – поперечный срез грудной клетки плода на уровне четырехкамерного среза сердца. Объемное эхонеоднородное образование слева от сердца (указано стрелкой)

Б – продольный срез грудной клетки плода с объемным эхонеоднородным образованием в грудной клетке, почка указана стрелкой

Рисунок 2. – УЗ изображения плода в сроке беременности 26 недель

Нехарактерное расположение почки в составе грыжевого содержимого создавало трудности в интерпретации результатов УЗ исследования. Проведено консультирование по результатам УЗ осмотра и для дифференциальной диагностики между опухолью брюшной полости, исходящей из эктопированной левой почки и смещающей купол диафрагмы, и левосторонней диафрагмальной грыжей рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии плода (МРТ). МРТ плода выполнено в РНПЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 33 недели (рисунок 3). Данные МРТ органов грудной клетки показали гипоплазию левого легкого, грыжевое выпячивание в левой половине грудной клетки (в грыжевое содержимое входит левая почка).



T2-взвешенное изображение. Стрелкой указано объемное образование в проекции левого легкого

Рисунок 3. – МРТ органов грудной клетки плода в сроке 33 недели гестации

Проведен анализ результатов УЗ осмотра и МРТ плода и установлен окончательный пренатальный диагноз: беременность 33 недели, ВПР плода, левосторонняя диафрагмальная грыжа, в составе грыжевого содержимого – структурно неизменная левая почка. При проведении медико-генетического консультирования рекомендовано продолжение беременности, учитывая срок гестации 33 недели. Риск по множественным врожденным порокам развития оценен как 12 % (средний), по системным порокам – 7 % (низкий). Учитывая то, что в грыжевом содержимом находилась эктопированная почка, риск по почечной недостаточности составил 15 %. В целом прогноз для жизни плода определен как благоприятный. Прогноз для здоровья – сомнительный.

Ребенок родился доношенным, в сроке гестации 38 недель, через естественные родовые пути. Параметры физического развития ребенка при рождении средние: масса тела 2980 г, длина 51 см, окружность головы 34 см, груди 33 см. С учетом результатов пренатального обследования ребенку установлен диагноз: врожденная диафрагмальная грыжа слева? Поясничное расположение левой почки. Для коррекции ВПР на 3 сутки жизни ребенок переведен в РНПЦ «Детской хирургии», где был подтвержден пренатально установленный диагноз. На 5 сутки проведено оперативное лечение – торакоскопическая пластика купола диафрагмы. Кроме того, выполнена нефропексия левой почки.

Контрольное обследование ребенка для оценки результатов оперативного лечения проведено на 17 сутки жизни. При УЗ исследовании органов брюшной полости и забрюшинного пространства патологии не выявлено, в том числе и со стороны почек. По данным рентгенографии органов грудной полости установлено, что легкие расправлены. На 19 сутки жизни ребенок выписан из стационара домой.

В возрасте 6 месяцев семья приглашена на консультацию в УЗ «ГОКПЦ», где девочка осмотрена врачом-генетиком. Параметры физического и моторного развития оказались в пределах возрастной нормы. Фенотип ребенка – без особенностей.

Таким образом, диагноз врожденных пороков развития у ребенка был установлен пренатально. Редкое сочетание диафрагмальной грыжи и торакальной эктопии почки создавало трудности при проведении пренатальной диагностики и для интерпретации полученных УЗ данных. Углубленное обследование плода, включавшее кроме УЗ диагностики, проведение МРТ плода позволило своевременно уточнить нозологическую форму врожденного порока развития, характеризующегося высокой летальностью и превентивно планировать родоразрешение и хирургическую коррекцию.

Родоразрешение беременной проведено в специализированном высококвалифицированном медицинском учреждении, что позволило организовать своевременное оказание квалифицированной медицинской помощи ребенку после рождения.

Заключение. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных заболеваний плода является важной составляющей ведения беременной женщины, позволяя предотвратить рождение детей с тяжёлыми пороками развития, приводящими к смерти ребенка или снижению качества его жизни. Своевременная и качественная пренатальная диагностика является одним из основных факторов снижения заболеваемости, инвалидизации и младенческой смертности. Однако, определение нозологической формы порока не редко вызывает затруднения, что препятствует объективной оценке прогноза потомства, прогноза для жизни и здоровья плода, и, тем самым, не позволяет адекватно планировать тактику ведения беременности и лечение новорожденного. Поэтому необходимо активно применять современные визуализирующие методы исследования, такие как МРТ и компьютерная томография. МРТ является высокоинформативным методом диагностики и может быть использована в пренатальной практике при сложных, неоднозначных случаях диагностики пороков развития у плода, прежде всего пороков центральной нервной системы, пороков развития грудной клетки и легких, и объемных образованиях брюшной и грудной полости. Это позволяет проводить дифференциальную диагностику и определить правильную тактику, что и продемонстрировало наше клиническое наблюдение.

Литература

1. Standardized reporting for congenital diaphragmatic hernia-an international consensus / K.P. Lally [et al] // J Pediatr Surg. – 2013. – Vol.48, № 12. – P. 2408–2415.
2. Prenatal intervention for the management of congenital diaphragmatic hernia / M.A. Verla, C.C. Style, O.O. Olutoye // Pediatr Surg Int/ – 2018. – Vol.34, № 6. – P. 579–587.
3. A Clinical Study on Congenital Diaphragmatic Hernia in Neonates: Our Institutional Experience / J.S. Aihole [et al] // J Indian Assoc Pediatr Surg. – 2018. – Vol.23, № 3. – P. 131–139.
4. Congenital intra-thoracic kidney associated to Bochdalek hernia in an adult patient / R. Ciuni [et al] // Hernia. – 2011. – Vol.15, № 5. – P. 599–600.
5. Adult intra-thoracic kidney: a case report of bochdalek hernia / V. Fiaschetti [et al] // Case Rep Med. – 2010. – 2010.

PRENATAL DIAGNOSIS OF LATERAL DIAPHRAGMATIC HERNIA AND INTRATHORACIC KIDNEY

Mosituk I. N., Glavackaya E. N., Pribushenya O.V., Zobikova O. L.

Grodno Regional Clinical Perinatal Center

Grodno, Republic of Belarus

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

Minsk, Republic of Belarus

Summary. We present the clinical and ultrasound finding of prenatally diagnosed lateral diaphragmatic hernia and intrathoracic kidney. Different methods are discussed.

Key words: prenatal diagnosis diaphragmatic hernia, intrathoracic kidney, MRI, genetic counseling.

Поступила 23.07.2018

МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И СОПУТСТВУЮЩИЕ АНОМАЛИИ У ПЛОДОВ II ТРИМЕСТРА: АНАЛИЗ 84 СЛУЧАЕВ

**Новикова И.В., Лазаревич А.А., Венчикова Н.А., Тарлецкая О.А., Соловьева И.В.,
Мараховская Э.И., Ковалев С.И.**

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

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведено сравнение ультразвуковых и патоморфологических данных 84 плодов с пороками развития (ПР) дыхательной системы, абортированных по генетическим показаниям во II триместре беременности в 1983–2018 гг. В 67,8 % (57/84) случаев беременность была прервана в связи с пренатальным выявлением кистозно-аденоматозного порока развития легких (КАПРЛ), в 4,8 % – диафрагмальной грыжи (4/84) и легочного секвестра (ЛС) (4/84). В 15,5 % (13/84) случаев при сонографии кроме ПР дыхательной системы были диагностированы аномалии других органов. Морфологический спектр ПР дыхательной системы составили агенезия легкого, атрезия гортани, атрезия главного бронха, КАПРЛ, ЛС и ретроперитонеальная бронхогенная киста. В 83,6 % (61/73) случаев было совпадение нозологической формы ПР дыхательной системы ультразвукового и морфологического диагнозов. В 70,2 % (59/84) случаях ПР дыхательной системы были изолированными, в 29,8 % (25/84) – отмечались сопутствующие аномалии. ПР дыхательной системы были компонентами хромосомных болезней (трисомии 16 и 20) (2 случая), синдромов Фринса (2), гетеротаксии (1), пентады Кантрелла (1) и неклассифицированных комплексов множественных пороков развития (МПП) (19).

Ключевые слова: кистозно-аденоматозный порок развития легких, секвестрация легких, пренатальная ультразвуковая диагностика, морфологические проявления.

Введение. Современные технологии позволяют пренатально диагностировать многие пороки дыхательной системы, спектр которых составляют атрезия гортани, агенезия легкого, кистозно-аденоматозный порок развития легких (КАПРЛ), легочный секвестр (ЛС), бронхогенная киста и другие [1]. Выявление при ультразвуковом исследовании (УЗИ) аномалии развития у плода требует решения вопроса о тактике дальнейшего ведения такой беременности и эффективном лечении ребенка с пороком после рождения. Следует иметь в виду, что ПР дыхательной системы нередко сопровождаются аномалиями других органов и систем, спектр и частота которых недостаточно изучены.

Цель работы: изучить морфологический спектр и сопутствующие аномалии у плодов с ПР дыхательной системы.

Материалы и методы исследования. Объектом для изучения послужили 84 плода II триместра беременности, абортингованных в рамках популяционного ультразвукового скрининга в 1983–2018 гг. Исследование осуществлялось на сканерах Siemens (Sonoline Versa Plus) и Voluson 730 Expert с использованием трансабдоминального (4МГц) и трансвагинального (6,6 и 7МГц) датчиков. После прерывания беременности плоды II триместра вскрывались по обычной методике, описанной Г.И.Шором, с использованием полной эвисцерации. Для гистологического исследования образцы фиксировали в 10 % нейтральном формалине, проводили через ряд спиртов восходящей крепости, хлороформ и заливали в парафин по стандартной методике [2]. Из парафиновых блоков изготавливали серийные сагиттальные срезы толщиной 7–10 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты исследования и обсуждение. Сравнение ультразвукового и патологоанатомического спектра патологии 84 плодов представлено в таблице 1. Изучение данных УЗИ показало, что в большинстве случаев (57/84, 67,8 %) беременность была прервана в связи с выявлением КАПРЛ. В 4,8 % случаев – показанием явились диафрагмальная грыжа (4/84) и ЛС (4/84), в 3,6 % (3/84) – другая патология (водянка плода, тератома и черепно-мозговая грыжа). В ходе ультразвукового скрининга также были установлены такие редкие пороки, как атрезия гортани (1 случай), агенезия легкого (1) и КАПРЛ у одного из плодов двойни (1). В 15,5 % (13/84) случаев кроме легочной патологии при сонографии были выявлены аномалии других органов.

Таблица 1 – Ультрасоно-морфологические корреляции у 84 плодов с ПР дыхательной системы

ПР	Данные УЗИ							
	Всего*	КАПРЛ	КАПРЛ у плода двойни	ЛС	ДГ	Агенезия легкого	Атрезия гортани	Прочие ПР
	71/13	57/6	1/	4/2	4/2	1	1/1	3/2
Данные аутопсии								
Агенезия легкого	/2					/1		/1
Атрезия гортани	2/1						1/	1/1
Атрезия главного бронха	1/		1/					
ЛС	4/10	3/4		1/3	/3			
ЛС+КАПРЛ, тип II	7/1	5/		2/1				
Бронхо-пульмонально-передне-кишечный порок	1/	1/						
КАПРЛ, тип II	20/4	20/2			/2			
КАПРЛ, тип III	24/6	24/6						
Ретроперитонеальная бронхогенная киста	/1							/1
Всего*	59/25	53 /12	1/	3/4	/5	/1	1/	1/3

Примечание

* – количество плодов с изолированными ПР/ в составе МПР; ДГ – диафрагмальная грыжа; КАПРЛ – кистозно-аденоматозный порок развития легких; ЛС – легочный секвестр; МПР- множественные пороки развития; ПР – порок развития; УЗИ – ультразвуковое исследование.

Морфологический спектр аномалий составили: агенезия легкого (2 случая), атрезия гортани (3), атрезия главного бронха (1), ЛС (14), ЛС в сочетании с КАПРЛ, тип II (8), бронхо-пульмонально-переднекишечный порок (1), КАПРЛ, тип II (24), КАПРЛ, тип III (30) и ретроперитонеальная бронхогенная киста (1) [4]. В 70,2 % (59/84) случаях ПР дыхательной системы были изолированными, в 29,8 % (25/84) – отмечались сопутствующие аномалии. В целом, частота совпадения нозологической формы ПР дыхательной системы ультразвукового и морфологического диагнозов составила 83,6 % (61/73).

Из 64 плодов, абортированных в связи с выявлением КАПРЛ, нозологический диагноз был подтвержден у 52. В 13 случаях при аутопсии выявлены другие ПР легких: различные варианты ЛС – экстралобарный, интралобарный, переходный, множественный, бронхо-пульмонально-переднекишечный порок [5] и атрезия главного бронха [6]. У 8 (15,4 %) плодов были сопутствующие аномалии: правосторонняя расщелина верхней губы (1 случай), дивертикул Меккеля (3), аплазия заслонки клапана аорты (1), аплазия заслонок легочного ствола, аневризма легочного ствола, правосторонняя дуга аорты, перимембранозный ДМЖП (1), spina bifida пояснично-крестцового отдела (1), диафрагмальная грыжа (2), тазовая дистопия почки (1) и поликистоз печени (1).

Из 23 случаев ЛС кроме типичного экстралобарного (12 случаев) и интралобарного (5) ЛС с торакальным расположением, в 6 – были другие, более редкие анатомические варианты. В 3 случаях наблюдалась переходная форма от интра- к экстралобарному ЛС, в 2 – секвестрация легких была множественной – интраторакальной и интраабдоминальной (1), интра- и экстралобарной (1) и еще в 1 – сочеталась с бронхогенной кистой, переходящей в облитерированный остаток коммуникации с желудочно-кишечным трактом. В 34,8 % (8/23) случаев ЛС был ассоциирован с КАПРЛ, тип II, в 47,8 % (11/23) – с другими внелегочными аномалиями (диафрагмальной грыжей (3), дубликацией желудка (2), тетрадой Фалло (1), незавершенным поворотом кишечника (2)), сопутствовал синдрому гетеротаксии (1) и комплексу МПР: правосторонняя дуга аорты, тетрада Фалло, удвоение толстого кишечника, подковообразная почка. В 16 из 20 случаев установленного системного кровоснабжения ЛС питание осуществлялось aberrантным сосудом, отходящим от грудной аорты, в 3 – от брюшной аорты и в 1 – было двойственным.

В результате патологоанатомического исследования вдвое выросла доля МПР – (25/84, 29,8 %). ПР дыхательной системы оказались компонентами хромосомных болезней (мозаичной формы трисомии 16 и 20) (2 случая) [3], синдромов Фринса (2), гетеротаксии (1), пентады Кантрелла (1) и неклассифицированных комплексов МПР (19). В случаях синдромов Фринса и гетеротаксии был выявлен ЛС, при пентаде Кантрелла – ранее не описанная при этом синдроме атрезия гортани.

Выводы.

1. В большинстве случаев ПР органов дыхания (58/84, 69,0 %) беременность была прервана в связи с пренатальным выявлением КАПРЛ. Другими показаниями явились диафрагмальная грыжа (5 %), легочный секвестр (5 %), а также такие редкие пороки, как атрезия гортани (1 %), агенезия легкого (1 %) и патология легких у одного из плодов двойни (1 %). В 15 % случаев кроме легочной патологии при сонографии были выявлены тяжелые аномалии других органов.

2. Морфологический спектр аномалий органов дыхания у плодов, абортированных во II триместре беременности, составили: агенезия легкого (2 случая), атрезия гортани (3), атрезия главного бронха (1), ЛС (14), ЛС в сочетании с КАПРЛ, тип II (8), бронхо-пульмонально-переднекишечный порок (1), КАПРЛ, тип II (24), КАПРЛ, тип III (30) и ретроперитонеальная бронхогенная киста (1).

3. Совпадение нозологической формы ПР дыхательной системы ультразвукового и морфологического диагнозов отмечалось в 83,6 % (61/73) случаев.

4. В 70,2 % (59/84) случаев ПР дыхательной системы были изолированными, в 29,8 % (25/84) – отмечались сопутствующие аномалии., в т.ч. в 15,4 % случаев КАПРЛ и 47,8 % случаев ЛС. ПР дыхательной системы были компонентами хромосомных болезней (трисомии 16 и 20), синдромов Фринса, гетеротаксии, пентады Кантрелла и неклассифицированных комплексов МПР.

Литература

1. Новикова И.В., Лазаревич А.А., Венчикова Н.А., Тарлецкая О.А. Спектр пороков развития легких у плодов, абортированных по генетическим показаниям во II триместре беременности // Журнал акушерства и женских болезней. Специальный выпуск. II национальный конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства» и обучающий Преоконгресс-Курс XI Всемирного Конгресса по Перинатальной Медицине, Санкт-Петербург, 16–18 июня 2013 года. Том LXII Спецвыпуск 2013. С. 54–55.
2. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 422 с.
3. Новикова И.В., Венчикова Н.А., Тарлецкая О.А., Серикова Н.В., Савенко Л.А. Случай множественной легочной секвестрации у плода с мозаичной формой трисомии 20 // Пренат. Диагн. – 2016. – Т. 15, № 2. – С.164–168.
4. Новикова И.В., Соловьева И.В., Мараховская Э.И. Ретроперитонеальная бронхогенная киста у плода с множественными пороками развития // Пренат. Диагн. – 2017. – Т. 16, № 3. – С.234–237.
5. Новикова И.В., Лазаревич А.А., Тарлецкая О.А., Крицкая Т.М. Ассоциация бронхо-пульмонально-переднекишечного порока и бронхогенной кисты у плода, абортированного во II триместре беременности// Пренат. Диагн. – 2013. – Т. 12, № 1. – С.65–69.
6. Новикова И.В., Соловьева И.В., Прибушня О.В., Лемешевская Т.В., Шепелевич Е.В. Случай атрезии главного бронха у плода дихориальной, диамниотической двойни // Пренат. Диагн. – 2016. – Т. 15, № 3. – С.257–263.

CONGENITAL AIRWAY MALFORMATIONS AND ASSOCIATED ANOMALIES IN 84 SECOND TRIMESTER FETUSES: PATHOLOGIC-ANATOMIC DATA

Novikova I.V., Lazarevich A.A., Venchikova N.A., Tarletskaya O.A., Solovyeva I.V., Marakhovskaya E.I., Kovalev S.I.

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

Summary. 84 second trimester fetuses with congenital airway malformations (CAM) have been examined at anatomic-pathological investigation. There were lung agenesis, laryngeal atresia, right main stem bronchial atresia, congenital cystic adenomatoid malformation, pulmonary sequestration and retroperitoneal bronchogenic cyst. Most of cases (59/84) CAM was a single anomaly, 25 cases were accompanied with extrapulmonary malformations. In the latter group CAM were associated with trisomy 16 and 20 (2 cases), Fryns syndrome (2), heterotaxy (1), pentology of Cantrell (1) and non-classified multiple malformation complexes (19). The primary diagnosis of CAM was confirmed in 83,6 % (61/73) of cases. Twelve cases suspected as congenital cystic adenomatoid malformation appeared to be pulmonary sequestration. In one fetus right main stem bronchial atresia was established at postabortion autopsy. Another fetus had bronchopulmonary-foregut malformation.

Key words: congenital cystic adenomatoid malformation, pulmonary sequestration, prenatal ultrasound diagnosis, pathologic findings.

Поступила 17.07.2018

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА 45,X/46,XPSUIDIC(Y) У ОДНОГО ПЛОДА ИЗ ДВОЙНИ

Прибушеня О.В., Требка Е.Г., Громыко О.А., Головатая Е.И., Бортновская Н.П.,
Колыбенко М.И., Фролова А.В.

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

г. Минск, Республика Беларусь

*УЗ «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с
консультацией «Брак и семья»*

г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены результаты диагностики хромосомной болезни – mos46,X,der(Y)/45,X, у одного из плодов при дихориальной диамниотической двойне у пациентки после экстракорпорального оплодотворения. Обсуждается тактика медико-генетического консультирования и ведения беременности. Описаны особенности диагностического поиска при цитогенетическом и молекулярно-цитогенетическом исследовании пренатально полученного биологического материала.

Ключевые слова: многоплодие, двойня, медико-генетическое консультирование.

Введение. Медико-генетическое консультирование (МГК) при подозрении на наличие наследственной и врожденной патологии у плода при многоплодной беременности является непростой задачей и включает в себя оценку рисков хромосомных болезней (ХБ) по данным комбинированного скрининга, результатов ультразвукового (УЗ) исследования, определение зиготности и хориальности, консультирование относительно проведения диагностической инвазивной пренатальной процедуры и последующий выбор пренатальной и акушерской тактики.

Частота многоплодия как во всем мире, так и на территории СНГ в последние десятилетия значительно возросла, и в настоящее время увеличение числа многоплодных беременностей в первую очередь определяется двумя тенденциями [1]. Одной из основных причин является применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и методик индукции овуляции. Среди циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) диагностируется 31 % двоен и более 3 % троен [2]. Второй основной причиной роста числа многоплодия является увеличение среднего возраста рожаящих женщин. Процент возрастных женщин среди беременных разных стран варьирует и может достигать 17–25 %. Во многих развитых странах Западной Европы этот показатель связан с особенностями социально-экономической жизни общества, и наблюдается неуклонный рост числа женщин старше 35 лет, принимающих решение о деторождении [3].

Материалы и методы исследования. УЗ исследования выполнены на аппарате VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансвагинального датчика 7 МГц. Инвазивные манипуляции проведены при УЗ контроле в режиме реального времени с использованием УЗ аппарата Medison Accuvix V10 с трансабдоминальным конвексным датчиком 5 МГц.

Биохимические и цитогенетические исследования выполнены в генетической лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Пренатальный хромосомный анализ проведен на препаратах дифференциально (GTG-banding) окрашенных метафазных хромосом, полученных из культивированных амниоцитов плода по стандартной методике.

С целью определения характера структурной перестройки Y-хромосомы и подсчета процентного соотношения клонов 46,X,der(Y) и 45,X на препаратах лимфоцитов периферической крови рожденной девочки (в возрасте 3 месяцев) проводились стандартное кариотипирование (GTG-banding) и молекулярно-цитогенетическое исследование методом FISH (флуоресцентная гибридизация in situ) с использованием следующих ДНК-зондов: Vysis TelVysion Xp/Yp SG+Xq/Yq SO (специфичных

к субтеломерным участкам короткого и длинного плечей Y-хромосомы), LSI SRY SO/CEPX SG (локус-специфичного к гену SRY), CEP Y(DYZ3) SO (специфичного к центромере Y-хромосомы). Гибридизацию осуществляли в течение ночи (15ч). Гибридизация и постгибридизационная отмывка ДНК-зондов выполнялись согласно инструкциям фирмы-производителя ДНК-зондов «Abbott Molecular» с незначительными модификациями. Подсчет гибридизационных сигналов на препаратах с растворами DAPI и Vectashield проводили на флуоресцентном микроскопе Nikon Eclipse, оснащённом цифровой фотокамерой и программным обеспечением LUCIA (Япония) при 1000-кратном увеличении с использованием соответствующих светофильтров. Для получения корректного цитогенетического заключения проводился анализ интерфазных и метафазных ядер.

Результаты исследования и обсуждение. Пациентка Ш., белоруска, 27 лет, направлена в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» г. Минска для проведения комбинированного скрининга 1-го триместра и расчета риска по ХБ плода. Настоящая беременность третья. Первые две беременности внематочные и завершились тубэктомией с обеих сторон. Настоящая беременность наступила в результате применения методик ЭКО.

При УЗ исследовании диагностирована дихориальная диамниотическая двойня: четко определялись два хориона, расположенные отдельно по задней стенке матки слева и справа. Межамниотическая мембрана толстая – 3 мм, λ-признак положительный. Фетометрический срок беременности составил 12 недель 2 дня. КТР 1-го плода – 58 мм, 2-го – 67 мм. Толщина воротникового пространства (ТВП) 1-го плода – 0,8 мм (0,6 Мом), 2-го – 4,3 мм (3,1 Мом). Риск по синдрому Дауна для 1-го плода составил 1:6268, 2-го – 1:1. При МГК предложено провести биопсию ворсин хориона (БВХ) в 1-м триместре беременности с возможностью последующей селективной редукции (СР). Однако, учитывая то, что беременность наступила в результате ЭКО, и, опасаясь спонтанного аборта, от БВХ семья отказалась. В 16 недель 2 дня выполнен диагностический амниоцентез. Учитывая невозможность определить, который из плодов ранее имел высокий риск по ХБ, воды аспирированы из обоих амниотических мешков методом единственного укола. При кариотипировании у одного плода из двойни был установлен патологический кариотип – mos45,X[58]/46,X,?der(Y)[9] (рисунок 1). Кариотип второго плода нормальный – 46,XX.

Семье изложены результаты исследования, разъяснена природа происхождения аномального кариотипа. При УЗ исследовании определен женский пол обоих плодов. Таким образом, в нашем клиническом наблюдении плод с аномальным кариотипом, включающим дериват Y хромосомы, имел наружные половые органы, сформированные по женскому типу и, вероятно, следовало ожидать рождение девочки. Учитывая то, что беременность наступила после ЭКО, от прерывания беременности и от СР семья отказалась. В ходе МГК обсуждались риски у плода с хромосомной болезнью по врожденному пороку сердца (ВПС) до 7 %, по множественным врожденным порокам развития (МВПР) до 12 %, по низкорослости до 40 % (высокий). Кроме того, семье было объяснено, что пациенты с подобной ХБ страдают бесплодием и могут иметь половые перверсии. В дальнейшем беременность протекала с риском по преждевременным родам и завершилась операцией кесарева сечения в сроке гестации 34 недели новорожденными девочками массой 2200 г. и 1680 г.

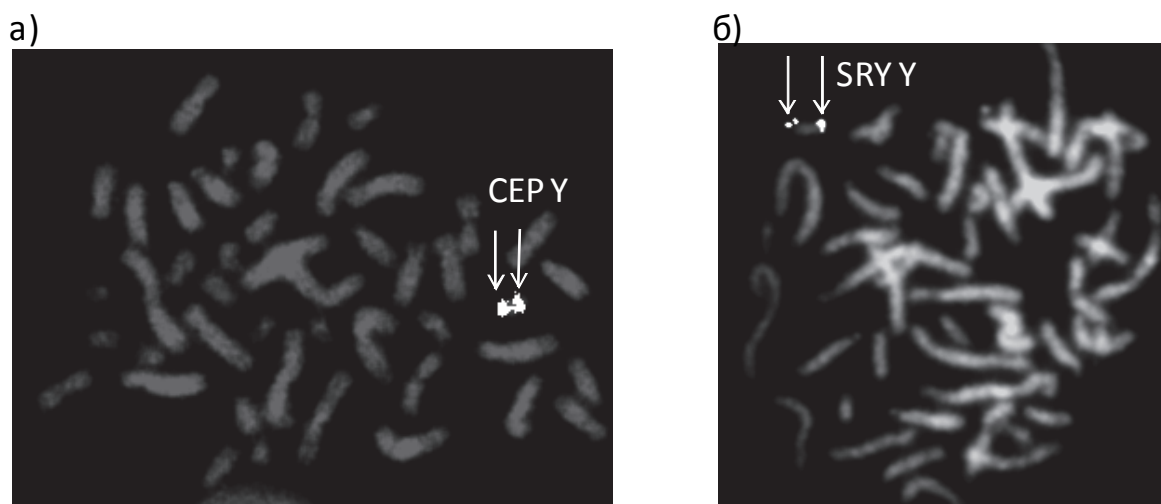
В возрасте 3-х месяцев дети осмотрены генетиком. Первый ребенок развивается согласно возрасту, вторая девочка так же развивается без задержки, наружные половые органы сформированы по женскому типу, отмечается незначительная гипертрофия клитора. Для подтверждения пренатально установленного диагноза взята проба крови для цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследований. Установлен кариотип в лимфоцитах периферической крови – mos46,X,?psuic(Y)[21]/45,X[10] (рисунок 1 б, в).



- а) схема образования;
 б) GTG-banding;
 в) CTG-banding (стрелками указаны центромеры)

Рисунок 1 – Псевдоизодицентрическая Y-хромосома

С помощью исследования FISH установлено, что anomальная Y-хромосома является псевдоизодицентрической с дупликацией короткого плеча, центромеры и проксимального района длинного плеча (рисунок 2 а, б). Окончательное цитогенетическое заключение – mos46,X,psuidic(Y)[21]/45,X[10].ish psuidic(Y)(q11.2)(SRY++,DYZ3++,DXYS129++,ESTCdy16c07-).



- а) гибридизация с использованием ДНК-зонда CEP Y(DYZ3) SO;
 б) гибридизация с использованием ДНК-зонда LSI SRY SO

Рисунок 2 – исследование FISH псевдоизодицентрической Y-хромосомы

Согласно результатам стандартного кариотипирования и FISH клон 45,X в метафазных ядрах составляет соответственно 32,3 % и 26 %. Клон 45,X в интерфазных ядрах по результатам FISH составляет 32 % – nuc ish(SRY*2)[340]/(SRY*0)[160].

МГК при подтвержденной ХБ у одного из плодов имеет особое значение для выбора акушерской тактики ведения такой многоплодной беременности. При этом учитываются многие факторы, в частности тип и тяжесть хромосомной патологии, наличие или отсутствие видимых пороков развития у плода, возможные акушерские осложнения в случае пролонгирования беременности, бесплодие в анамнезе и применение методов ВРТ, срок беременности на момент диагностики ХБ и ряд других факторов.

Первичное МГК проводится в 1-м триместре беременности перед выполнением инвазивной пренатальной диагностики. Причем, срок беременности, как на момент проведения МГК, так и на момент выполнения инвазивных процедур имеет исключительное значение. Многие семьи принимают решение о проведении инвазивных

процедур и о прерывании беременности в ранние сроки гестации. Максимально раннее завершение пренатальных исследований приносит меньше психологических страданий и дискомфорта в семье. При первичном МГК перед выполнением диагностических инвазивных процедур (БВХ или амниоцентеза) врач-генетик обсуждает с супружеской парой показания для проведения инвазивной пренатальной диагностики, технологию инвазивного метода, характер биологического материала, который будет получен, и лабораторный анализ. Кроме того, следует обращать внимание на риски, связанные с процедурой, как, когда и кем будет проведена процедура, анализ и последующее хранение образцов биологического материала в лаборатории, какие результаты возможно получить, точность и достоверность лабораторных тестов, которые будут выполняться, частоту методических сбоев (в результате отсутствия роста культуры клеток и др.) и возможность получения неоднозначного результата, время получения результата и способ, каким пациент получит результаты тестирования.

Помимо устного общения с супружеской парой все материалы относительно инвазивной процедуры предлагаются в письменном виде (памятки, информированное согласие на проведение процедуры с описанием рисков и т.п.). При получении согласия на проведение инвазивной пренатальной процедуры беременная подписывает информированное согласие на проведение инвазивной пренатальной диагностики.

Как видно из представленного нами клинического наблюдения, выбор тактики пренатальной диагностики, МГК, и как следствие, тактики ведения беременности зависят от целого ряда факторов. Диагностированная ХБ болезнь у плода не была летальной и такое состояние редко сопровождается аномалиями развития, влияющими на качество жизни ребенка. Важными факторами для принятия решения являются: наличие здоровых детей в семье, факт бесплодия в анамнезе, наступление беременности самопроизвольно или с использованием методов ВРТ, семейное положение женщины, ее психо-эмоциональное состояние. В нашем случае, учитывая бесплодие, семья не рассматривала для себя прерывание беременности как вариант акушерской тактики.

Однако, при ХБ нозологическая форма патологии не всегда очевидна и часто трудно диагностируется, что может оказывать большое влияние на оценку прогноза беременности и здоровья ребенка. Так и в нашем исследовании, необходимо отметить сложность выявления *psuidic(Y)* при рутинном стандартном кариотипировании. Y-хромосома относится к группе самых малых хромосом в кариотипе человека (G группа) и содержит в своем составе малое число так называемых сигнальных бэндов. Это означает, что перестройки внутри плечей хромосом без изменения центромерного индекса хромосомы визуально трудно определить. Также сложность диагностики аномалий определяется нормальными вариациями длины дистального гетерохроматинового блока на длинном плече между мужскими кариотипами (Yqh-/Yqh+). Выявление *psuidic(Y)* в ходе рутинного определения кариотипа во многом определяется опытом врача-цитогенетика и анализом совокупных признаков Y-хромосомы при разных исследованиях кариотипа.

В нашем клиническом случае исследование FISH проводилось с целью установления аномалии Y-хромосомы. FISH предполагает использование специфичных ДНК-зондов к определенным локусам хромосомы. Результат успешной диагностики структурных перестроек заключается в корректном выборе ДНК-зондов для гибридизации и определения последовательности их использования. Нами с помощью FISH проводилась дифференциальная диагностика между делецией Y-хромосомы в районе границы эухроматина и гетерохроматинового блока на длинном плече и дицентрической хромосомой (рисунок 1б, в).

Таким образом, учитывая данные GTG-бэндинга и CTG-бэндинга, первый этап гибридизации осуществлялся с теломер-специфичными ДНК-зондами. Целью этого исследования было выявление и локализация субтеломерных последовательностей короткого и длинного плечей Y хромосомы. В результате FISH на дистальных районах

обоих плечей выявлено присутствие субтеломерных последовательностей короткого плеча Yp с отсутствием в кариотипе субтеломерной последовательности длинного плеча.

На втором этапе гибридизация проводилась с локус-специфическим ДНК-зондом к гену короткого плеча Y-хромосомы SRY. Локализация SRY на обоих дистальных концах хромосомы (рисунок 2б) совместно с данными 1-го этапа FISH и картиной локализации двух С-бэндов при стандартном кариотипировании (рисунок 1в) позволила исключить делецию Y-хромосомы и предположить присутствие двух инвертированных симметричных областей, содержащих материал короткого плеча Y-хромосомы.

На следующем этапе гибридизации осуществлялся поиск количества центромер в Y-хромосоме для дифференциации между изохромосомой i(Y) (1 центромера в хромосоме) и изодицентрической хромосомой idic(Y) (2 центромеры в хромосоме). Данный этап FISH выявил присутствие двух сигналов, соответствующих центромерной области Y-хромосомы (рисунок 2а), а разный размер центромерных перетяжек установил аномальную Y-хромосому как псевдоизодицентрическую Y-хромосому (psuidic(Y)) с наличием активной и неактивной центромер, дубликацией всего материала короткого плеча, частичной (материала проксимального прицентромерного района) дубликацией длинного плеча.

В целом изохромосома (iso) содержит в своем составе две копии короткого или длинного плечей Y-хромосомы. Среди iso(Y) наиболее часто встречаются дицентрические хромосомы. Изодицентрические хромосомы относят к одним из самых частых структурных аномалий хромосомы Y у человека [4, 5]. Изодицентрическая хромосома – это симметричная структура с полной дубликацией одного плеча, центромеры и частичной дубликацией второго плеча Y-хромосомы. Соответственно, в зависимости от того, какое плечо полностью дублировалось, выделяют idic(Yp) (с полной дубликацией короткого плеча) и idic(Yq) (с полной дубликацией длинного плеча). Как и в нашем клиническом случае, наиболее часто встречается аномалия idic(Yp) (рисунок 1а). Согласно описанным в литературе случаям установлено, что точки разрывов на коротком и длинном плечах переменны, что отражается на общей величине аномальной Y-хромосомы.

Также целью нашего цитогенетического исследования было выявление соотношения клонов с аномальной Y-хромосомой и 45,X. Известно, что в большинстве случаев idicY встречаются в мозаичных кариотипах, чаще всего наряду с клеточной линией 45,X [4]. Степень мозаицизма в различных тканях приводит к переменному фенотипу. Фенотипы варьируют от мужского (синдром 45,X у мужчин с гипоспадией, азооспермией) до женского фенотипа с признаками синдрома Шерешевского-Тернера, и часто ассоциированы с наличием двойственных гонад у пациентов. Поэтому при пренатальной диагностике подобной патологии достаточно сложно прогнозировать фенотип новорожденного. Косвенным признаком в таком случае является УЗ изображение наружных половых органов плода, которое позволяет делать заключение о том, по какому типу они сформированы.

Также установлено, что вероятность развития женского фенотипа повышается пропорционально межцентромерному расстоянию в idicYp, в основном из-за счет повышения нестабильности idic хромосомы в митотических делениях, и, следовательно, большей вероятности деления клеточной линии 45,X. В нашем клиническом случае предполагаемые точки разрывов локализованы в середине эухроматина длинного плеча, что визуально отражено в существенном размере сохраненного длинного плеча, расположенного между двух центромер (рисунок 1в).

В литературе представлен обзор исследований по сравнению доли клона 45,X при пренатальной диагностике в амниоцитах и постнатально в крови новорожденных [4]. Показано, что в крови рожденных детей в большинстве случаев преобладает клеточная линия с idicYp, в отличие от пренатального соотношения клонов и поэтому пропорция разных клеточных линий в амниоцитах рассматривается как ненадежный индикатор

пола. При этом для прогноза пола плода исследователи подчеркивают преимущество пренатальной УЗ диагностики перед цитогенетической оценкой уровня мозаицизма. В нашем наблюдении доля выявленного клона 45,X с потерей псевдоизодисцентрической Y-хромосомы в амниотической жидкости составила 86,6 %, в лимфоцитах крови девочки – 26–32 %.

При проведении постнатального МГК необходимо учитывать, что присутствие материала Y-хромосомы (ген TSPY1 локализован в локусе Yq11.2) у пациентов с женским фенотипом существенно повышает риск развития гонадобластомы [4].

Часто исследователи Y-хромосомы при обнаружении такой аномалии проводят диагностику AZF-локусов (Yq11.2), содержащих гены, критичные для нормального процесса сперматогенеза у мужчин. В силу определенных причин (женский пол, необходимость дополнительного забора крови у ребенка, убедительные результаты FISH) в нашем исследовании диагностика делеций генов AZF не проводилась.

Таким образом, диагностика ВПР у одного плода из двойни является важной медико-социальной и этической проблемой. Особое значение отводится диагностике ХБ, при которой нередко выполняются несколько предварительных исследований, часто инвазивных, что увеличивает ятрогенный риск перинатальных потерь. Важное место в пренатальной диагностике ХБ и МГК занимают ХБ, связанные с половыми хромосомами, прежде всего Y-хромосомой. Структурные перестройки Y порой очень сложны и требуют использования специального алгоритма, включающего применение различных методов и видов окраски. Тяжесть клинических проявлений наследственных и врожденных заболеваний у новорожденных, социальная значимость ХБ, предшествующие исходы беременностей, бесплодие, применение методов ВРТ, семейное положение и благополучие, срок беременности на момент постановки диагноза, возможные акушерские риски осложнений как при проведении инвазивных манипуляций, так и при пролонгировании беременности – это те вопросы, которые всегда требуют обсуждения в ходе МГК.

Литература

1. Births: final data for 2002 / J.A. Martin [et al] // Natl Vital Stat Rep. – 2003. – Vol.52, № 10. – P. 1–113.
2. Multiple gestation: complicated twin, triplet and high order multifetal pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Management Guideline for Obstetricians and Gynecologists, 2004. October(56).
3. Corneli, M.C. Variation in prenatal cytogenetic diagnosis: policies in 13 European countries, 1989–1991. EUROCAT Working Group. European Registration of Congenital Anomalies / Prenat Diagn. – 1994. – Vol.14, № 5. – P. 337–344.
4. Gersen, S.L. The principles of clinical cytogenetics / S.L. Gersen, M.B. Kagle, eds. 3rd. – Springer, 2013. – 569 p.
5. Hsu, L.Y. Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases / Am J Med Genet. – 1994. – Vol.53, № 2. – P. 108–40.

PRENATAL DIAGNOSIS 45,X/46,XPSUIDIC(Y) IN TWIN PREGNANCY

Pribushenya O.V., Trebka E.G., Gromyko O.A., Golovataya E.I., Bortnovskaya N.P., Kolybenko M.I., Frolova A.V.

*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"
Minsk, Republic of Belarus
Gomel regional medical genetic center
Gomel, Republic of Belarus*

Summary. We present the clinical and cytogenetic finding of prenatally diagnosed 45,X/46,Xpsuidic(Y) in twin pregnancy after IVF. The tactics of genetic consultation and pregnancy management, difficulties in detection iso(Y) by cytogenetic and molecular-cytogenetic methods are discussed.

Key words: multifetal pregnancy, twin, genetic counseling.

Поступила 23.07.2018

РАЗНООБРАЗИЕ ФУНКЦИЙ БЕЛКОВ SMN

Сокольник В.П.

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

Резюме. SMN-ген (survival motor neuron gene) 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. Заболевание характеризуется высокой клинической вариабельностью и проявляется мышечной атрофией и слабостью. И хотя в настоящее время установлено, что моторные нейроны особенно чувствительны к недостатку SMN-белка, редукция его негативно влияет на развитие и функционирование других органов и тканей, включая сердечно-сосудистую и костную ткани, лёгкие, печень, поджелудочную железу, кишечник, селезёнку и яички. В этой работе мы провели анализ данных относительно функциональных нагрузок SMN.

Ключевые слова: SMN1, SMN2, СМА.

Введение. Интерес медицинской общественности к гену SMN был стимулирован после того, как было установлено, что его теломерная копия (SMNt, SMN1) делеционно изменена у подавляющего большинства пациентов со СМА [1]. В геноме человека этот ген локализован в локусе q13 пятой хромосомы и, в отличие от других существ, представлен двумя почти идентичными копиями: теломерной (SMN1, SMNt) и центромерной (SMN2, SMNc). Наличие второй копии обусловлено инвертированной дупликацией в данной области генома; эта дупликация имела место более 5 миллионов лет назад перед разделением линии человека и шимпанзе, а SMN2 впервые появился у *Homo sapiens*, благодаря последнему событию человек и приобрёл данное заболевание [2, 3]. Оба гена имеют по 9 экзонов. Нуклеотидные последовательности SMN1 и SMN2 идентичны на 99 %, однако SMN2-ген продуцирует, главным образом, транскрипт, теряющий экзон 7. Причиной этого факта является замена нуклеотида 840С на Т внутри экзона 7 в гене SMN2. Данная замена приводит к альтернативному сплайсингу, в результате чего только 10 % транскриптов SMN2 являются полноразмерными, содержат экзон 7 и не отличаются от мРНК полной длины, считанных с гена SMN1. Полноразмерные транскрипты генов SMN1 и SMN2 содержат стоп-кодон в экзоне 7 и кодируют белок длиной в 294 аминокислоты. Терминация трансляции при сплайсировании экзона 7 имеет место в 5'-конце экзона 8. Белок, транслируемый из таких мРНК, является усеченным, так как теряет 8 карбокситерминальных аминокислот, и обладает сниженной способностью к олигомеризации. Считается, что при СМА, когда SMN1-ген полностью отсутствует или изменён, SMN2, хотя и остается в неизменном виде, обеспечивает образование незначительного количества белка полной длины, которого недостаточно для предотвращения клинических симптомов СМА [1, 4]. В настоящее время имеется множество терапевтических программ, которые находятся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний. Первоочередной задачей для большинства из них стала разработка стратегии, направленной на увеличение экспрессии белка полной длины из SMN2. В конце 2016 года в США было одобрено применение лекарства «nusinersen» (известного также под названием «spinraza»), разработанного фармацевтическими кампаниями Ionis и Biogen. Этот препарат основан на использовании антисмысловых олигонуклеотидов, направляющих сплайсинг SMN2 на увеличение количества полноразмерного транскрипта.

В настоящее время показано, что SMN имеет отношение не только к патогенезу СМА, но также вовлечен в реализацию и других патологических состояний, таких как миозит, латеральный амиотрофический склероз, остеоартрит, гомозиготные делеции

SMN выявлены при некоторых формах рака молочной железы. Исследователи указывают на множественность функций SMN, которые, как предполагается, могут дифференциально регулироваться в различных типах клеток, а редуцированное количество SMN может специфически влиять на различные ткани [4, 5, 6]. Понимание механизмов этого дифференциального воздействия важно для успешной разработки терапии для заболеваний, характеризующиеся дефицитом данного белка.

Цель работы: для лучшего понимания биологических предпосылок СМА провести анализ данных относительно функциональных нагрузок белков, кодируемых геном SMN.

Результаты исследования и обсуждение. Изучение аминокислотной последовательности SMN у позвоночных показала их удивительную идентичность у различных видов [4]. Выделяют три структурных домена в SMN-белке полной длины: N-терминальный домен; центральный домен, содержащий tudor-домен, фланкированный на N-терминальном конце лизинобогатой областью (K-rich), а на C-терминальном – пролинобогатым участком (P-rich); C-терминальный домен, включающий в себя тирозин-глициновый бокс (YG-box) и участок, кодируемый экзоном 7 [7]. Показано, что посредством консервативной N-терминальной области (аминокислоты 52–91) SMN взаимодействует с белком SIP1, который называют также gemin 2. Комплекс этих белков является центральным звеном в функционировании SMN. Так, например, он имеет отношение к биогенезу малых ядерных рибонуклеопротеидов (мяРНП), ДНК-рекомбинации, регуляции трансляции. C-терминальный домен SMN обеспечивает присоединение Gemin3 (dp103), Gemin5 (p175). Он необходим для олигомеризации и взаимодействует с транскрипционным активатором вируса папилломы. Последнее наблюдение предполагает определенную функцию SMN в регуляции экспрессии генов. Центральная часть белка (аминокислоты 90–160) образует tudor-домен, который непосредственно присоединяется к Sm-белкам (белки, содержащие стержневой домен сплайсосомных мяРНП) и задействован в сборке U РНП [4, 7]. Tudor-домен, впервые открытый как повторяющийся элемент в tudor-белке дрозофилы, функция которого состояла в регуляции эмбрионального развития и фертильности, впоследствии был обнаружен у многих организмов, в том числе и человека. Показано, что белки, содержащие такие домены вовлечены в процессы, регулирующие структуру хроматина, процессинг proРНК, сборку сплайсосом, РНК-интерференцию. TDRD-белки имеют также отношение к функционированию и сборке транскрипционных комплексов, к сборке и активности spoРНП (малые ядрышковые РНП), к функционированию теломеразного комплекса, задействованы в процессах репарации ДНК. Посредством этой активности TDRD-белки могут влиять на различные аспекты развития организмов: деление клеток, дифференцировку, включая гаметогенез, геномную стабильность. Мутации, затрагивающие данный домен, или изменения в экспрессии этих белков могут приводить к развитию многих заболеваний, в том числе болезней развития, нейродегенеративных и злокачественных патологий [8].

Наиболее изученной функцией SMN-белка является биогенез малых ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНП). Так, он имеет отношение к сборке U2- и U12-зависимых сплайсосом, а также опосредует сборку Sm и Sm-подобных белков на малой ядерной U-7 РНК. Функция последнего комплекса состоит в 3'-процессинге гистоновой РНК. SMN имеет отношение к формированию многих других клеточных РНП, содержащих кодирующие и некодирующие РНК, и играет существенную роль в транскрипции и посттранскрипционной регуляции генной экспрессии. SMN имеет также отношение к ядерно-цитоплазматическому транспорту, апоптозу, репарации ДНК, формированию теломеразного комплекса и стресс-гранул, клеточному сигналингу, эндоцитозу и автофагии, регуляции митохондриальной активности, участвует в формировании нервно-мышечных соединений и аксональном транспорте мРНК [3, 4, 5].

В настоящее время установлено, что гены SMN1 и SMN2 в результате альтернативного сплайсинга образуют несколько транскриптов. Так, имеющаяся информация свидетельствует, что кроме экзона 7 дифференциально сплайсируются также экзоны 3 и 5, причем транскрипты, в которых эти экзоны отсутствуют, транскрибируются главным образом из SMN2, в то время как мРНК полной длины являются продуктами обеих копий [9]. Кроме того, в результате включения в мРНК интрона 3 образуется транскрипт, кодирующий белок aSMN, а экзонизация Alu-элементов, локализованных в интроне 6, приводит к образованию ещё одной изоформы белка – SMN6B [4]. Ниже мы кратко остановимся на некоторых данных относительно функциональных нагрузок минорных производных генов SMN. В основополагающей работе французских исследователей показано, что ген SMN2 делетирован у 4,4 % обследованных пациентов из контрольной выборки и было предположено, что основной белок, считанный с этого гена, – SMNΔ7 – не несёт функциональной нагрузки, так как является нестабильным и быстро деградирует [1]. В настоящее время имеются данные о протекторной функции SMN2. Так, считается, что пациенты, имеющие большее количество копий SMN2, часто болеют более лёгкой формой заболевания. Кроме того, данные, полученные на модельных мышах, указывают на то, что SMNΔ7 повышает стабильность олигомерного SMN-комплекса и способствует частичному сохранению функций SMN-белка. С другой стороны, имеются данные о проапоптозной функции этого белка. В литературе обсуждался также вопрос о том, является ли экспрессия SMN2 в процессах развития мозга при тяжёлой форме СМА протекторным свойством или патологическим приобретением функции (См. Gavrilov D.K. с соавт. 1998; Kerr D.A. с соавт. 2000; Soler-Botija C. с соавт. 2005). Недавно опубликована работа, указывающая на то, что SMN2 ассоциирован с PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) в различных клеточных линиях и в разной степени. PRC2 взаимодействует с длинной некодирующей РНК (lncRNA – long noncoding RNA), которая названа SMN-AS1 (SMN-antisense 1). SMN-AS1 транскрибируется внутри SMN2-локуса. Взаимодействие PRC2 с SMN-AS1 регулирует экспрессию SMN2-гена через PRC2-опосредованную эпигенетическую модуляцию. Блокировка этого взаимодействия приводила к увеличению экспрессии SMN2 в первичной культуре нейронов. По мнению авторов этой работы, возможно, эта технология будет способствовать разработке терапевтической стратегии для лечения СМА в будущем [10]. Известно, что белки поликомбовых комплексов составляют семейство транскрипционных репрессоров, играющих существенную роль в развитии организмов и в биологии стволовых клеток. Имеются также данные, указывающие на то, что SMN2 играет существенную роль в развитии репродуктивных органов человека. Так, переключение сплайсинга на продукцию полного транскрипта, считанного с SMN2, является, по-видимому, частью регуляторного механизма, обеспечивающего сперматогенез и мужскую фертильность [4, 11]. Высокий уровень экспрессии SMNΔ7 отмечен в лёгких, жировой ткани, мозге, молочной железе, щитовидной железе, простате.

В литературе имеются данные, что ещё одно производное генов SMN – белок aSMN – играет существенную роль в развитии мозга. Данные относительно других белков, кодируемых генами SMN, таких как SMN6B и белков, образующихся в результате сплайсинга экзонов 3 и 5, менее однозначны. С помощью экспериментальных исследований показано, что оксидативный стресс вызывает изменения в альтернативном сплайсинге SMN2, приводя к почти полному исчезновению транскрипта полной длины и увеличению количества транскриптов без экзонов 5 и 7 во всех тканях, за исключением семенника. По мнению авторов работы, SMN2 является сенсором оксидативного стресса и может оказать влияние на течение не только СМА, но и на других заболеваний [12].

Заключение. После открытия в 1995 году гена SMN, мутации в котором ответственны за возникновение СМА, значительный прогресс был достигнут в понимании

функционирования полноразмерного белка, кодируемого этим геном. Результаты исследований, полученные на СМА-модельных животных, позволяют по-иному взглянуть на патологические процессы в различных системах при этом заболевании. Хотя первичным патоморфологическим дефектом СМА считается гибель моторных нейронов спинного мозга и ствола, вторично приводящая к атрофии мышц и респираторной недостаточности, полученные данные показали, что дефект гена SMN имеет отношение к цитологическим изменениям в других отделах ЦНС, например, в конечном мозге и сетчатке глаза. Этот дефект может реализоваться также в других системах и органах (лёгких, поджелудочной железе, печени, сердце, яичках) и стать причиной их нарушенного функционирования, что, в свою очередь, детерминирует тяжесть клинического течения СМА [13–16].

Установлено, что SMN регулирует многие аспекты метаболизма РНК, а также задействован в других важных для жизнедеятельности организмов процессах, таких например, как репарация ДНК, клеточный сигналинг, функционирование митохондрий. Эти данные способствуют лучшему пониманию биологических механизмов данных процессов.

Получены экспериментальные данные, указывающие на то, что SMN имеет отношение к регуляции пролиферации и дифференцировки стволовых клеток [13, 17, 18]. Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия белков, кодируемых SMN, с белками-партнерами в процессах клеточной дифференцировки, пролиферации и апоптоза может способствовать лучшему пониманию механизмов возникновения не только СМА, но и других заболеваний, таких, например, как злокачественные трансформации, диабет, или легочные и репродуктивные дисфункции.

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. Rochette C.F., Gilbert N., Simard L.R. SMN gene duplication and the emergence of the SMN2 gene occurred in distinct hominids: SMN2 is unique to Homo sapiens // *Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 108. – P. 255–266.
3. Chaytow H., Huang Y.T., Gillingwater T.H., Faller K.M.E. The role of survival motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2018. – doi.org/10.1007/s00018-018-2849-1.
4. Singh R.N., Howell M.D., Ottesen E.W., Singh N. N. Diverse role of survival motor neuron protein // *Biochimica et Biophysica Acta. Gene Regulatory Mechanisms*. – 2017. – Vol. 1860, N. 3. – P. 299–315.
5. Tisdale S., Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy // *J. Neurosci.* – 2015. – Vol. 35, N 23. – P. 8691–8700.
6. Jiang Y., Liu L., Shan W., Yang Z.Q. An integrated genomic analysis of Tudor domain-containing proteins identifies PHD finger protein 20-like 1 (PHF20L1) as a candidate oncogene in breast cancer // *Mol. Oncol.* – 2016. – Vol. 10. – P. 292–302.
7. Renvoise B., Khoobarry K., Gendron M.C. et al. Distinct domains of the spinal muscular atrophy protein SMN are required for targeting to Cajal bodies in mammalian cells // *J. Cell Sci.* –2006. – Vol. 119. – P. 680–692.
8. Pek J.W., Anand A., Kai T. Tudor domain proteins in development // *Development*. – 2012. – Vol. 139, N 13. – P. 2255–2266.
9. Gennarelli M., Lucarelli M., Capon F. et al. Survival motor neuron gene transcript analysis in muscles from spinal muscular atrophy patients // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* –1995. – Vol. 213, N 1. – P. 342–348.
10. Woo C.J., Maier V.K., Davey R. et al. Gene activation of SMN by selective disruption of lncRNA-mediated recruitment of PRC2 for the treatment of spinal muscular atrophy // *PNAS*. – 2017. – P. E1509–E1518.
11. Ottesen E.W., Howell M.D., Singh N.N. et al. Severe impairment of male reproductive organ development in a low SMN expressing mouse model of spinal muscular atrophy // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. 20193.
12. Seo J., Singh N. N., Ottesen E.W. et al. Oxidative stress triggers body-wide skipping of multiple exons of the spinal muscular atrophy gene // *PLOS One*. –2016. –DOI:10.1371/journal.pone.0154390.
13. Shafey D., MacKenzie A.E., Kothary R. Neurodevelopmental abnormalities in neurosphere-derived neural stem cells from SMN-depleted mice // *J. Neuroscience Res.* – 2008. – Vol. 86. – P. 2839–2847.
14. Liu H., Shafey D., Moores J., Kothary R. Neurodevelopmental consequences of Smn depletion in a mouse model of spinal muscular atrophy // *J. Neuroscience Res.* – 2010. – Vol. 88. – P. 111–122.

15. Liu H., Beauvais A., Baker A. N. et al. Smn deficiency causes neuritogenesis and neurogenesis defects in the retinal neurons of a mouse model of spinal muscular atrophy // *Developmental Neurobiol.* – 2010. – Doi 10.1002/dneu.20840. – P. 153–169.
16. 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.
17. Szunyogova E., Zhou H., Maxwell G. K. et al. Survival motor neuron (SMN) protein is required for normal mouse liver development // *Sci. Reports.* – 2016. – Vol. 6. P. – 34635.
18. Grice S. J., Liu J. L Survival motor neuron protein regulates stem cell division, proliferation, and differentiation in drosophila // *PLoS Genetics.* – 2011. – Vol. 7, N. 4. e1002030.

VARIETY OF SMN FUNCTIONS

Sokolnik V.P.

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

Summary. SMA is an inherited neuromuscular disease. It is the leading genetic cause of infant death and the second most common autosomal-recessive genetic disorder after cystic fibrosis. SMA causes degeneration and loss of motor neurons in the anterior horn of the spinal cord, leading to progressive muscle weakness. The survival of motor neurons (SMN) gene has been identified as the determining gene for in all three forms of the diseases. While SMA researches illustrate the importance of SMN in the nervous system, increasing evidence shows that SMN reduction affects the development and function of the cardiovascular system, lungs, bone, intestine, liver, pancreas, spleen and testis. To a better understanding of SMA pathogenesis, we summarize the current knowledge about SMN functions.

Key words: SMA, SMN1, SMN2.

Поступила 09.07.2018

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ МАТЕРИАЛОВ В СБОРНИК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ

«Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности»

1. Статьи должны быть написаны 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.doc). 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 11
В авторской редакции
Ответственный редактор М.Г. Девялтовская
Компьютерная верстка Д.П. Синявский

Подписано в печать 06.12.2018. Формат 60х84/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 50,17. Уч.-изд. л. 38,04.

Тираж 115 экз. Заказ ____.

Выпущено по заказу ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

Издатель и 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.
ул. Тимирязева, 9, 220004, Минск.
www.medisont.by

Для записей

Для записей

Для записей

Для записей

Для записей

Для записей