

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 И МАТЕРИАЛОВ
РЕСПУБЛИКАНСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

19 ноября 2009 г., Минск

УДК 61(063)
ББК 5я43
С56

Редакционная коллегия:
К. У. Вильчук, О. Н. Харкевич, И. В. Наумчик,
Е. А. Улезко, Л. А. Горбач, Е. Г. Ильина

Рецензионный совет:
О. Н. Харкевич, И. В. Наумчик, М. Г. Девялтовская,
Т. В. Гнедько, Е. Г. Ильина, К. А. Моссэ

Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., 19 нояб. 2009 г., Минск / редкол. : К. У. Вильчук [и др.]. — Минск : Изд. центр БГУ, 2009. — 292 с.
* ISBN 978-985-476-661 -4.

В сборник включены материалы научных исследований, посвященных актуальным проблемам акушерства, гинекологии, педиатрии и медицинской генетики. Особое внимание уделено современным перинатальным технологиям. Рассматриваются основные аспекты патологии неонатального периода, кардиологии, неврологии, нефрологии, онкологии и пульмонологии детского возраста.

Адресуется врачам акушерам-гинекологами, неонатологами, педиатрам и генетикам, а также организаторам здравоохранения, научным работникам и студентам медицинских университетов.

УДК 61(063)
ББК 5я43

ISBN 978-985-476-661-4
© ГУ «Республиканский
научно-практический
Центр «Мать и дитя», 2009

СОДЕРЖАНИЕ

В.А. Лискович ОПЫТ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАК ОСНОВА ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.....	11
В.А. Лискович К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ.....	17
Т.П. Васильева, А.С. Чумаков, Л.В. Посисеева, О.Н. Песикин, В.П. Краснова МОНИТОРИНГ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ, ИНФОРМАЦИОННОЕ И МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ.....	19
АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ.....	24
О.Н. Харкевич, Т.В. Бекасова, В.М. Савицкая, И.Г. Ильич, Р.Н. Демидова СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ПАТОЛОГИЕЙ ГЕМОСТАЗА.....	24
О.Н. Харкевич, В.Л. Семенчук ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОМ МНОГОПЛОДИИ....	29
Р.Л. Коршикова, О.Н. Харкевич, С.А. Виктор, Л.А. Секержицкая, И.В. Бегун, Т.П. Ващилина, Т.О. Асадова КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ У ДЕВОЧЕК ОТ 0 ДО 18 ЛЕТ.....	32
И.В. Курлович ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ.....	40
О. А. Панкратова СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА.....	48
С.Л. Воскресенский, Е.Н. Грудницкая, И.Г. Шорох ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ФАКТОРА БЕСПЛОДИЯ.....	56

А.Н. Гришкевич, О.К. Кулага КОНЦЕНТРАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ В ₂ -МИКРОГЛОБУЛИНА В АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ И СЫВОРОТКЕ ПУПОВИННОЙ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ <i>T. VAGINALIS</i>	60
О.Н. Харкевич, Р.Л. Коршикова, Т.П. Ващилина ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ, В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ.....	68
А.М. Дашко, Г.В. Алещенко, А.И. Ковалева, Е.О. Аснина, И.В. Софонова ИСХОДЫ РОДОВ У ВОЗРАСТНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ.....	72
В.А. Лискович, Л.Н. Кеда, Т.А. Колесникова, Е.Е. Добрук ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНЗАПРОСТА ПРИ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ В ПОЗДНИЕ СРОКИ.....	74
С.В. Анацко, В.А. Лискович, Л.Н. Кеда, И.А. Анищенко, С.В. Баум, И.А. Гарбуз, Г.В. Гуско, И.И. Радюкевич ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ АНЕСТЕЗИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	76
Е.П. Ганчар, С.В. Дембовская, А.В. Лискович, И.А. Наумов СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ ПАРИТЕТОМ РОДОВ.....	77
С.А. Гарбуз, Т.В. Кунцевич, С.И. Усков, А.В. Лискович, И.А. Наумов ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ.....	79
И.А. Наумов, В.А. Лискович ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН.....	82
Л.Н. Кеда, В.А. Лискович, А.И. Пальцева, Н.В. Качук, М.Ф. Рутковская ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ.....	85
О.Ю. Корчагин, В.А. Лискович, И.А. Наумов АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАП-ЭЛМ-01 «АНДРО-ГИН» В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ.....	87
Е.П. Ганчар, Л.Н. Кеда, Е.Н. Пашенко, С.И. Усков ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА МИЛДРОНАТ В ЛЕЧЕНИИ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	89
В.А. Лискович, Л.Н. Кеда, Н. В. Качук, И.А. Наумов ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНТРАЦЕРВИКАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПАЛОЧЕК ЛАМИНАРИЙ С ЦЕЛЬЮ ПОДГОТОВКИ РОДОВЫХ ПУТЕЙ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПОСЛЕРОДОВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	91

Е.П. Ганчар, С.В. Дембовская, И.А. Наумов ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ ПАРИТЕТОМ РОДОВ.....	92
В.А. Лискович, Л.Н. Кеда, Т.А. Колесникова, Е.Е. Добрук ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПАЛОЧЕК ЛАМИНАРИЙ.....	95
Е.П. Ганчар, Е.Н. Пашенко, В.А. Лискович, С.И. Усков, С.А. Сорока ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКСИИ ПЛОДА В РОДАХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АКТОВЕГИНОМ.....	96
В.А. Лискович, С.А. Сорока, Л.Н. Кеда, Н.В. Качук, И.А. Наумов ПРИМЕНЕНИЕ АКТИВНОГО ДРЕНАЖА ПОЛОСТИ МАТКИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОЗДНЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ.....	98
В.В. Крупейченко СОЧЕТАННАЯ КАНДИДОЗНОУРЕАПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ.....	100
А.Н. Кирсанов, Л.В. Посисеева, Ю.С. Анциферова РОЛЬ ИНДУКТОРОВ АПОПТОЗА И TGF β 1 В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ.....	104
Р.А. Кузнецов, Л.П. Перетятко, О.В. Рачкова, Л.В. Круглова ЗНАЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В САМОПРОИЗВОЛЬНОМ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ МАЛОГО СРОКА (МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ).....	115
Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина, Т.А. Можяева, А.Е. Соловьева ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ФОНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ГАБРИГЛОБИН.....	118
Л.В. Посисеева, С.Б. Назаров, В.Н. Никаноров, Ю.А. Ляпина, А.О. Назарова ПРИМЕНЕНИЕ НАРУЖНОЙ ЭЛЕКТРОГИСТЕРОГРАФИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ В ПОЗДНИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ.....	123
А.В. Павлов, И.А. Панова, Н.Ю. Сотникова, Н.В. Крошкина ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В III ТРИМЕСТРЕ.....	127

Л.П. Перетятко, Л.В. Кулида, И.А. Панова ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГЕСТОЗА НА СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОСЛЕДЕ, ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ, СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО.....	131
Е.А. Рокотянская, Л.В. Посисеева, С.Е. Мясоедова, Г.Н. Кузьменко ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АНЕМИЕЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ.....	135
Д.Н. Воронин, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова, А.И. Малышкина, Н.В. Крошкина ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ЛЕКТИН-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ С-ТИПА НА ПОВЕРХНОСТИ CD56+ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ СПОНТАННОМ АБОРТЕ НА РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ.....	139
А.В. Кудряшова, Н.Ю. Сотникова, И.А. Панова, Л.Ю. Мальгина РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА ДЕЦИДУАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ ТРАНСФОРМИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ РОСТА БЕТА-2.....	143
Н.Ю. Сотникова, А.В. Кудряшова, И.А. Панова, Ю.П. Довгалюк ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МЕМБРАННОЙ ФОРМЫ FasL ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ МОНОЦИТАМИ И ДЕЦИДУАЛЬНЫМИ МАКРОФАГАМИ ПРИ СЗРП.....	147
М.А. Елисеева, Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова ИССЛЕДОВАНИЕ IN VITRO ВЛИЯНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ЛИКОПИД НА ЭКСПРЕССИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМИ МАКРОФАГАМИ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ.....	151
С.В. Потешонкова, М.В. Кулигина ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У БЕРЕМЕННЫХ.....	156
Е.В. Проценко, Л.П. Перетятко, О.В. Рачкова, Н.Ю. Борзова, Н.И. Новоселова СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ.....	161
Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова, И.В. Речистова, М.В. Веденева, Ю.С. Анциферова, Е.В. Полумискова ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ФАГОЦИТОВ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ, С НАСТУПЛЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММЫ ЭКО.....	165

В.В. Римашевский, О.А. Панкратова, Т.Н. Скрипленок РЕГИОНАРНЫЕ МЕТОДЫ АНЕСТЕЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	169
А. В. Ткачев ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ.....	172
Е.В. Шилкина, С.Т. Акалович ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА РСХСR2 В КОМПЛЕКСЕ С ДРУГИМИ ЦИТОКИНАМИ В МОЧЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ И БЕРЕМЕННОСТИ С ИНФЕКЦИЕЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА.....	176
НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ.....	180
И.П. Богданович ., Л.И. Ясинская, ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЯ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ.....	180
С.В. Шишляева ВПС У НОВОРОЖДЕННЫХ. ПУТИ СНИЖЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ.....	183
А.В. Солнцева, А.В. Сукало, Т.Ю. Дорофеева, Л.С. Вязова, О.Б. Бараш , О.Б. Князькина ОПЫТ ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА С ТРАНЗИТОРНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	188
О.В. Козлякова, Л.П. Касько, Г.А. Шишко, М.В. Артюшевская, В.В. Кирковский, А.К. Королик, Д.В. Введенский ВОЗМОЖНОСТИ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ИЗОСЕРОЛОГИЧЕСКОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТИ МЕЖДУ МАТЕРЬЮ И ПЛОДОМ ПО СИСТЕМЕ RH-IR.....	193
Г.А. Шишко, И.М. Крастелева, С.Т. Акалович, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, Н.Н. Войтенко ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ p55 В МОЧЕ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА.....	197
Н.Г. Капура, Т.В. Гнедько, И.Г. Давыдулина, О.Н. Печкурова ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ С РЕТИНОПАТИЕЙ НЕДОНОШЕННЫХ.....	200
К.У. Вильчук, Т.В. Гнедько, Н.Б. Лашина ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С УСТАНОВЛЕННЫМИ ФОРМАМИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ.....	208

Т.В. Гнедько, Е.М. Сахарова, Т.Н. Дивакова ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА (ЭПОЭТИНА БЕТА) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ.....	214
К.У. Вильчук, И.И. Паюк, Т.В. Гнедько, С.А. Берестень, Ю.Ю. Бучель, Л.А. Ткаченко, Т.М. Лобановская, И.Г. Давыдулина, Л.Ф. Овчинникова СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ.....	219
Т.В. Гнедько, С.А. Берестень, И.И. Паюк, Д.С. Ковшун, Л.А. Тимошина, Т.Н. Дивакова КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СЛУХОВОЙ ФУНКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	226
Т.В. Гнедько, С.А. Берестень, И.И. Паюк, Л.А. Тимошина, И.Г. Яцевич, И.И. Кучинская, М.М. Чепрасова, Н.Е. Клебеко ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УРСОДЕОКСИХОЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ.....	232
Т.В. Гнедько, С.А. Берестень, Т.Н. Дивакова, С.М. Мезян ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛУЭЛЕМЕНТНОЙ ГИПОАЛЛЕРГЕННОЙ СМЕСИ «ALFARE» ПРИ ВСКАРМЛИВАНИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	239
А.И. Пальцева, А.С. Александрович, О.В. Трохимик, С.М. Пономаренко, А.В. Русина, С.И. Усков СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС.....	248
А.А.Бобович, Н.Б. Лашина ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ.....	251
М.Г. Девялтовская, М.К. Гущинская, А.В. Платонов, А.Ф. Тимершина ОПЫТ СТАБИЛОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ 1-ОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ.....	256
Н.И. Курец, М.Г. Девялтовская, И.П. Богданович, Т.В. Шарыхина СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ.....	262
И.В. Митрошенко НОВЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РАЗВИТИИ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ.....	273

К.У. Вильчук, А.Ф. Перковская, Т.Г. Мордовина ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К БЕЛКАМ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦНС.....	277
Л.В. Шалькевич ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.....	282
В.А. Лискович, Л.Н. Кеда, А.И. Пальцева, Н.Б. Полудень, Е.В. Кононов, О.В. Трохимик ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ПО ДАННЫМУЗ «ГОКПЦ» ЗА ПЕРИОД 2003-2008 Г.Г.....	284
Е.А. Воробьева, О.М. Филькина, Т.Г. Шанина, Н.Ю. Сотникова, Е.А. Матвеева, Н.В. Долотова ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ВОСПИТАННИКОВ ДОМОВ РЕБЕНКА С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	289
О.Ю. Кочерова, О.М. Филькина, Т.Г. Шанина, Е.А. Воробьева МЕТОД ТЕРМОПУЛЬСАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ.....	294
Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА И ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦИРКУЛЯЦИЕЙ АНТИКАРДИОЛИПИНОВЫХ АНТИТЕЛ.....	297
Н.Ю. Куликова, Т.В. Чаша, А.Н. Можяева, Г.Н. Кузьменко, О.Г. Ситникова ИШЕМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	302
Л.П. Перетятко, А.М. Шнитков, Л.В. Круглова, Л.В. Кулида, М.Е. Васильева РОЛЬ МАТЕРИНСКИХ И ПЛАЦЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ПЛОДОВ.....	307
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА.....	311
О.А. Будюхина, Е.И. Барановская, Н.Г. Даниленко, О.Д. Левданский РОЛЬ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ GSTM1, GSTT1 В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	311
Е.Г. Ильина, Т.В. Шеина, И.О. Зацепин, Р.Д. Хмель, Д.О. Гутковская РЕДУКЦИОННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛУЧЕВОЙ КОСТИ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ.....	317

К.А. Моссэ, Н.И. Моссэ ПОЛИМОРФИЗМ 4G/5G ГЕНА АКТИВАТОРА ИНГИБИТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1 (РАI-1) И ЕГО ВКЛАД В НАСЛЕДСТВЕННУЮ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ИНФАРКТУ МИОКАРДА.....	324
А.А. Ершова-Павлова, Н.Б. Гусина, Е.С. Будейко, А.В. Зиновик, Е.Г. Ильина, И.В. Наумчик, Н.Г. Даниленко, О.Г. Давыденко СЕЛЕКТИВНЫЙ СКРИНИНГ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ МИТОХОНДРИЙ.....	330
О.В. Прибушеня, Т.А. Плевако ИНВАЗИВНАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЛОДА: ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА.....	335
О.В. Прибушеня, Е.И. Головатая АМНИОЦЕНТЕЗА ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ.....	341
Е.Г. Ильина, А.А. Ершова-Павлова ЭКСТРОФИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ.....	348
И.О. Зацепин, И.В. Наумчик, Р.Д. Хмель, Д.О. Гутковская, Г.И. Лазюк АНАЛИЗ ЧАСТОТ ПОРОКОВ НЕРВНОЙ ТРУБКИ ПО ДАННЫМ БЕЛОРУССКОЙ МОНИТОРИНГА ВПР. ВОЗМОЖНОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ.....	353

ОПЫТ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ КАК ОСНОВА ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

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

Введение

Для того чтобы успешно действовать организация должна быть результативной и экономически эффективной [1]. В связи с этим, высокое качество работы акушерского стационара может быть достигнуто лишь при условии тщательно продуманной организации и хорошо отлаженной работы всех его составных звеньев, а также при внедрении современных информационных и перинатальных технологий [3].

Цель исследования. Оценить эффективность внедренных в Гродненском областном клиническом перинатальном центре организационных, информационных и перинатальных технологий.

Материалы и методы исследования

Оценена эффективность функционирующей в учреждении с 2004 года системы организационных, информационных и перинатальных технологий.

Результаты и обсуждение

Перинатальный центр развернут на 200 коек, в нем функционируют 15 структурных подразделений в 2 лечебных корпусах, в том числе областные отделения «Брак и семья» и медико-генетического консультирования. Таким образом, впервые в Гродненской области организовано оказание медицинской помощи семьям, планирующим беременность, беременным, родильницам и новорожденным в одном медицинском учреждении, что позволило оптимизировать врачебную тактику, максимально сократив сроки обследования и лечения пациенток.

Создана отвечающая современным требованиям материально-техническая база, для чего областным исполнительным комитетом выделено более 8,5 млн. долларов, в том числе приобретено более 300 единиц новейшего медицинского оборудования мирового уровня, из них 70% имеют срок эксплуатации менее 2-х лет.

Проведена реконструкция лечебных корпусов, модернизация отделений взрослой и детской реанимаций, операционных блоков, родильных залов, педиатрического отделения, ЦСО, пищеблока, вспомогательных подразделений. Значительно улучшены условия

пребывания пациентов, созданы комфортные рабочие места медицинского персонала.

Проведена конкретная работа по сокращению энергопотребления и созданию оптимального температурного режима в структурных подразделениях перинатального центра. В полном объеме завершена реализация мероприятий Программы по энергосбережению: выполнена термореновация лечебных корпусов, окна во всех помещениях заменены на энергосберегающие стеклопакеты, обеспечен коммерческий учет тепла, воды и электроэнергии. Это позволило уменьшить потребление энергоресурсов в 2009 году до -13,7% (план – -9%).

Процесс управления в перинатальном центре означает осуществление определенного типа взаимосвязанных действий по формированию и использованию ресурсов учреждения для достижения главной цели.

Ключом к достижению положительных результатов деятельности перинатального центра являются организационные технологии.

Реализация организационных технологий основана на процессном подходе к управлению.

Основой процессно-ориентированного подхода в учреждении является интеграция работ и ресурсов учреждения вокруг основных клинических процессов с опорой на принципы менеджмента качества:

- желаемый результат достигается более эффективно, когда надлежащими ресурсами и видами деятельности руководят как процессами.
- определение, понимание и руководство системой взаимосвязанных процессов для реализации выбранной цели способствует результативности и эффективности перинатального центра.

Технология реинжиниринга процессов дополняет технологию процессного управления и заключается в глубокой перестройке процессов с целью повышения их эффективности.

Оказание медицинской помощи в учреждении осуществляется в соответствии с нормативными документами Министерства здравоохранения Республики Беларусь и управления здравоохранения Гродненского облисполкома с обязательным адаптированием последних для конкретных исполнителей.

Работа перинатального центра и его структурных отделений проводится в соответствии с утвержденным управлением здравоохранения Комплексным планом. Решения ежемесячно проводимых медико-санитарных советов и ЛКК доводятся до конкретных исполнителей и носят обязательный характер для исполнения работниками перинатального центра.

Еженедельный анализ деятельности отделений и оперативный разбор отрицательных отклонений с участием заведующих женскими консультациями г. Гродно позволил обеспечить оперативное взаимодействие между амбулаторно-поликлиническим и стационарным звеньями акушерско-гинекологической службы Гродненской области и оптимизировать тактику ведения пациентов.

Эффективное управление основано на четкой организации всех процессов трудовой деятельности в учреждении как залога достижения высокого качества медицинских услуг и получения положительного экономического эффекта.

С этой точки зрения особую роль приобретают такие аспекты управления, как формирование кадровой политики, реализация принципов производственной демократии, создания программ в области повышения качества медицинской помощи.

Стратегия по обеспечению качества медицинской помощи основана на постоянной учебе персонала.

Администрация видит свою задачу в максимальном раскрытии творческого потенциала каждого сотрудника. На это нацелена вся система его планового обучения и стимулирования результатов деятельности.

Перинатальный центр располагает профессионально подготовленным кадровым потенциалом. Более 80% врачей и средних медицинских работников имеют квалификационные категории, работают 4 кандидата медицинских наук.

Сформирован действенный резерв руководящих кадров, который активно участвует в процессе управления учреждением. Критерии отбора для зачисления в резерв - результаты практической деятельности кандидата, его деловые и личностные качества.

Стали традиционными конкурсы «Лучший в профессии» по 5 номинациям – победители заносятся в Книгу Славы перинатального центра.

Совершенствованию лечебно-диагностического процесса способствует активная инновационная политика. За последние 4 года сотрудниками опубликовано более 400 научных работ. Издано 6 монографий, 6 учебных пособий с грифом Министерства образования, более 10 методических рекомендаций, утвержденных Министерством здравоохранения, получено 10 патентов на изобретения. Ежегодно внедряются около 100 заимствованных методик и рационализаторских предложений. Таким образом обеспечивается взаимосвязь различных форм учебы персонала и результативности инновационной стратегии.

В перинатальном центре создана медицинская информационная система, где врачи, средний медицинский персонал и руководители при постановке диагноза, выборе курса лечения, наблюдении за пациентом, выполнении лечебно-диагностических назначений, статистической обработке результатов деятельности тесно взаимодействуют друг с другом в едином технологическом процессе.

Главным объектом управления данной системы явились медицинские технологические процессы. В то же время она обеспечивает первичный сбор и учет данных, и позволила практически для всех направлений деятельности стационара внедрить полностью безбумажный документооборот. Созданы также новые инструменты анализа данных.

Обобщенная статистическая информация в виде еженедельных, ежемесячных и ежеквартальных анализов деятельности заведующих

структурными подразделениями регулярно рассматривается на производственных совещаниях, что позволяет своевременно выявлять возможные отклонения и дает возможность увязывать исход для новорожденного с исходным состоянием матери.

Информационная технология обработки статистической информации позволила администрации центра объективно оценивать степень соблюдения технологической дисциплины на всех этапах ведения беременной, независимо от нозологической принадлежности имеющегося у нее заболевания, и реально участвовать в управлении лечебно-диагностическим процессом, иметь точные данные о качестве оказанной помощи.

Созданная система видеонаблюдения позволила в режиме реального времени оценить профессиональную деятельность медицинских работников, прежде всего, в приемном покое, регистратуре, операционных, родильных залах, отделениях реанимации. Кроме того, данная система способствует оперативному предупреждению возможных нестандартных ситуаций.

Процесс оказания медицинской помощи в перинатальном центре основан на современных перинатальных технологиях и включает лекарственное обеспечение, врачебное наблюдение, стационарную помощь с обязательной экономической оценкой социально значимых конечных результатов.

Совокупность возможностей перинатального центра как экономической системы по предоставлению медицинских услуг характеризует его потенциал. Возможности определяются ресурсами, находящимися в распоряжении учреждения.

При планировании затрат приоритет отдается подразделениям, в которых обеспечивается максимальный положительный результат и исход в лечении и диагностике пациентов.

В поликлинике внедрены современные технологии, которые используются сегодня в передовых клиниках мира. Приобретение ИФА-анализатора позволило отладить диагностику ИППП и TORCH-инфекций, поднять на качественно новый уровень гормональную и биохимическую диагностику для выявления эндокринных и генетических отклонений. С 2008 года внедрен эффективный метод диагностики хромосомных заболеваний у плода – амниоцентез.

Уже в течение 3-х лет удается добиться более чем 95%-ной эффективности лечения синдрома дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных, благодаря использованию методики раннего введения искусственного сурфактанта – курсурфа.

Разработан четкий алгоритм действий медицинского персонала при возникновении гипотонических кровотечений в послеродовом периоде. При отсутствии эффекта от консервативных мероприятий с применением традиционных утеротоников в раннем послеродовом периоде применялся протин Е2. На протяжении 3-х лет эффективность разработанного и

внедренного алгоритма превышает 90% случаев при общей кровопотере до 900 мл.

Оценка медицинской помощи кроме ее клинической эффективности, основана на постоянном проведении фармакоэкономического анализа, позволяющего сопоставить затраты и преимущества, получаемые при различном использовании ограниченных финансовых ресурсов [2].

Анализ направлен на определение оптимальной тактики ведения беременных и новорожденных. Анализу подвергаются соотношение «цена — качество» методом сравнения рыночной стоимости препаратов и их клинической эффективности или соотношение «затраты — эффективность» методом сравнения стоимости альтернативных курсов лечения, так как именно лекарственные средства являются главной мишенью экономии бюджетных затрат из-за размера данной бюджетной статьи в смете расходов и простоты идентификации самих затрат.

Нами показано, что один и тот же препарат может быть применен значительно более экономически эффективно с одинаковым клиническим эффектом. Так, при изучении фармакоэкономической эффективности применения «короткой» и «длинной» схем антибактериальной терапии у родильниц после операций кесарева сечения, установлено, что при положительного клинического эффекта можно добиться при уменьшении затрат в 4,5 раза.

Значительно менее затратным лечебным мероприятием для перинатального центра оказалось введение дексаметазона для профилактики синдрома дыхательных расстройств: средняя стоимость лечения новорожденных, матери которых не получали препарат, для достижения клинического эффекта оказалась более чем в 6,8 раз больше, чем стоимость лечения детей, матери которых получили курс дексаметазоновой профилактики. В целом же внедрение дексаметазоновой профилактики позволило добиться и выраженного клинического эффекта: уже на протяжении 3-х лет доля новорожденных, родившихся в асфиксии не превышает 1%.

Таким образом, фармакоэкономический анализ позволяет проводить анализ затрат на лекарственную терапию, обосновывать включения тех или иных лекарственных препаратов в протоколы лечения, успешно внедрять новые перинатальные технологии и добиваться значительной экономии бюджетных средств. Это в свою очередь, сказывается на реальном снижении стоимости расхода средств, приходящихся на один койко-день: при плановой стоимости койко-дня в 2008 году 78 тыс. руб. фактическая стоимость составила 70 тыс. руб. и уменьшилась на 10%, что соответствует выполнению плана койко-дней на 114,5%.

Активное внедрение организационных, информационных и медицинских технологий в деятельность перинатального центра позволило улучшить ряд демографических показателей и сосредоточить в учреждении женщин с риском развития возможных осложнений, негативно влияющих на ребенка.

За последние 3 года количество принятых родов увеличилось на 16% - и составило 3446 в 2008 году. Постоянно увеличивается количество родов из районов области. Удельный вес родильниц на III уровне оказания перинатальной помощи составил в 2008 году 67,2%.

За последние 3 года количество родильниц с преждевременными родами в перинатальном центре было стабильно высоким и составляло 60-62% от общего количества по области, однако, удельный вес новорожденных, родившихся при преждевременных родах без асфиксии, постоянно увеличивается. Тяжелая асфиксия в 2008 году зарегистрирована только у 3 новорожденных, что было обусловлено их глубокой недоношенностью.

Количество выполненных операций кесарева сечения в 2008 году составило 45% от их общего количества по области при сохранении высокого удельного веса планового оперативного родоразрешения в 2008 году на уровне 69,5%, причем у 16% пациенток было выполнено третье по счёту кесарево сечение.

Более чем в 2 раза уменьшился уровень общей заболеваемости новорожденных: с 580‰ в 2003 году до 203‰ за 6 месяцев 2009 года. Показатель младенческой смертности уменьшился на 30% - с 2,0‰ в 2006 году до 1,4‰ в 2008 году, и был значительно ниже среднеобластного. На протяжении 10 лет не допущены случаи материнской смертности и эклампсии.

Заключение

Активно проводимая в учреждении инновационная стратегия, основанная на системе организационных, информационных и перинатальных технологий, позволила обеспечить надлежащее качество медицинской помощи беременным и родильницам и рождение здоровых новорожденных.

Список используемых источников

1. Авксентьева, М.В. Принятие управленческих решений в здравоохранении на основе клинико-экономического анализа / М.В. Авксентьева // Проблемы управл. здравоохран. – 2003. - №2. – 44-47.
2. Багненко, С.Ф. Анализ медико-экономической эффективности в оценке новых медицинских технологий / С.Ф. Багненко, В.В. Архипов, С.И. Перегудов, О.Н. Рухляда // Экономика здравоохран. – 2002, №4. – С. 12-14.
3. Вялков, А.И. Новые технологии управления в системе здравоохранения регионального и муниципального уровней / А.И. Вялков // Пробл. упр-я. Здравоохранением. – 2002, №5. – С. 5-7.

К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ

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

Введение

В настоящее время все большее внимание уделяется интегрированным медицинским информационным системам (далее - МИС), нацеленным на максимально полную автоматизацию лечебно-профилактических организаций (далее – ЛПО) едиными программными средствами. Несмотря на повышение интереса к МИС, случаи действительно полной и эффективной автоматизации ЛПО все еще редки, поэтому изучение эффективности функционирования МИС в условиях полного электронного документооборота внутри ЛПО является актуальным [1].

Цель исследования: оценить эффективность внедрения МИС в Гродненском областном клиническом перинатальном центре.

Материалы и методы исследования

Оценена эффективность функционирующей с 2003 года МИС в Гродненском областном клиническом перинатальном центре, включающей 130 сетевых компьютеров, 2 сервера, 90 принтеров, 2 сканнера и 7 разработанных и внедренных программ.

Результаты и обсуждение

МИС Гродненского областного клинического перинатального центра прошла этап развития от автоматизации отдельных задач внутри клиники до решения проблемы создания единого информационного пространства и предоставления доступа к медицинским электронным документам в любом отделении и в любое время.

Функциональные возможности МИС:

- сбор, регистрация, структуризация и документирование данных;
- обеспечение обмена информацией и функционирование информационного пространства;
- хранение и поиск информации;
- статистический анализ данных;
- контроль эффективности и качества оказания медицинской помощи;
- поддержка принятия решений;
- анализ и контроль работы учреждения, управление ресурсами учреждения;

- поддержка экономической составляющей лечебного процесса;
- обучение персонала.

Одним из важнейших факторов, определяющих эффективную работу МИС, является поддержка разнообразных стандартов, таких, как:

- стандарты представления медицинской информации (для ее хранения, обмена, визуального представления и печати и т. д.);
- стандарты типовых процессов оказания медицинских услуг (диагностические, профилактические, лечебные, реабилитационные и т. д.);
- стандарты взаимодействия с другими информационными системами.

Документно-ориентированный способ работы является краеугольным камнем всего проекта.

Комплексный подход дополняет принцип функциональной модульности программных продуктов, построенных по принципу автоматизированных рабочих мест, включающих компьютер со специальным программным обеспечением.

Особенностью МИС перинатального центра является внедрение разработанных программ для анализа основных показателей деятельности родового и педиатрических отделений.

Данные программы позволяют, сравнивая данный временной анализ с базовым, оперативно выявлять отклонения в заданных временных промежутках – сутки, неделя, месяц и т.д. В программу также заложена возможность анализа проведенных родов по каждому из врачей акушеров-гинекологов.

Форма анализа состоит из разделов отчёта, различающихся по ряду критериев: диагноз по основным нозологическим формам акушерской и экстрагенитальной патологии, заболеваниям новорожденных, по способу родоразрешения, в том числе и оперативному, по наличию осложнений беременности и родов, сроку беременности, состоянию новорожденных по шкале Апгар, выполненным лечебным мероприятиям, например, введению курсурфа, и т.д.

Оперативный анализ полученной и обобщенной статистической информации в виде еженедельных анализов деятельности заведующих отделениями регулярно доводится до сведения администрации.

Информационная технология обработки статистической информации позволяет администрации объективно оценивать степень соблюдения технологической дисциплины на всех этапах ведения беременных и больных, независимо от нозологической принадлежности имеющихся у них заболеваний, выявлять отклонения, то есть реально участвовать в управлении лечебно-диагностическим процессом и иметь точные данные о качестве оказываемой помощи, обеспечить безопасность пациенток и оценить истинные лечебно-диагностические возможности подразделений.

Анализ ежемесячного анкетирования пациентов свидетельствует, что удалось значительно повысить удовлетворенность пациентов качеством медицинской помощи, и в настоящее время более 95% выписанных больных полностью удовлетворены работой учреждения.

Полученные результаты созвучны идеям, сформулированным Президентом Республики Беларусь А.Г. Лукашенко о том, что проблемы здравоохранения должны решаться не только за счет новых финансовых вливаний, но и путем системной модернизации отрасли.

Заключение

Внедрение МИС позволило повысить эффективность работы центра без увеличения финансирования на 1 койку и 1 пролеченного больного, добиться стабильно высоких показателей по модели конечных результатов деятельности, повысить безопасность пациентов.

Список используемых источников

1. Назаренко, Г.И. Медицинские информационные системы: Теория и практика / Г.И. Назаренко, Я.И. Гулиев, Д.Е. Ермаков // Под редакцией Г. И. Назаренко, Г. С. Осипова. - Москва: ФИЗМАТЛИТ, 2005. - 320 с.

Васильева Т.П., Чумаков А.С., Посисеева Л.В., Песикин О.Н., Краснова В.П.

МОНИТОРИНГ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ КАЧЕСТВОМ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ, ИНФОРМАЦИОННОЕ И МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Федеральное государственное учреждение «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи», г.Иваново, Россия

Введение

Актуальность проблемы повышения удовлетворенности потребителей качеством медицинских услуг определена ее медико-социальной значимостью в связи с наличием случаев подачи жалоб. Анализ выполненных работ по проблеме показал, что они могут быть сгруппированы по двум направлениям, а именно: по направлению, в котором изучалось мнение населения о качестве медицинской помощи путем социологического опроса и по направлению, в котором изучалась удовлетворенность больного конкретно оказанной ему медицинской услугой как свойством ее качества, что соответствовало требованиям Комитета ВОЗ по качеству медицинской помощи. Однако, недостатком всех предложенных в этом направлении методик является отсутствие количественной интегральной оценки уровня удовлетворенности по компонентам, что затрудняет проведение сопоставительного анализа полученных в этом направлении данных по территориям и службам.

Цель исследования: Разработать мониторинг удовлетворенности потребителей качеством медицинских услуг на принципиальных основах методологии улучшения качества медицинских услуг с позиции потребительского ресурса.

Материалы и методы исследования

По итогам многолетнего многоцентрового исследования качества медицинских услуг в системе ОМС, проводимого в территориях страны (Ивановская, Архангельская, Калужская, Вологодская, Белгородская, Тамбовская, Ярославская области), осуществлен сбор данных методами социологического опроса и экспертных оценок 800 случаев оказания медицинских услуг, а также документальным методом (выкопировка данных обращений застрахованного населения в территориальные фонды ОМС и страховые медицинские организации в 79 субъектах РФ).

Результаты и обсуждение

Концептуальной основой предлагаемого методологического подхода изучения удовлетворенности потребителей медицинских услуг их качеством явилось принятие положения о том, что данная характеристика является критерием качества медицинских услуг, что обозначено в многочисленных исследованиях по данной проблеме. В то же время рассмотрение удовлетворенности потребителей медицинских услуг их качеством как одного из его критериев, а также выявленное влияние на изменение этого критерия факторов, связанных с состоянием характеристик самих потребителей этих услуг, определяет, на наш взгляд, возможность через коррекцию этих факторов улучшать, по-сути, систему обеспечения качества медицинских услуг и соответственно само их качество, а через это - улучшать удовлетворенность потребителей медицинских услуг их качеством. В связи с этим представляется возможным говорить о проблеме формирования удовлетворенности потребителей медицинских услуг их качеством как основе формирования модели непрерывного улучшения качества медицинских услуг с позиций потребителя.

Методологической основой исследования удовлетворенности потребителей медицинских услуг их качеством в условиях ОМС является системный подход, позволяющий рассматривать

В ходе экспертизы качества 800 законченных случаев оказания медицинских услуг разного профиля (стоматологические, хирургические, акушерско-гинекологические, педиатрические, терапевтические, урологические, кардиологические) обосновано понятие удовлетворенности как непрерывного многокомпонентного процесса формирования мнения населения о медицинской помощи, развивающийся в пространстве и во времени под влиянием факторов, взаимодействующих между собой. С учетом выявленных причин снижения удовлетворенности потребителей

этих услуг их качеством определены структура удовлетворенности, временные и пространственные характеристики, этапы формирования удовлетворенности и индикаторы ее состояния на каждом этапе.

В структуре удовлетворенности выделено 4 компонента (удовлетворенность соблюдением прав пациента, удовлетворенность результатом услуг, удовлетворенность организацией оказания услуг, удовлетворенность вовлечением в охрану собственного здоровья).

В качестве индикатора удовлетворенности на первом этапе ее формирования (этап изучения мнения опрошенных или обратившихся потребителей медицинских услуг данной территории вне оказания медицинской услуги) определен показатель «уровень обоснованности обращений застрахованных в связи с отказами в оказании медицинских услуг (в случаях на 100 застрахованного населения)».

На втором этапе (этап оказания медицинской услуги) используется показатель «индекс общественной удовлетворенности» как индикатор возможного повышения уровня обоснованных случаев снижения удовлетворенности потребителей оказанными медицинскими услугами и как индикатор для перехода к углубленной экспертизе оказанных случаев медицинских услуг.

Получаемый по итогам экспертизы оказанных случаев медицинских услуг показатель «индекс обоснованности претензий потребителей к оказанным медицинским услугам» может явиться индикатором возможного повышения уровня обращений застрахованных по поводу ненадлежащего качества конкретной медицинской услуги на третьем этапе (этап после оказания медицинской услуги) и, соответственно, индикатором для перехода к углубленной экспертизе качества медицинской помощи. Получаемый по итогам этой экспертизы показатель «индекс обоснованных случаев обращения застрахованных после оказания медицинских услуг в связи с их ненадлежащим качеством» может использоваться в качестве индикатора для проведения внеплановой экспертизы состояния системы обеспечения качества медицинской помощи.

Методика экспертизы удовлетворенности потребителей качеством медицинской услугой на всех этапах ее формирования включает два вида экспертизы: а) скрининговая экспертиза качества на основе оценки мнения потребителя сплошным методом наблюдения, б) углубленная экспертиза на основе сопоставления мнения потребителя и эксперта.

Система информационного обеспечения мониторинга удовлетворенности на первом этапе ее формирования основана на использовании «Карты экспертной оценки случая обращения потребителя в связи с отказом в оказании медицинской услуги», на втором этапе-«Карта экспертной оценки оказанной медицинской услуги», на третьем- «Карта экспертной оценки случая обращения потребителя в связи с ненадлежащим качеством медицинской услуги», основанные на методике экспертизы, дифференцированной по 17 свойствам качества. Предложенный компьютерный вариант мониторинга включает 5 входных форм, на основе

которых формируется (по запросу пользователя) более 50 выходных форм, сгруппированных по этапам слежения.

По результатам опроса и анализа обращений потребителей выявлено снижение мотивации у населения к публичному выражению высокого уровня удовлетворенности полученными медицинскими услугами, о чем свидетельствует значительное превышение частоты скрытой удовлетворенности (желания выражения благодарности), выявленное по данным опроса, над частотой явной удовлетворенности (выражения благодарности), выявленное по данным обращаемости

По данным корреляционного анализа определено, что в структуре факторов, влияющих на удовлетворенность потребителей медицинских услуг их качеством, существенную долю составляют «потребительские» связанные с характеристиками личного потенциала потребителя (31,6%), а также факторы, возникающие в результате взаимодействия потребителя с медицинскими работниками (31,6%), что является научным обоснованием модели непрерывного улучшения качества медицинских услуг с позиций потребителя.

Анализ состояния социально-гигиенических характеристик потребителей медицинских услуг, проведенный по разработанной в исследовании методике изучения медико-социального потенциала пациента выявил высокую распространенность среди потребителей «потребительских» факторов риска снижения их удовлетворенности качеством медицинских услуг. В частности, фактор «низкая правовая информированность» регистрировался в 66,2 сл., «низкая медицинская информированность о необходимом объеме медицинских вмешательств» - в 55,7 сл., «низкая информированность о возможном исходе лечения» - в 58,1 сл., «низкая медицинская активность» - в 69,4 сл. на 100 опрошенных, что обосновывает высокую потребность в проведении медико-организационных мероприятий по управлению этими факторами.

По результатам экспертизы случаев оказанных медицинских услуг и опроса населения определены среднетерриториальные значения индикаторов удовлетворенности. Так, показатель обоснованности снижения удовлетворенности потребителя оказанными медицинскими услугами составил 70%, показатель отклонения средне территориального индекса интегральной оценки качества медицинских услуг от эталона 36,91%.

Заключение

1. Предложенная методика экспертизы удовлетворенности застрахованных оказанными медицинскими услугами создает предпосылки для непрерывного получения информации, которая может явиться основанием для последующего более углубленного изучения проблемы или для принятия управленческого решения, в том числе по определению сроков для проведения опроса населения, внеплановой экспертизы работы

учреждения, углубленной экспертизы качества оказанных услуг и др.. 2. Научно обоснованная в исследовании модель непрерывного формирования удовлетворенности потребителей медицинскими услугами, включающая структурный, информационный и организационный блоки и основывающаяся на системах количественной оценки удовлетворенности, прогностического слежения за риском ее снижения с учетом потребительских факторов, управляющего воздействия на эти факторы, обеспечивает непрерывное улучшение качества медицинских услуг с позиций потребителя.

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Харкевич О.Н., Бекасова Т.В., Савицкая В.М., Ильич И.Г., Демидова Р.Н.

СОСТОЯНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ПАТОЛОГИЕЙ ГЕМОСТАЗА

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г.Минск, Республика Беларусь

Введение

Тяжелая экстрагенитальная патология занимает ведущее место в структуре материнской и перинатальной смертности в Республике Беларусь. Наличие тяжелой сердечно-сосудистой патологии, осложненной легочной гипертензией является противопоказанием к планированию беременности. Однако, развитие медицинских технологий, уровня оказания кардиологической помощи и желание женщины иметь ребенка приводят к тому, что возникает необходимость разработки комплексной стратегии ведения пациентки во время беременности и профилактики осложнений у детей.

Материалы и методы исследования

Комплексную оценку состояния маточно-фетоплацентарной системы у 90 женщин с тяжелой сердечно-сосудистой патологией (1 группа), у 40 женщин с патологией гемостаза (2 группа) и у 30 беременных с неосложненным течением беременности выполняли с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Инструментальные методы оценки внутриутробного состояния плода использовали в динамике стационарного лечения, при подготовке к родоразрешению и в родах. КТГ плода, включая нестрессовый тест, выполняли всем женщинам ежедневно. Допплерометрическое исследование кровотока проводили всем беременным в маточных артериях, артериях пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода.

Результаты и обсуждение

Физиологический ритм сердцебиений плода был зарегистрирован, по данным всех записей КТГ, у беременных 1-ой, 2-ой и контрольной групп в 52 (32,1%), 34 (50,9%) и 28 (86,7%) наблюдениях соответственно. Базальный ритм при физиологическом типе КТГ плода не имел достоверных различий

между группами ($P > 0,05$), и составил в 1-ой группе – $136,7 \pm 5,89$ в 1 минуту, во 2-ой группе – $140,6 \pm 4,71$ в 1 минуту, в контрольной – $143,1 \pm 4,75$ в 1 минуту.

У 2 (13,3%) беременных в контроле регистрировались единичные записи КТГ, которые содержали участки условно патологического типа: в 1 (3,3%) случае ундулирующий, и в 1 единичные пикообразные децелерации, граничащие по своим размерам с медленными осцилляциями после акцелераций. Остальные показатели записи КТГ при этом оставались в пределах нормальных значений.

Патологические ритмы сердцебиений плода регистрировались в одной и более записях КТГ у 9 (11,5%) беременных 1-ой и у 1 (5,7%) беременных 2-ой групп, и не были отмечены в контроле. Немой тип был зарегистрирован у 4 (5,1%) беременных 1-ой и 1 (3,8%) беременных 2-ой групп. Синусоидальный тип регистрировался в 5 (6,4%) случаях в 1-ой группе, во 2-ой группе зарегистрирован не был.

Условно патологические ритмы сердцебиений плода регистрировались на КТГ у 29 (56,4%) женщин в 1-ой и 5 (43,4%) женщин во 2-ой группах наблюдения, а также в 2 (13,3%) случаях при записи КТГ в контроле. Из них:

- узкоундулирующий тип КТГ регистрировался в 7 (9,0%) случаях в 1-ой и в 1 (5,7%) случае во 2-ой группах;
- ундулирующий тип КТГ был у 9 (11,5%) пациенток в 1-ой и у 2 (7,5%) пациенток во 2-ой группах, а также в одной из записей КТГ у 1 (3,3%) беременной в контроле;
- сальтаторный тип КТГ зарегистрирован в 8 (10,3%) и 1 (5,7%) случаях в 1-ой и во 2-ой группах соответственно;
- децелерации после акцелераций были отмечены на КТГ плода у пациенток 1-ой, 2-ой и контрольной групп соответственно в 5 (10,3%), 1 (13,2%) и 1 (6,7%) наблюдениях.

Динамика изменений КТГ, свидетельствующая об ухудшении состояния плода была отмечена у 6 (9,0%) беременных в 1-ой и у 2 (5,7%) во 2-ой группах. Она характеризовалась снижением вариабельности базального ритма, появлением участков патологических и условно-патологических ритмов, уменьшением числа акцелераций в ответ на шевеления плода.

В артерии пуповины у беременных 1,2 и контрольной групп наблюдалось достоверное снижение показателей СДО, ПИ и ИР ($P < 0,001$) между сроками гестации 28-32 недель и 33-37 недель. Однако у беременных 1 группы показатели фетоплацентарного кровотока были достоверно более высокие в сроки 28-32 недели и в сроки 33-37 недель в сравнении с аналогичными показателями кровотока беременных контрольной группы.

В аорте плода наблюдалось достоверное снижение показателей доплерометрии в динамике беременности с 28-32 недель до 33-37 недель. В сроках беременности 28-32 недели не было выявлено достоверных различий показателей СДО, ПИ, ИР у беременных обследованных групп. В сроках беременности 33-37 недель зарегистрированы достоверно более низкие

показатели СДО, ПИ и ИР у беременных 2 группы, в сравнении с беременными 1 группы и группы сравнения.

Показатели доплерометрии были оценены в обеих маточных артериях, суммированы и представлены в виде средних значений в таблице. В сроке 28-32 недель достоверно более высокие показатели СДО, ПИ и ИР зарегистрированы у беременных 1 группы, в сравнении с беременными контрольной группы. В динамике беременности зарегистрировано достоверное снижение показателей доплерометрии у женщин 2 и контрольной групп. У беременных 1 группы отмечено снижение показателей доплерометрии в динамике гестации, однако данные не являлись достоверными.

Показатели результатов доплерометрии у беременных 1, 2 и контрольной групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты доплерометрии у беременных 1, 2 и контрольной групп, ($M \pm m$)

Срок гестации (неделя)	Показатель ДПМ	1-я группа	2-я группа	контрольная группа
1	2	3	4	5
Артерия пуповины				
28-32	СДО	2,93±0,064	2,91±0,051	2,89±0,054
	ПИ	1,09±0,033	1,09±0,029	1,06±0,047
	ИР	0,64±0,038	0,66±0,031	0,64±0,033
33-37	СДО	2,87±0,066	2,63±0,067	2,23±0,044
	ПИ	0,98±0,064	0,96±0,059	0,82±0,038
	ИР	0,64±0,043	0,63±0,023	0,56±0,017
Аорта плода				
28-32	СДО	6,10±0,185	6,06±0,173	6,09±0,228
	ПИ	1,90±0,083	1,81±0,085	1,83±0,039
	ИР	0,84±0,026	0,82±0,026	0,83±0,030
33-37	СДО	5,76±0,173	5,56±0,167	5,85±0,162
	ПИ	1,93±0,088	1,77±0,093	1,82±0,138
	ИР	0,78±0,041	0,77±0,039	0,79±0,043
Маточные артерии				
28-32	СДО	1,96±0,066	1,81±0,068	1,82±0,062
	ПИ	0,72±0,029	0,61±0,026	0,62±0,028
	ИР	0,54±0,016	0,50±0,018	0,51±0,021
33-37	СДО	1,91±0,064	1,76±0,061	1,78±0,049
	ПИ	0,74±0,029	0,60±0,028	0,59±0,026
	ИР	0,56±0,025	0,48±0,021	0,49±0,024

Для оценки эндокринной функции плаценты в сыворотке крови беременных женщин определяли концентрацию основных плацентарных гормонов: плацентарный лактоген (ПЛ), эстриол, эстрадиол и прогестерон.

Характеристики концентрации основных фетоплацентарных гормонов у беременных контрольной группы:

- Концентрация эстриола в крови достоверно увеличилась с $25,2 \pm 1,48$ нмоль/л в сроках гестации 28-32 недели до $68,7 \pm 3,51$ нмоль/л в сроках гестации 33-37 недель ($P < 0,001$).

- Концентрация эстрадиола также достоверно увеличилась в динамике гестации с $30,8 \pm 2,41$ нмоль/л в 28-32 недели до $66,7 \pm 3,86$ нмоль/л в 33-37 недель ($P < 0,001$).

- Концентрация прогестерона достоверно возросла с $220,3 \pm 12,05$ нмоль/л до $616,7 \pm 21,91$ нмоль/л ($P < 0,001$) с 28 до 37 недель.

- Концентрация ПЛ достоверно увеличилась с $76,9 \pm 2,61$ нмоль/л в 28-32 недели до $275,2 \pm 10,67$ нмоль/л в 33-37 недель ($P < 0,001$).

Характеристики концентрации фетоплацентарных гормонов у беременных 1 группы:

- Концентрация эстриола в крови достоверно увеличилась с $19,8 \pm 1,02$ нмоль/л в сроках гестации 28-32 недели до $54,5 \pm 2,19$ нмоль/л в сроках гестации 33-37 недель ($P < 0,001$).

- Аналогичные отличия от контрольной группы имели уровни концентрации эстрадиола. Его концентрация достоверно возросла с $25,7 \pm 1,79$ нмоль/л в 28-32 недели до $58,2 \pm 2,55$ нмоль/л в 33-37 недель ($P < 0,001$). В течение всего периода наблюдения он был достоверно ниже, чем у беременных женщин контрольной группы ($P < 0,05$).

- Концентрация прогестерона достоверно возрастала с $189,6 \pm 12,16$ нмоль/л до $573,5 \pm 19,88$ нмоль/л ($P < 0,001$) с 28 до 37 недель.

- Концентрация ПЛ достоверно возрастала с $64,8 \pm 2,07$ нмоль/л в 28-32 недели до $228,7 \pm 10,18$ нмоль/л в 33-37 недель ($P < 0,001$), что было достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Характеристики концентрации основных фетоплацентарных гормонов у беременных 2 группы:

- Концентрация эстриола в крови достоверно увеличился с $22,6 \pm 1,37$ нмоль/л в сроках гестации 28-32 недели до $63,2 \pm 3,09$ нмоль/л в сроках гестации 33-37 недель ($P < 0,001$), что не имело достоверных различий с контролем.

- Концентрация эстрадиола достоверно увеличилась с $27,8 \pm 2,03$ нмоль/л в 28-32 недели до $59,9 \pm 3,72$ нмоль/л в 33-37 недель ($P < 0,001$).

- Концентрация прогестерона существенно не отличалась от контроля и возросла с $195,9 \pm 11,59$ нмоль/л до $580,3 \pm 20,05$ нмоль/л ($P < 0,001$) с 28 до 37 недель.

- Концентрация ПЛ достоверно возросла с $59,3 \pm 1,73$ нмоль/л в 28-32 недели до $205,2 \pm 10,10$ нмоль/л в 33-37 недель ($P < 0,001$), что существенно не отличалось от контроля.

Масса тела доношенных новорожденных 1 группы составила $3131 \pm 98,3$, длина тела $50,5 \pm 5,1$ см, оценка по шкале Апгар $7,83 \pm 0,34$. Масса тела недоношенных новорожденных 1 группы составила $2625 \pm 53,5$, длина тела $47,5 \pm 4,2$, оценка по шкале Апгар $7,58 \pm 0,53$ баллов

В ОИТР на 1 сутки переведено 12 новорожденных, в том числе 9 новорожденных, рожденных в сроке до 37 недель, 3 ребенка рожденный в сроке после 37 недель. Основные причины перевода в ОИТР – РДС, болезнь гиалиновых мембран, дыхательная недостаточность различной степени тяжести на фоне недоношенности и морфофункциональной незрелости, а также церебральная ишемия тяжелой степени в остром периоде у 1 новорожденного.

В педиатрическое отделение новорожденных переведено 27 новорожденных, в том числе 14, родившихся в сроке беременности после 37 недель. Основными показаниями для перевода являлись морфофункциональная незрелость, недостаточная масса при рождении, а также церебральная ишемия 1-2 степени у 8 новорожденных.

Домой выписано 17 новорожденных, родившихся в сроке 37-38 недель беременности и 8 новорожденных, родившихся в сроке 36 недель беременности.

Заключение

В динамике гестации у беременных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией формируются компенсаторные изменения маточно-фетоплацентарного кровообращения, характеризующиеся отсутствием достоверного снижения индексов доплерометрии СДО, ПИ и ИР в маточных артериях, в артерии пуповины снижение индексов доплерометрии достоверно отличается от аналогичных изменений у беременных контрольной группы. При усугублении легочной гипертензии отмечается достоверное увеличение СДО, ПИ и ИР в маточных артериях, артерии пуповины и в последнюю очередь в аорте плода. У беременных с патологией системы гемостаза в течении гестации динамика показателей СДО, ПИ и ИР аналогична таковой при неосложненном течении беременности, нарушения фетоплацентарного кровотока присоединяются при неадекватной коррекции патологии системы гемостаза.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ МОНОХОРИАЛЬНОМ МНОГОПЛОДИИ

РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Несмотря на многочисленные исследования, направленные на совершенствование тактики ведения беременности и родов, пациентки с многоплодной беременностью (МБ) продолжают представлять группу высокого риска развития перинатальных осложнений [1, 2]. В последние 20 лет произошло увеличение частоты встречаемости многоплодной беременности, что может быть связано с развитием вспомогательных репродуктивных технологий.

При многоплодной беременности наблюдается увеличение частоты внутриутробной гибели плода в 4 раза, неонатальной - в 6 раз и перинатальной - в 10 раз смертности, частоты церебрального паралича у детей из двойни в 3 - 7 раз и при тройне в 10 раз, высокий уровень анте- и интранатальных осложнений со стороны матери, в 2 - 10 раз превышающий таковой у пациенток с одноплодной беременностью [3, 4]. Перинатальные потери и заболеваемость при МБ возрастают пропорционально числу развивающихся плодов: перинатальная смертность составляет 16, 21 и 41 % соответственно при 3, 4- и 5-плодной беременности, частота детского церебрального паралича - 1,5, 8,0 и 42,9 % [4, 5].

Перинатальная заболеваемость и смертность при двойне зависит от зиготности и в большей степени - от хориальности. Так, по данным R. Derom и соавторов, перинатальная смертность (ПС) при монохориальной двойне в 3-4 раза превышает таковую при бихориальной независимо от зиготности. Один случай внутриутробной гибели плода приходится на 12,7 % монохориальных и 2,5 % - бихориальных двоен до 24 недель беременности и на 4,9 и 2,8% - после 24 недель [6].

Цель исследования: определение особенностей течения гестации и состояния новорожденных при монохориальной беременности.

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе РНПЦ «Мать и дитя». Обследовано и родоразрешено 18 пациенток с монохориальной беременностью.

Всем беременным было проведено ультразвуковое исследование фетоплацентарного комплекса с импульсной доплерометрией на аппарате Voluson 730. Оценка состояния плода проводилась по данным кардиотокографии с использованием нестрессового теста; доплерометрии в артериях пуповины, среднемозговой артерии, венозном протоке. Каждое УЗ-

исследование включало оценку состояния плаценты: хориальность, толщину, тип созревания, соответствие сроку гестации, наличие межплодовой мембраны, оценку биометрических размеров плодов с определением бипариетального размера и окружности головки, окружности животика, длины бедра плодов, толщины пуповин и размеров мочевых пузырей обоих плодов, доплерометрию в артерии пуповины, срединной мозговой артерии, венозном протоке, оценку индекса амниотической жидкости обоих плодов.

Для оценки состояния кровотока использовали основные показатели (индексы) в артерии пуповины, средней мозговой артерии, венозном протоке:

- Систолюдиастолическое отношение (СДО) – отношение максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока;

- Пульсовой индекс (ПИ) – отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростям;

- Индекс резистентности (ИР) - отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической к максимальной систолической скорости.

После родоразрешения все плаценты были исследованы макроскопически и гистологически.

Статистическая обработка проводилась пакетом прикладных программ Microsoft Excel.

У всех обследованных беременность наступила спонтанно. У 18 из них была диагностирована монохориальная диамниотическая двойня. Тип плацентации устанавливался при УЗИ и при визуальном осмотре последа после родоразрешения. Монохориальные двойни были диагностированы с помощью УЗИ по следующим эхографическим признакам: единая плацента, идентичный пол плодов, отсутствие лямбда-признака, тонкая мембрана (менее 2 мм). Средний возраст беременных составил $27 \pm 0,8$ лет. Первородящих было 9 (50%), повторнородящих – 9 (50%). Течение беременности было осложнено анемией в 15 случаях (83,3%), угрозой преждевременного прерывания беременности - в 13 случаях (72,2%), прерыванием беременности в сроке до 22 недель - в 2 случаях (11,1%), диссоциированное развитие плодов наблюдалось у 10 пациенток (55,5%), в 5 случаях (27,7%) беременность осложнилась гестозом, фето-фетальным трансфузионным синдромом - в 7 случаях (38%). В 1 (5,5%) случае диагностирован синдром обратной артериальной перфузии (синдром акардиус-акраниус).

На УЗИ ФФТС диагностирован по следующим критериям:

- многоводие у плода-реципиента наблюдалось у 7 пациенток с ФФТС (100 %);

- маловодие у плода-донора наблюдалось у 7 пациенток (100 %);

- диссоциированное развитие плодов наблюдалось во всех 6 случаях (85,7 %);

- гемодинамические нарушения по данным доплерометрии в артерии пуповины у обоих плодов наблюдались в 7 случаях (100%);

- отсутствие визуализации мочевого пузыря у плода-донора наблюдалось в 3 случаях с ФФТС (42,8%).

Родоразрешение проводилось в следующие сроки: 7 (38,8%) в сроке 28-32 недели, 4 (22,2%) - в сроке 33-36 недель гестации, 1 (5,5%) - в сроке 37 недель гестации, в 1 случае (5,5%) - в сроке 23 недели в связи с преждевременной отслойкой плаценты, в 3 (16,6%) случаях - в связи с преждевременным излитием околоплодных вод наступило самопроизвольное прерывание беременности в сроке 18-23 недели. Средний срок гестации к моменту родоразрешения составил $28,6 \pm 1,03$.

Операцией кесарево сечение родоразрешено 12 пациенток, что составляет 66,6%. Основными показаниями к оперативному родоразрешению явились: декомпенсированное состояние плодов, преждевременная отслойка плаценты, гестоз. Через естественные родовые пути родоразрешены 3 пациентки, что составило 16,6 %.

Всего родились живыми 23 ребенка, из них 21 были недоношенными (91,3%). Средний вес новорожденных составил $1181,8 \pm 103,3$.

У 1 пациентки (5,5%) выявлена антенатальная гибель 2 плодов в связи с ФФТС тяжелой степени в сроке гестации 28 недель, у 2 пациенток (11,1%) наступила антенатальная гибель одного из плодов в связи с оболочечным прикреплением пуповины, у 1 пациентки (5,5%) - в связи с преждевременным излитием околоплодных вод при выраженном многоводии, связанным с ФФТС, диагностирована интранатальная гибель 2 плодов.

После родоразрешения все плаценты были исследованы макроскопически и гистологически. Хориальность была подтверждена макроскопически и гистологически после родов. Выполнено окрашивание сосудов плаценты обоих плодов с целью определения сосудистых анастомозов. Произведены катетеризация вены пуповины и двух артерий пуповины, вводились растворы разных контрастных цветов до тех пор, пока на дистальном конце сосуда или поверхности плаценты не появлялся контраст. Поверхностные артерио-артериальные или вено-венозные анастомозы были идентифицированы как сообщающиеся коммуникации между обоими плодами. Глубокие артерио-венозные анастомозы были определены, когда непарная артерия от одного плода погружалась в плаценту глубиной $< 0,5$ см, переходя в вену второго близнеца.

Инъекционные цветовые исследования выполнены в 4 случаях с ФФТС. Важно, что артерио-артериальные анастомозы в плацентах с ФФТС встречались редко (в 1 случае), во всех 4 случаях с ФФТС определялись артерио-венозные анастомозы (≥ 1).

Заключение

Проведенный анализ показал, что монохориальная беременность является фактором высокого риска для матери и плодов. Наиболее частыми

осложнениями течения беременности при монохориальной беременности явились угроза прерывания беременности, диссоциированное развитие плодов, ФФТС, анемия, гестоз, антенатальная и интранатальная гибель плодов. Монохориальная беременность требует тщательного УЗИ-мониторинга за динамикой роста и состоянием плодов, своевременного выявления осложнений и адекватной их коррекции.

Список использованных источников

1. Keith L., Papiernick E., Keith D. M. Multiple Pregnancy: Epidemiology. Gestation and Perinatal Outcome. - Camforth, - 1995.
2. Kurtz A., Wapner R., Mato L. et al. //Radiology - 1992, -Vol. 185. - P. 759-762.
3. Купрос Николаидес «Ультразвуковое исследование беременности в 11-13 недель беременности», г. С-Петербург, 2008.
4. Powers W., Kelly J. //Am. J. Obstet. and Gynecol. - 1994. - Vol. 170. - P. 456-461.
5. Peterson B., Stanley P., Henderson D. //Am. J. Med. Genet. - 1990. - Vol.37. - P. 346-351.
6. Derom R., Viletnik R., Derom C. et al. //Eur. J Obstet. Gynecol. - 1991. - Vol. 41. - P. 25-26

Коршикова Р.Л., Виктор С.А., Секержицкая Л.А.,
Бегун, И.В., Ващилина Т.П., Асадова Т.О.

Клинические особенности опухолей яичников у девочек от 0 до 18 лет.

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г.Минск, Республика Беларусь

Введение

Опухоли яичников занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости детей и подростков и составляют 1,5–4,8%. Они встречаются у детей всех возрастов, однако процент их выявляемости увеличивается с возрастом девочек. По данным литературы [1, 7] новообразования яичников: в период новорожденности выявляются несколько более 1%; от 1мес. до 3 лет - до 3 %; от 3 до 7 лет - 8-9%; от 7 до 9 лет – 14,5%; от 9 до 12 лет – 17%. Наиболее часто они выявляются в возрастном отрезке 12-15 лет, составляя 56% всех наблюдений.

Опухоли яичников у детей и подростков являются предметом повышенного внимания специалистов, в связи их поздней диагностики, высокой частотой озлокачествления и, как следствие, неудовлетворительными результатами лечения [3].

Одной из причин поздней диагностики является длительное и бессимптомное течение, которое прерывается болями, при достижении значительных размеров опухоли(4). Боли объясняются быстрым растяжением капсулы, давлением на окружающие ткани, кровоизлиянием в

опухоль, перекрутом ножки или разрывом опухоли. В таких случаях юные пациентки чаще всего поступают в хирургическую клинику с подозрением на аппендицит или острую кишечную непроходимость.

Диагностика объемных образований яичников у девочек основана на оценке клинико-анамнестических данных, ректоабдоминального обследования, УЗИ, лапароскопического исследования, при необходимости – КТ, определения уровня онкомаркеров. Из всех перечисленных методов исследования УЗИ и лапароскопия является наиболее информативными, позволяя одновременно с диагностикой производить морфологическое исследование удаленного образования устанавливая окончательный диагноз и проводить оперативное лечение. В детской гинекологической практике, для дифференциальной диагностики, используют дополнительные неинвазивные методы исследования: обзорную рентгенографию брюшной полости пневмопельвиографию, компьютерную томографию, ядерно-магнитный резонанс, пункцию дугласова пространства с последующим цитологическим исследованием смыва, диагностическая лапароскопия (лапаротомия) с экспресс-биопсией и взятием мазков-отпечатков для уточнения гистотипа опухоли, и ревизией органов брюшной полости (при злокачественной опухоли выясняется степень распространения процесса). С целью уточнения состояния смежных органов и особенностей топографии опухоли показаны ирригоскопия, экскреторная урография, фиброгастроскопия, рентгенологическое исследование органов грудной клетки и т. д. [3,6,7].

Целью нашего исследования было изучение особенностей клинического течения опухолей яичников у девочек от 0 до 18 лет с целью улучшения качества их ранней диагностики.

Материал и методы исследования

Предметом нашего исследования были 59 девочек в возрасте от 0 до 18 лет с опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

Обследование девочек проводилось с помощью:

- клинико-анамнестического метода, включающего изучение анамнестических данных, физикальное обследование, анализ особенностей течения беременности и родов матерей обследованных девочек, наследственный анамнез;

- лабораторного метода – общий, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение концентрации гормонов в сыворотке крови (эстрадиол, прогестерон, кортизол, тестостерон, пролактин).

- инструментального метода – ультразвуковое исследование органов репродуктивной системы.

УЗ-исследование органов малого таза проводилось на ультразвуковом диагностическом аппарате Logiq 500 Sv, а также на ультразвуковых

аппаратах экспертного класса марки «Siemens» (Германия) и «Voluson 730» (США), после предварительной подготовки пациенток при трансабдоминальном сканировании конвексными мультисекторными датчиками 3.5 – 5 МГц. Использовался принцип полипозиционного сканирования.

Для лабораторного обследования использованы автоматический гематологический анализатор «Пентра 60 АВХ» (Франция), биохимический автоматический анализатор с ионселективным блоком «Конелаб 30Термо» (Финляндия), автоматический коагулометр «ACL 7000» (США), спектрофотометр «Тесан», наборы стандартных реагентов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программного обеспечения Windows, Excel, Статистика 6. Для непрерывных величин произведен расчет выборочной средней и стандартного отклонения (σ).

Результаты и обсуждение

Большинство обследованных девочек (61,7%) были в возрасте от 12 до 18 лет. Средний возраст девочек с опухолями репродуктивной системы составил 14,34 года. Возрастной состав девочек с опухолями яичников представлен в таблице и на рисунке 1.

Таблица 1 - Возрастной состав девочек с опухолями яичников

Возраст	Число обследованных девочек (n = 60)	
	абс.	%
до 1 месяца	1	1,6
1 месяц – 3 года	3	5
3 – 7 лет	4	6,7
7 – 9 лет	6	10
9 – 12 лет	9	15
12 – 18 лет	37	61,7

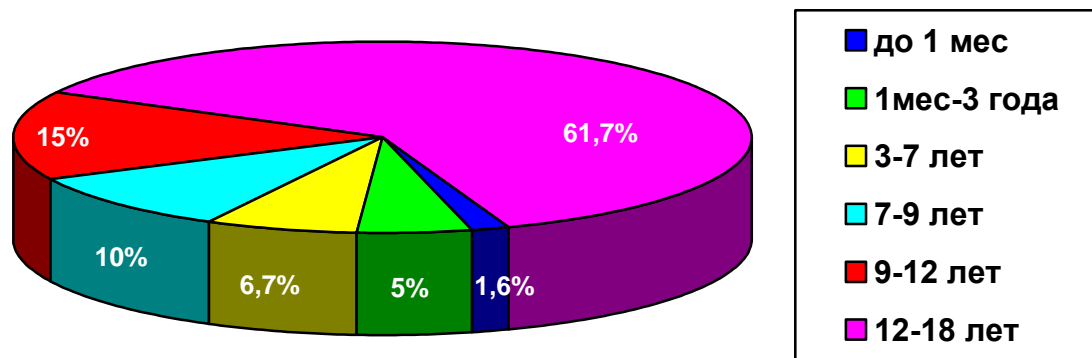


Рисунок 1 - Возрастной состав девочек с опухолями репродуктивной системы

В структуре новообразований доброкачественные опухоли яичников составили 76,7% (45 случаев), злокачественные опухоли яичников – 23,3% (14 случаев). В одном случае доброкачественная опухоль яичника сочеталась со злокачественной опухолью яичника. В 2-х случаях имелось сочетание ВПС и доброкачественной опухоли яичника. Высокий процент злокачественных опухолей яичников среди набранной группы девочек связан с тем, что набор материала осуществлялся в основном на базе ГУ «РНПЦДОГ». Локализация патологического процесса представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Локализация патологического процесса

	Правый яичник	Левый яичник	Оба яичника
Злокачественные опухоли яичников	7-50%	4-28,6%	2- 21,4%
Доброкачественные опухоли яичников	27-60%	16-35,6%	2-4,4%

Из представленной таблицы видно, что опухолевым процессом чаще поражается правый яичник. При этом поражение второго яичника при наличии доброкачественного процесса отмечено в 4,4% случаев, в то время как при наличии злокачественного процесса – в 21% случаев. Поражение обоих яичников в таком высоком проценте случаев при наличии злокачественного процесса следует рассматривать с одной стороны как недостаточно своевременную диагностику, с другой стороны как критерий высокой группы риска злокачественного перерождения опухоли.

Доброкачественные образования были представлены опухолями и опухолевидными образованиями яичников. Опухолевидные образования были представлены фолликулярными и лютеиновыми кистами. Всего 5 больных или 11,1% в структуре доброкачественных образований. По морфологическому строению: фолликулярная киста – у 4 (8,9%), киста желтого тела – у 1 (2,2 %). Доброкачественные опухоли составили соответственно 88,9% и были представлены: параовариальная киста – у 10 (22,3%) больных, зрелая тератома – у 17 (37,7 %), фиброма – у 1 (2,2 %), серозная цистаденома – у 12 (26,7 %).

Среди злокачественных опухолей герминогенные опухоли найдены у 11 (75 %) больных. В основном (у 6) это были незрелые тератомы в 1 А-В стадии, у 1 – опухоль желточного мешка 2 – 3 стадии, у 2 – дисгерминомы в 1 стадии. Гонадобластома диагностирована у 2 (16,7%) больных, причем, в сочетании с преобладающей дисгерминомой и опухолью стромы полового тяжа.

Опухоль стромы полового тяжа обнаружена у 1 (8,3 %) больного – гранулезоклеточная опухоль.

Морфологическая структура опухолей и опухолевидных образований яичников представлена в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 - Морфологическая структура доброкачественных опухолей яичников

Морфологическое строение опухоли	Обследованная группа (n = 45)	
	абс.	%
зрелая тератома	17	37,7
серозная цистаденома	12	26,7
параовариальная киста	10	22,3
фолликулярная киста	4	8,9
киста желтого тела	1	2,2
фиброма	1	2,2

Таблица 4 - Морфологическая структура злокачественных опухолей яичников

Морфологическое строение опухоли	Основная группа (n = 14)	
	абс.	%
герминогенные опухоли	11	75
незрелые тератомы	6	50
дисгерминомы	3	16,7
опухоль желточного мешка	2	8,3
гонадобластома	2	16,7
гранулезоклеточная опухоль	1	8,3

Ретроспективный анализ показал, что доброкачественные опухоли яичников у девочек достоверно чаще выявлялись при проведении профосмотров (68,9% - 31 случай), а злокачественные опухоли при обращении – (71,4% - 10 случаев). Данные представлены на рисунке 2.

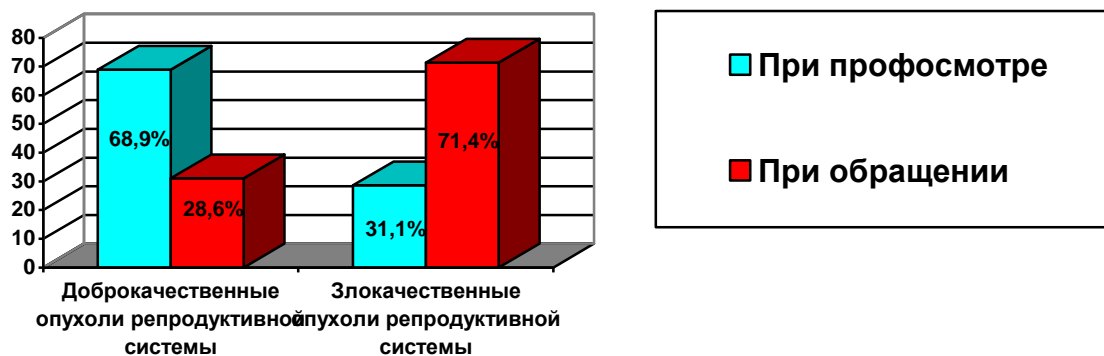


Рисунок 2 - Выявление опухолей репродуктивной системы.

При обращении к врачу девочки с доброкачественными опухолями яичников предъявляли жалобы на появление резких болей внизу живота,

увеличение живота в объеме в течение последних недель или месяцев. Иногда пациентки жаловались на нерегулярные менструации. Похожие жалобы были и у девочек со злокачественными опухолями яичников, однако у них значительно чаще встречались разнообразные нарушения менструального цикла от нерегулярных, обильных менструаций вплоть до аменореи и в 26% случаев к этим жалобам присоединялось повышение температуры тела. С жалобами на повышение температуры тела, резкие боли внизу живота девочки (3 случая) поступали в стационар, где им был выставлен диагноз острого аппендицита, и они в экстренном порядке были прооперированы.

При изучении наследственного анамнеза у девочек с доброкачественными опухолями репродуктивной системы последний был отягощен в 6,6% случаев наличием у родственников злокачественных онкологических заболеваний. В то время как у девочек со злокачественными опухолями в 28,6% случаев зарегистрированы злокачественные новообразования среди родственников.

Нами изучены особенности течения беременности у матерей девочек с опухолями яичников. Данные представлены в таблице 2.

Аntenатальный период девочек с доброкачественными опухолями протекал на фоне угрозы прерывания беременности в 33,3 % (15 случаев), токсикоза первой половины беременности – 13,4% (6 случаев), позднего гестоза беременных в 17,8 % (8 случаев), многоводия 1 случай (2,2 %). В 33,3% (15 случаев) беременность протекала без осложнений. Проживало в Чернобыльской зоне 8 человек (17,8%).(табл.5).

Таблица 5 – Осложнения беременности у матерей девочек с опухолями яичников

Патология матери	Девочки с доброкачественными опухолями (n=45)		Девочки со злокачественными опухолями (n=14)	
	абс.	%	Абс.	%
угроза прерывания беременности	15	33,3	4	28,6
токсикоз 1 половины беременности	6	13,4	2	14,3
многоводие	1	2,2	1	7,1
Поздний гестоз беременности	8	17,8	4	28,6
без осложнений	15	33,3	4	28,6

У матерей девочек со злокачественными опухолями яичников: угроза прерывания беременности 4 случая (28,6 %), гестоз 4 случая (28,6 %), токсикоз первой половины беременности – 2 случая (14,3%), многоводие 1 случай (7,1 %). Без осложнений беременность протекала в 4 случаях (28,6%). Проживало в Чернобыльской зоне 3 человека (21,4%).

Всем девочкам было проведено УЗ-исследование, которое способствовало своевременной диагностике опухолей. Анализ УЗИ выявил характерологические особенности эхографической картины для различных видов опухолей.

Опухолевидные образования визуализировались в виде однокамерного жидкостного тонкостенного эхонегативного образования с четкими ровными контурами овальной или округлой формы, размерами от 3 до 6,5 мм, однородной структуры, с хорошо выраженным эффектом дорсального усиления эхосигнала позади кисты. При перемене положения пациентки форма полостного образования изменялась (уплощается). Рядом с образованием визуализировалась неизменная яичниковая ткань. После месячных наступила их самоликвидация.

Серозные кисты были представлены однокамерным, реже двухкамерным, образованиями с толщиной стенок от 1 до 4 мм, с четкими ровными наружными контурами. Располагались высоко от матки. Ножка не визуализировалась. При надавливании датчиком на переднюю брюшную стенку смещалась. В отличие от фолликулярных кист УЗ-картина не меняется в зависимости от менструального цикла.

Эхографическая картина параовариальных кист: была идентична серозной кисте, но при этом визуализировалось два здоровых яичника. Располагались высоко от матки. При изменении положения пациентки форма кисты не изменялась.

При фибромиоме яичника в проекции яичника локализовалось эхопозитивное, с высокой плотностью УЗ-изображение овальной или округлой формы образование с четким ровным, волнистым контуром.

Зрелые тератомы различались по преобладанию на эхограмме кистозного или солидного компонента. При проведении ультразвукового исследования у больных с дермоидной кистой были получены изображения различного акустического характера:

а) в виде образования со сложной внутренней структурой с наличием плотного и кистозного компонентов;

б) расслоение внутреннего содержимого кист на две части;

в) появление акустической тени за плотным компонентом.

Герминоклеточные опухоли при ультразвуковом исследовании характеризовались эхоструктурным полиморфизмом.

Незрелые тератомы лоцировались в полости малого таза и брюшной, без убедительной идентификации органной принадлежности ввиду больших размеров опухоли. Они были представлены гиповаскулярными, многокамерными кистозными структурами, объемом 600 – 1200 мл, с внутренними, причудливой формы перегородками, и полиморфными включениями. В контрлатеральных яичниках по данным морфологического исследования в 2-х случаях определялась дермоидная киста небольших размеров, кистозная дегенерация – в 1 случае.

Смешанные герминоклеточные опухоли характеризовались увеличением обоих яичников с небольшим кистозным образованием в их

структуре при наличии множества пристеночных гиперэхогенных элементов.

В случаях преобладания в препарате, по данным гистологического заключения, структур желточного мешка ультразвуковая картина опухолей характеризовалась солидным и солидно-кистозным строением. Объем составлял 180 – 240 мл. Контуры солидного компонента были бугристые, васкуляризация – умеренная.

При констатации дисгерминомы (у 3-х больных 16, 17 и 18 лет) при исследовании в одном случае всю полость малого таза занимало солидно-кистозное образование объемом до 2000 мл. В другом – всю полость малого таза с распространением в мезогастрий занимало многоузловое солидное образование объемом до 3300 мл с бугристыми контурами и средней степени васкуляризации. В третьем случае многоузловое солидное образование с бугристыми четкими контурами средней степени васкуляризации занимало всю полость малого таза и мезогастрий.

Опухоль стромы полового тяжа (ювенильная гранулезноклеточная опухоль левого яичника) у больной 12 лет сопровождалась накоплением значительного количества свободной жидкости в полости малого таза (в ходе операции из брюшной полости было эвакуировано 7,5 литров асцитической жидкости). Сама опухоль яичника была представлена солидной структурой размером до 7 см с кистозными включениями до 10 – 14 мм.

Заключение

Проведенные нами исследования свидетельствуют, что наиболее часто опухоли яичников выявляются в возрасте от 12 до 18 лет (69,6%), средний возраст - $14,3 \pm 1,43$ года. К группе риска относятся девочки данного возраста с нарушением менструального цикла, особенно с отягощенным наследственным анамнезом. В связи с отсутствием патогмоничных симптомов на ранних стадиях заболевания, профилактические осмотры являются эффективным способом выявления доброкачественных опухолей яичников у девочек (60,7%). При появлении жалоб необходимо проводить углубленное обследование по исключению злокачественного новообразования яичников, о чем свидетельствует высокий процент выявления злокачественных новообразований при обращении (71,4%). Поражение обоих яичников следует рассматривать как важный критерий высокой группы риска злокачественного перерождения опухоли. Случайная находка во время оперативного вмешательства по поводу острого аппендицита у 3 девочек (21,4%) злокачественных опухолей яичников свидетельствует об отсутствии онкологической настороженности при оказании медицинской помощи девочкам с болями в животе, об этом же свидетельствуют и значительные объемы опухолей на момент их выявления. Выявленные особенности эхографической картины новообразований яичников у девочек в зависимости

от морфологического строения, свидетельствуют о резервах для ранней ультразвуковой диагностики.

Список использованных источников

1. Гинекологическое здоровье девушек-подростков в современных условиях. М.Ю.Митин, В.Ф.Коколина, А.Г.Румянцев. Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России-2005г. // www.gastroportal.ru
2. Демидов В.Н., Полякова Ю.В., Терская Л.В.. Значение ежегодного эхографического скрининга в снижении заболеваемости раком яичников // Медицинский журнал "SonoAce-International" N14, 2006г. Раздел: УЗИ в онкологии.
3. Детская онкогинекология. Вишневская Е.Е. – Мн.: Высш. Шк., 1997.- 396С.
4. Диагностика и лечение опухолей яичников у девочек / Богданова Е. А., Кондриков Н. И., Киселева И. А., Волков Н. И., Мартыш Н. С.// <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/n3>.
5. Стручкова Н.Ю., Медведев М.В., Зыкин Б.И. Возможность доплерографии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей яичников. // Ультразвуковая диагностика. - 1998. - № 3. - С. 5 – 15.
6. Томографическая диагностика опухолей и опухолевидных образований яичника у девочек. Коколина В.Ф., Алиханов А.А. // Медпрактика. 2005 г. , 132 С.
7. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей. С.В. Петрович, О.В. Алейникова // Бел. наука. 2004 г., 170 С.
8. Turner D. De la Vina Surgicenter New laparoscopic ultrasound-video instrumentation. // J. AAGL. - 2006. - Vol. 3. - № 4. - P. 60.

Курлович И.В.

Особенности гемодинамики у беременных женщин с тромбоэмболическими осложнениями

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г.Минск, Республика Беларусь

Введение

Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) при беременности являются одной из основных причин материнской смертности. Несмотря на постоянное совершенствование технологий профилактики и лечения ТЭО, их частота в современном акушерстве не имеет тенденции к снижению. Частота ТЭО во время беременности значительно выше, чем в популяции, и достигает 10% [5]. В акушерской практике наиболее опасным осложнением тромбоза глубоких вен (ТГВ) является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей [1]. ТГВ и ТЭЛА представляют собой проявления одной болезни и относятся к числу распространенных причин заболеваемости и смертности.

Актуальность проблемы ТЭЛА обусловлена не только тяжестью течения заболевания и высокой летальностью, но и трудностями

современной диагностики этого осложнения из-за полиморфизма развивающихся клинических синдромов. По данным многочисленных патологоанатомических исследований, в 50-80% случаев ТЭЛА не диагностируется вообще, а во многих случаях ставится лишь предположительный диагноз [5].

ТЭО повышают материнскую смертность и инвалидизацию пациенток, ухудшая качество их жизни и увеличивая расходы здравоохранения [3].

Цель исследования: установить особенности центральной и периферической гемодинамики у беременных с ТЭО с использованием эхокардиографии и компрессионной двухмерной эхографии вен нижних конечностей.

Материалы и методы исследования

В работе проведено углубленное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование беременных женщин с ТГВ, ТЭЛА, а также женщин с высоким риском тромбоэмболических осложнений, страдающих варикозной болезнью (ВБ), которые находились на стационарном лечении в РНПЦ «Мать и дитя» [2].

Всего обследовано 132 беременные женщины. Из них 1 группу составили 53 женщины с ТЭО: с ТГВ – 39 (1А группа), с ТЭЛА – 14 (1Б группа). Во 2 группу включены 45 беременных с ВБ.

Контрольную группу составили 34 беременные женщины без акушерской и экстрагенитальной патологии.

В 1А группе средний возраст беременных составил $27,5 \pm 0,85$ лет, во 1Б группе – $31,3 \pm 1,69$ лет, во 2 группе – $31,9 \pm 0,84$ лет, в контрольной группе – $27,7 \pm 0,98$ лет. Средний возраст обследованных женщин существенно не отличался между группами.

Сопутствующая экстрагенитальная патология встречалась у 25 (65%) беременных с ТГВ, 7 (50%) беременных с ТЭЛА и 33 (74%) женщин с ВБ.

Частота ТГВ в I триместре беременности составляла 12 (30%) случаев, во II триместре – 7 (17%) случаев, в III триместре – 20 (53%) случаев.

ТЭЛА в I и II триместрах беременности зарегистрирована с равной частотой, которая составила 2 (15%) случая. В III триместре частота ТЭЛА составила 10 (70%) случаев.

Таким образом, частота таких ТЭО, как ТГВ и ТЭЛА, в III триместре беременности была значительно выше, чем в I и во II триместрах.

Распределение беременных с ТГВ и ТЭЛА по срокам гестации представлено на рисунке 1.

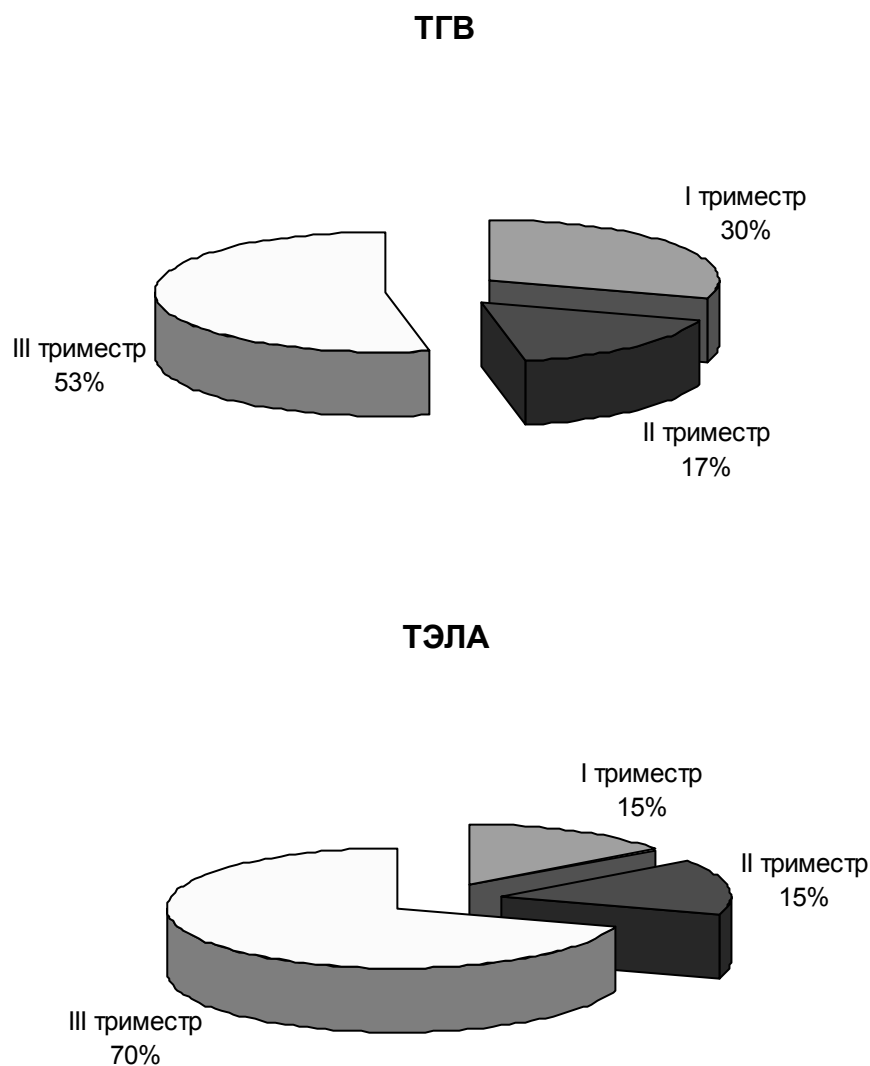


Рисунок 1 – Распределение беременных с ТГВ и ТЭЛА по срокам гестации

Тяжесть течения ТЭЛА у беременных женщин 1Б группы устанавливалась по результатам комплексного обследования, которое включало клиническую картину заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований. ТЭЛА мелких ветвей была диагностирована у 9 беременных женщин, субмассивная ТЭЛА - у 4 женщин, массивная ТЭЛА - у 1 женщины.

Во 2 группе варикозное расширение вен нижних конечностей имело место у 28 женщин (62,2 %). Множественная локализация варикоза (варикозное расширение вен нижних конечностей, промежности, влагалища, передней брюшной стенки) была установлена у 17 женщин (37,8 %).

Во всех случаях диагноз устанавливали на основании клинического, лабораторного (углубленное исследование гемостаза) и инструментального методов исследования [1].

Основным методом исследования вен во всем мире на сегодняшний день во всем мире является ультразвуковое флебосканирование. Развитие компьютерных технологий и совершенствование ультразвуковой аппаратуры дало возможность как выявить ранние проявления заболевания, так и осуществлять контроль в процессе лечения без применения инвазивных процедур и лучевой нагрузки [4]. Ультразвуковое исследование вен требует тщательного проведения сканирования с учетом его особенностей и конкретной интерпретации результатов.

Всем женщинам для подтверждения или опровержения клинически установленного диагноза проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей на аппарате Voluson 730 Expert. У беременных женщин с варикозной болезнью при ультразвуковом флебосканировании оценивались следующие параметры: ход вен, состояние стенок вен, диаметр вен, проходимость венозного русла, состояние сафено-фemorального и сафено-подколенного соустьев, состоятельность клапанного аппарата, наличие, количество и месторасположение перфорантных вен. Женщинам с венозным тромбозом данное исследование проводилось с целью определения распространенности тромбоза, определения проксимальной границы тромба, определения характера тромба и оценки состояния тромботических масс.

Стандартными зонами ультразвукового исследования являлись: нижняя полая вена, подвздошные вены, общая бедренная вена, устье большой подкожной вены, бифуркация общей бедренной вены, поверхностная бедренная вена, глубокая бедренная вена, большая подкожная вена в начальных отделах, подколенная вена, устье малой подкожной вены, суральные вены, задние большеберцовые вены, подлодыжечные перфорантные вены, перфорантные вены [4].

При варикозной болезни исследование проводилось в горизонтальном и вертикальном положении пациентки, при венозном тромбозе – только в горизонтальном положении.

Для уточнения диагноза всем беременным женщинам было проведено ультразвуковое исследование сердца. Эхокардиография позволяет подтвердить диагноз ТЭЛА на ранней стадии заболевания при наличии неопределенной клинической симптоматики, неубедительных данных ЭКГ и рентгенологического исследования. Эхокардиография имеет неинвазивный характер и возможность быстрого проведения у постели больного и использовалась для того, чтобы обнаружить заболевания, имеющие сходную с ТЭЛА клиническую симптоматику (инфаркт миокарда, тампонада сердца, расслаивающаяся аневризма аорты), а также с целью выявления дисфункции правого желудочка, стратификации риска и, в связи с этим, выбора тактики лечения больных с подтвержденной ТЭЛА.

Всем женщинам с подозрением на ТЭЛА была произведена рентгенография грудной клетки – простой, доступный диагностический метод, позволяющий исключить ряд заболеваний (пневмонию,

пневмоторакс, рак легких и др.), с которыми надо проводить дифференциальную диагностику ТЭЛА.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ STATISTICA (версия 7,0).

Результаты и обсуждение

Для верификации или исключения ТЭЛА, а так же для исследования гемодинамики беременным женщинам с ТГВ и ВБ была проведена эхокардиография. При этом оценивались морфометрические показатели и индексы насосной и сократительной функции левого желудочка, соотношение размеров и стенок сердца, состояние клапанного аппарата, наличие патологического выпота в полости перикарда.

Всего обследовано 18 беременных с ТГВ, 14 женщин с ТЭЛА и 18 пациенток с ВБ.

У беременных с ТГВ в 8 (44,4%) случаях при ультразвуковом исследовании сердца не было выявлено структурных и функциональных нарушений. Проплапс митрального клапана (ПМК) диагностирован в 4 (22,2%) случаях, дисфункция трикуспидального клапана (ТК) в 2 (11,1%) случаях, недостаточность митрального клапана (МК), открытое овальное окно (ООО), миксома левого предсердия и комбинированный митрально-аортальный порок – по 1 случаю.

В группе беременных с ТЭЛА в 4 (28,6%) случаях структурных изменений сердца и признаков ТЭЛА не было установлено. У 7 (50%) пациенток после ТЭЛА развилась легочная гипертензия (ЛГ), систолическое давление в легочной артерии составило от 37 до 52 мм рт. ст. В 1 (7,1%) случае в правом желудочке (ПЖ) визуализировался тромб. Дилатация правых отделов сердца диагностирована у 3 (21,4%) пациенток, левых отделов – у 2 (14,3%) пациенток. Дисфункция трикуспидального клапана зарегистрирована у 4 (28,6%) женщин, ПМК с регургитацией – у 3 (21,4%) пациенток.

У женщин с ВБ при эхокардиографии выявлены следующие структурные и функциональные нарушения: недостаточность МК – 4 (22,2%) случая, ПМК – 4 (22,2%) случая, дисфункция аортального клапана (АК) – 3 (16,7%) случая, аномалия Эбштейна – 1 (5,55%) случай, незначительная дилатация левых отделов сердца – 2 (11,1%) случая, дисфункция ТК – 1 (5,55%) случай. Патологических изменений не было выявлено у 3 (16,7%) беременных.

В таблице 1 представлены результаты морфометрии, индексы насосной и сократительной функции левого желудочка и уровень систолического давления в легочной артерии у пациенток с ТГВ, ТЭЛА и ВБ.

Таблица 1 - Данные ЭХО-КГ у беременных с ТГВ, ТЭЛА и ВБ (t-test)

Показатель в группах	Величина в группах (M±m)			Норма
	1А n=18	1Б n=14	2 n=18	
Аорта, мм	30,7±0,65	29,5±0,40	30,3±0,70	16-26
Левое предсердие, мм	34,9±0,87	34,4±1,45	35,7±1,96	25-38
Правый желудочек, мм	20,0±0,73	24,6±1,79 p ₁ ,p ₂	20,7±0,53	≤24
Межжелудочковая перегородка, мм	8,8±0,40	8,7±0,37	8,6±0,29	≤12
Левый желудочек диаст.,мм	51,8±0,91	47,0±3,19	52,7±0,94	37-53
Давление в легочной артерии сист., мм рт ст	22,6±1,78	40,6±2,91 p ₁ ,p ₂	21,1±1,47	30-35
Индексы насосной и сократительной функции левого желудочка				
Конечный диастолический объем, мл	128,8±4,99	123,3±6,82	130,7±4,79	60-136
Ударный объем, мл	85,4±3,39	81,8±3,32	84,9±3,20	70-85
Минутный объем кровотока, л/мин	6,6±0,34	6,4±0,36	6,8±0,39	4-6
Фракция выброса, %	66,0±0,95	68,8±0,89	65,1±1,33	62-75

Примечание 1 – P₁ – различия достоверны между подгруппами в 1 группе (p<0,05);

Примечание 2 – P₂ – различия достоверны между подгруппами 1 группы и 2 группой (p<0,05).

При эхокардиографии зарегистрировано достоверное увеличение размеров правого желудочка у беременных с ТЭЛА (24,6±1,79мм) по сравнению с пациентками с ТГВ (20,0±0,73мм) и ВБ (20,7±0,53мм), p<0,05. Систолическое давление в легочной артерии у женщин с ТЭЛА (40,6±2,91 мм рт. ст.) было значительно выше, чем в группе женщин с ТГВ (22,6±1,78 мм рт. ст.) и ВБ (21,1±1,47 мм рт. ст.), p<0,05. Остальные показатели морфометрии и индексы насосной и сократительной функции левого желудочка существенно не различались между группами.

Таким образом, ультразвуковое исследование сердца позволило выявить следующие изменения у женщин с ТЭЛА:

1. Дилатация правых полостей сердца (средний размер правого желудочка – 24,6±1,79 мм);
2. Признаки легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии составило 40,6±2,91 мм рт.ст.) у 50% беременных с ТЭЛА;
3. Увеличенне размеров полости левого желудочка у 3 пациенток;
4. Тромбоз полости правого желудочка у 1 пациентки;
5. Регургитация на трикуспидальном клапане у 4 пациенток.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей было проведено 24 беременным женщинам с ТГВ.

Структура ТГВ у беременных 1А группы представлена на рисунке 2.

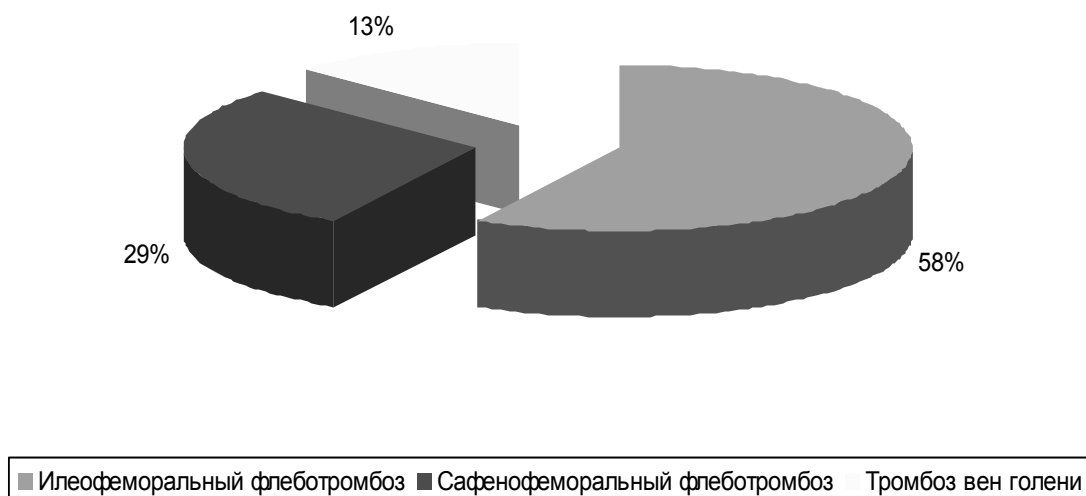


Рисунок 2 – Структура ТГВ у беременных 1А группы

При помощи дуплексного флебосканирования установлена локализация и распространенность тромботического процесса: илеофemorальный флеботромбоз был диагностирован у 22 (58%) беременных женщин, сафенофemorальный флеботромбоз у 12 (29%) женщин, тромбоз вен голени у 5 (13%) женщин. Эхо-признаки окклюзионного тромбоза наблюдались у 9 (37,5%) женщин, тромбоз с явлением флотации – в 1 (4,2%) случае.

Тромбоз вен нижних конечностей возник на фоне варикозного расширения вен у 15 (62,5%) беременных женщин. Эхогенность венозной стенки повышена в 6 (25%) случаях, наличие внутрисветных изменений в венах нижних конечностей установлено в 13 (54%) случаях, явления клапанной недостаточности – в 8 (33%) случаях.

Период активного тромбообразования в среднем продолжается около 3 недель. Он укорачивается при адекватной терапии либо может затягиваться, если лечение проводится неправильно. После проведенного консервативного лечения при ультразвуковом флебосканировании регистрировалась реканализация просвета вены (19 случаев – 79%) или его стойкая облитерация (5 случаев – 21%). В 3 (12,5%) случаях реканализованные участки вены чередовались с окклюзированными. Итогом ТГВ в подавляющем большинстве случаев являлись посттромбофлебитические изменения венозной системы нижних конечностей с развитием венозной недостаточности.

При дуплексном флебосканировании у женщин с ТЭЛА установлено, что источником эмболии был тромбоз глубоких вен в 4 (30,8%) случаях. Из них в 3 случаях был илеофemorальный флеботромбоз левой нижней конечности, в одном случае – илеофemorальный флеботромбоз обеих нижних конечностей. В одном случае диагностировано наличие

флотирующего тромба в левой бедренной вене. У 6 (46,2%) беременных женщин с ТЭЛА установлено наличие варикозной болезни. У 3 (23%) женщин патологии вен нижних конечностей не выявлено.

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей проведено 21 беременной женщине в группе с ВБ. В результате проведенного исследования установлено: у 14 пациенток (66,7 %) был увеличен диаметр венозной стенки, у 10 женщин (47,6 %) были эхо-признаки клапанной недостаточности.

Таким образом, ультразвуковое дуплексное флебосканирование позволило верифицировать диагноз тромбоза, установить локализацию, распространенность и исходы тромботического процесса, источник ТЭЛА и оценить эффективность проводимой терапии и степень риска рецидива ТЭЛА. ТГВ возник на фоне варикозного расширения вен у 15 (62,5%) беременных женщин. Источником ТЭЛА был ТГВ в 4 (30,8%) случаях, у 6 (46,2%) беременных женщин с ТЭЛА установлено наличие варикозной болезни.

В связи с необходимостью верификации диагноза, 11 беременным женщинам при подозрении на ТЭЛА была проведена рентгенография органов грудной клетки. В результате были выявлены следующие изменения:

1. Обогащение легочного рисунка, обогащение малого круга кровообращения (признаки легочной гипертензии) у 3 беременных;
2. Признаки инфаркт-пневмонии у 3 женщин;
3. Выраженный интерстициальный отек у 2 пациенток;
4. Признаки гиперволемии у 3 больных.

У 3 беременных при рентгенографии органов грудной клетки патологических изменений не было выявлено.

При ЭКГ-исследовании у беременных женщин с ТЭЛА выявлены следующие патологические изменения:

- признаки острой правожелудочковой недостаточности: синдром Si-Qin-Tni (глубокий зубец S в I отведении, выраженный зубец Q и отрицательный зубец T в III отведении) у 1 женщины;
- отклонение электрической оси сердца вправо у 1 пациентки;
- тахикардия у 7 женщин.

У беременных с ТГВ и ВБ при ЭКГ-исследовании патологических изменений не выявлено.

Выводы

1. Ультразвуковое дуплексное флебосканирование позволяет верифицировать диагноз тромбоза, установить локализацию, распространенность и исходы тромботического процесса, источник ТЭЛА и оценить эффективность проводимой терапии и степень риска рецидива ТЭЛА.

2. Ультразвуковое исследование сердца позволяет выявить следующие изменения у беременных с ТЭО: дилатация правых полостей сердца, признаки легочной гипертензии, увеличенные размеры полости левого желудочка, тромбоз полости правого желудочка.

3. Частота таких ТЭО, как ТГВ и ТЭЛА, в III триместре беременности значительно выше, чем в I и во II триместрах.

4. Тромбоз вен нижних конечностей возникает на фоне варикозного расширения вен у 62,5% беременных женщин.

5. Итогом ТГВ в подавляющем большинстве случаев являются посттромбофлебитические изменения венозной системы нижних конечностей с развитием венозной недостаточности.

6. Тромбоз глубоких вен регистрируется при ультразвуковом дуплексном флебосканировании у 30,8% беременных с тромбоэмболией легочной артерии.

Список использованных источников

1. Беременность и роды при высоком риске тромбоэмболических и геморрагических осложнений : акушер. семинар / О.Н. Харкевич, Т.В. Бекасова, И.В. Курлович, В.В. Дмитриев. – Минск : Изд. центр БГУ, 2008. – 231 с.

2. Курлович, И.В. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза у беременных женщин с тромбоэмболическими осложнениями и высоким риском их развития / И.В. Курлович, О.Н. Харкевич // Мед. панорама. – 2009. - № 8. С. 27 – 33.

3. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей / О.А. Пересада. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – 680 с.

4. Руководство по ультразвуковой флебологии / А.Ю. Васильев, Н.А. Постнова, М.Д. Дибиров, А.И. Шиманко. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. – 80 с.

5. Современные аспекты тромбоэмболических осложнений в акушерско-гинекологической практике: пособие для врачей / Л.Ф. Можейко, Е.Н. Кириллова. Мн.: ДокторДизайн, 2006. – 28 с.

О. А. Панкратова

Современный взгляд на проблему акушерской тактики ведения беременности и родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Беларусь

Введение

Сахарный диабет (СД) у беременных остается серьезной и чрезвычайно актуальной проблемой. По данным статистики 0,3% всех женщин репродуктивного возраста страдают СД, 0,2-0,3% беременных уже исходно больны СД, а у 1-14% беременных развивается ГСД или манифестирует

истинный СД [3]. Количество беременных с СД 1 типа преобладает над беременными с СД 2 типа и представляет собой одну из самых тяжёлых категорий беременных с экстрагенитальной патологией.

В ранние сроки беременности, вследствие повышенной утилизации глюкозы, наблюдается снижение потребности в инсулине до 89,3 % от исходной, достигая минимальных значений в 9 – 11 недель беременности. Вероятность гипогликемии увеличивает присоединение раннего токсикоза. Во второй половине беременности, в связи с развитием инсулинорезистентности, потребность в инсулине постепенно возрастает до 140 – 160%, достигая максимальных значений в 32-34 недели [7]. У части больных с низким уровнем плацентарного лактогена (менее 4,8 мг/л) в крови во второй половине беременности отсутствует повышение потребности в инсулине и может произойти антенатальная гибель плода [6]. С 35-ой недели беременности наблюдается постепенное снижение потребности в инсулине с резким снижением к родам – до 80-75% от исходной [7]. При выраженной плацентарной недостаточности, которая часто встречается у больных с сосудистыми осложнениями диабета, снижение потребности в инсулине может начаться раньше и быть причиной досрочного родоразрешения [8]. В течение первых 2-х дней после родов потребность в инсулине остается низкой, начинает возрастать после 3-его дня и только через 5-7 дней достигает исходного уровня [7].

СД является медицинским показанием для прерывания беременности, однако при настойчивом желании женщины сохранить беременность обязанностью врачей является создание оптимальных условий для благоприятного её завершения как для матери, так и для плода. Вместе с тем имеются абсолютные противопоказания к пролонгированию беременности:

- диабетическая нефропатия с клиренсом креатинина менее 40 мл/мин и выраженной протеинурией (более 3 г/с), стойкой артериальной гипертензией;
- нелеченная пролиферативная ретинопатия;
- автономная нейропатия с неукротимой рвотой;
- ишемическая болезнь сердца.

Сохранение беременности нежелательно, если уровень гликированного гемоглобина HbA1c превышает 10% [8].

Беременность усугубляет тяжесть течения СД, а СД, в свою очередь, оказывает негативное влияние на развитие беременности. При любой форме СД у женщин повышен риск развития гипогликемии и кетоацидоза, беременность способствует раннему развитию и прогрессированию сосудистых осложнений диабета (ретинопатии, нефропатии, нейропатии). Часто развиваются осложнения беременности (угроза прерывания, поздний гестоз, многоводие и др.). В 1-ом триместре беременность при СД 1 типа осложняется угрозой прерывания в 13,4% случаев [6]. Невынашивание беременности чаще наблюдается у женщин с предшествующей гормональной недостаточностью яичников, при декомпенсированном диабете [7]. Снижение иммунологической реактивности и глюкозурия

создают благоприятные условия для развития урогенитальной инфекции. Частота урогенитальных инфекций у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов составляет от 5% до 10% [8].

Гестоз является наиболее тяжелым осложнением беременности у женщин с СД-1, встречается в 60-80% случаев (2/3 беременных), в популяции - 18-22% [10].

Особенностями течения гестоза при СД являются: раннее появление (нередко с 24-26 недель беременности), быстрота развития, стойкость симптомов, тяжесть течения и малая эффективность проводимых мероприятий [8].

Многоводие - самое типичное осложнение беременности при СД, наблюдается в 70 % случаев. Внутриутробная гибель плода при многоводии связана с асфиксией, вызванной ишемией плаценты в результате механического давления околоплодных вод [5,8].

Фетоплацентарная недостаточность при СД 1 типа без гестоза встречается с частотой около 75%, при СД 1 типа, отягощенном гестозом, развивается у 100% женщин [9].

Частота послеродовых осложнений у женщин с СД в 5 раз выше, чем в популяции. Недостаточность лактации связана со сниженной секрецией лактотропного гормона, эстрогенов, прогестерона [5].

СД у матери способствует также развитию осложнений со стороны плода, таких как: пороки развития (диабетическая эмбриопатия), диабетическая фетопатия, внутриутробная задержка развития плода, гипоксия или внутриутробная гибель плода и неонатальные осложнения (РДС, гипогликемия и др.).

Отрицательное влияние гипергликемии и гиперкетонемии на эмбрион в ранние сроки беременности проявляется увеличением частоты пороков развития плода (с 9,5% до 30%) при декомпенсации диабета [12]. Большая часть пороков формируется до 7 недель беременности и наиболее часто затрагивает скелет, сердце, центральную нервную систему, мочеполовую систему. Выявлена положительная корреляция между уровнем гликированного гемоглобина в крови на ранних сроках беременности и частотой эмбриопатии, что диктует необходимость строгого контроля гликемии и планирования беременности [8]. Во второй половине беременности влияние декомпенсированного сахарного диабета приводит к развитию диабетической фетопатии. Внутриутробная задержка развития плода (ЗВУР) наблюдается реже, чем макросомия плода. Причиной ЗВУР может быть плацентарная недостаточность, развивающаяся на фоне диабетической микроангиопатии [8].

В процессе родов через естественные родовые пути наиболее часто у рожениц при СД наблюдается несвоевременное излитие околоплодных вод (40% при СД 1 типа, 12-20% в популяции), различного рода аномалии родовой деятельности, при этом преобладают первичная и вторичная слабость родовой деятельности, возможна декомпенсация диабета и нарастание тяжести гестоза [5]. Кроме того, в связи с наличием крупных

размеров плода в родах возникает диспропорция между размерами таза и размерами плода, увеличивается родовой травматизм матери и плода. При досрочном родоразрешении, в связи со значительной функциональной незрелостью плода, в родах нередко возникают симптомы угрожающей и начавшейся асфиксии. Осложненное течение второго периода родов в виде слабости потуг, затрудненного рождения плечевого пояса предрасполагает к повышению родового травматизма плода в виде внутрочерепных кровоизлияний, парезов периферических нервов и переломов костей [4, 5, 8].

В 2009 году исполняется 20 лет со дня принятия ВОЗ и Международной федерацией по борьбе с сахарным диабетом Сент-Винцентской Декларации [11]. Этот документ призвал мировое медицинское сообщество мобилизовать научную и практическую деятельность для того, чтобы результаты беременности у женщин, болеющих сахарным диабетом, были такими же, как и у здоровых. Однако, даже сейчас, поставленные цели достигнуты только частично.

Необходимым условием благоприятного исхода беременности и родов у женщин с СД является тактика их ведения.

Многих осложнений беременности и родов можно избежать, если добиться компенсации диабета, начиная с этапа планирования беременности.

Критериями компенсации углеводного и липидного обмена являются:

- Тощаковая гликемия $< 5,5$ ммоль/л,
- Постпрандиальная гликемия $< 7,8$ ммоль/л,
- Гликемия через 2 часа после еды $< 6,7$ ммоль/л,
- Фруктозамин < 285 мкмоль/л (каждые 2 недели) или HbA1c $< 6\%$ (1 раз в месяц),
- Отсутствие ацетонурии,
- Содержание общего холестерина $< 5,2$ ммоль/л,
- Содержание триглицеридов $< 1,7$ ммоль/л.

Компенсация диабета может быть достигнута за счет использования новых прогрессивных методов введения инсулина, к которым принадлежит доступная сегодня нам помповая инсулинотерапия.

В 1960 году – Арнольд Кадиш из Лос-Анджелеса изобрёл первое устройство для непрерывного внутривенного введения инсулина, он же доказал равноэффективность частого подкожного и внутривенного введения инсулина. Первые сообщения успешного опыта работы с портативными насосами для CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion - Постоянное Подкожное Введение Инсулина) опубликованы в 1978 Гарри Кином, Джоном Пикапом, и их коллегами в Guy's Hospital в Лондоне.

В настоящее время в мире 6 производителей инсулиновых дозаторов. Фирма Medtronic (США) является мировым лидером в данной области. Инсулиновая помпа (инсулиновый дозатор) - это электромеханическое устройство для подкожного введения инсулина в постоянном режиме в соответствии с введенными в нее инструкциями.

Помпа содержит блок ввода информации, блок обработки информации и исполняющий блок. Блок ввода информации включает в себя экран, интерфейс программы и управляющие кнопки. Блок обработки информации включает центральный процессор и программный код, ответственный за обработку информации. И, наконец, исполняющий блок состоит из мотора, поршня и инфузионной системы. Благодаря такому устройству инсулиновая помпа может вводить инсулин совсем иначе, чем это делается при использовании шприцев или шприц-ручек. Эти отличия следующие:

- 1) инсулиновая помпа вводит инсулин постоянно, в соответствии с заложенной программой, на протяжении всех 24 часов - поэтому в помповой терапии используется только короткий или ультракороткий инсулины. Этот вид инсулина вырабатывает поджелудочная железа у здоровых людей. Во время лечения диабета путем многократных инъекций применяется инсулин длительного действия. При этом степень его усвоения организмом может быть достаточно низкой, до 52%. В таком случае уровень глюкозы в крови может варьировать изо дня в день, несмотря на одинаковую дозу вводимого инсулина. Именно поэтому многие больные не могут держать под контролем свой уровень глюкозы. Используемый в помпе инсулин короткого действия гораздо лучше усваивается организмом (не усваивается обычно менее 3%);
- 2) помпа характеризуется минимальным шагом введения инсулина - т.е. минимальной дозой инсулина, которую она может ввести в единицу времени. В зависимости от модели и используемой концентрации инсулина этот шаг составляет 0,025-0,1 ед. что гораздо меньше и точнее чем при использовании шприц-ручек;
- 3) для доставки инсулина в подкожную клетчатку используются специальные катетеры, которые меняются каждые 3 дня, таким образом значительно снижается количество инъекций.
- 4) при использовании помпы дозы инсулина на 20-30% ниже, чем на многократных инъекциях, благодаря возможности помпы вводить микродозы инсулина. В связи с этим, у "помповых" беременных с СД меньше прибавка в весе и они быстрее восстанавливают форму после родов;
- 5) постоянное введение короткого/ультракороткого инсулина в малых дозах позволяет гибче и точнее учитывать и соответственно корректировать колебания уровня сахара на протяжении всех суток, избежать феномена "утренней зари" (повышение гликемии в ранние утренние часы вследствие выброса контринсулярных гормонов) и добиться более быстрого достижения компенсации СД.

Цель: Разработать научно обоснованный алгоритм ведения беременности у женщин с СД 1 типа с использованием подкожной инфузии инсулина посредством инсулиновой помпы.

Материал и методы

В РНПЦ "Мать и дитя" нами применены помповые дозаторы инсулина фирмы Medtronic, США, у 4 больных СД 1 типа во время беременности и родоразрешения. Эти женщины составили основную группу обследования. В группу сравнения вошли 4 беременные женщины, получавшие интенсивную инсулинотерапию с помощью шприцев-ручек.

У беременных основной группы были следующие классы СД: В, С, F-R, Т. У 3 женщин данная беременность была первой, у 1 – вторая. Средний возраст беременных – $23,7 \pm 0,33$ года, стаж диабета от 4 до 20 лет. У 2 женщин с классами С и F-R интенсивная инсулинотерапия с помощью инсулинового дозатора начата с первого триместра, у 1 женщины с классом Т – со второго триместра, у 1 женщины с классом В - с третьего триместра. С целью коррекции режима введения инсулина проводилось круглосуточное мониторирование гликемии с помощью системы CGMS (Medtronic, США).

У беременных группы сравнения были следующие классы СД: В, С, R, F-R. Стаж сахарного диабета от 5 до 23 лет. Настоящая беременность была первой у 2 женщин, третьей – у 2 женщин. Средний возраст беременных группы сравнения составил $28,0 \pm 1,53$ лет.

Результаты и обсуждение

В основной группе через 6 недель применения помпового дозатора инсулина уровень гликированного гемоглобина (Hb A1c) в крови у женщины с СД 1 типа класса Т снизился с 12,4% до 7,6% (в 1,6 раза); у женщины с СД класса F-R гликированный гемоглобин снизился с 15,5% в 11 недель до 5,4% в 35 недель. По данным УЗИ отсутствовали признаки многоводия у всех пролеченных женщин, признаки внутриутробного страдания плода наблюдались лишь у одной женщины (нарушение ФПК легкой степени). У 3 женщин отмечались явления гестоза, в том числе у 2 – с классами F-R и Т – тяжелой степени. Все женщины были родоразрешены путем операции кесарево сечения. Родоразрешение в сроке доношенной беременности (38 недель беременности) проведено у 2 женщин с классами В и С, показаниями к родоразрешению явилось усугубление ХВГП в родах и повторные гипогликемии при отсутствии готовности родовых путей. Досрочно родоразрешены 2 беременные с классами F-R и Т, в сроке 36-37 и 32 недели соответственно, показаниями к досрочному родоразрешению явился гестоз тяжелой степени на фоне СД.

В группе сравнения явления гестоза средней степени тяжести отмечались у 3 беременных. Досрочно родоразрешены 3 женщины, из них одна - в 33 недели беременности, в связи с прогрессированием диабетической пролиферативной ретинопатии и ухудшением состояния внутриутробного плода (нарушение ФПК средней степени тяжести), две – в 34-36 недель, в связи с нарастанием тяжести гестоза и ухудшением состояния внутриутробного плода (нарушение ФПК легкой - средней

степени тяжести). В сроке доношенной беременности родоразрешена 1 женщина, показанием к плановому кесареву сечению явилась сопутствующая патология (эпилепсия с наличием генерализованных припадков).

Средняя масса тела новорожденных в основной группе составила $3173,5 \pm 693,5$ г. Трое детей были женского пола, один - мужского. Признаки явной диабетической фетопатии у всех новорожденных отсутствовали. Оценка по шкале Апгар составила 8/8 баллов у 2 женщин с классами В и С, 6/7 ИВЛ у женщины с классом F-R, 5/5 ИВЛ у женщины с классом Т. Один ребенок переведен на 2 этап выхаживания на 3 сутки, двое детей были переведены в ОИТР после рождения, на ИВЛ дети находились в течение суток, на 2 сутки были переведены на 2 этап выхаживания. Один ребенок выписан домой на 8 сутки. На 14-15 сутки выписано 2 детей, один ребенок выписан домой на 28 сутки. Таким образом, средний срок пребывания детей в стационаре составил $19,0 \pm 4,50$ дней.

Средняя масса тела новорожденных в группе сравнения составила $3787,50 \pm 1778,4$ г. Трое детей были женского пола, один - мужского. Признаки явной диабетической фетопатии диагностированы у 2 новорожденных. Оценка по шкале Апгар составила 8/8 баллов у 2 женщин с классами В и F, 6/8 ИВЛ - у 2 женщин с классами С и F-R. Один ребенок переведен сразу на 2 этап выхаживания, трое детей были переведены в ОИТР после рождения, на ИВЛ дети находились в течение суток, один ребенок переведен на второй этап на 15 сутки, двое - на 2 сутки. Один ребенок выписан домой на 15 сутки. На 20-23 сутки выписано 2 детей, один ребенок, с тяжелым ВПС, выписан домой на 39 сутки. Средний срок пребывания детей в стационаре составил $27,3 \pm 5,90$ дней.

Выводы

1. Применение помповой инсулинотерапии при ведении беременных с СД 1 типа дало возможность улучшить исходы беременности для матери и плода.

2. У всех беременных женщин с СД на помповой инсулинотерапии отсутствовало многоводие и признаки диабетической фетопатии, отмечалась оптимизация массы плодов при рождении.

3. Использование инсулиновой помпы у беременных с СД позволило увеличить сроки вынашивания беременности и сократить сроки пребывания детей в стационаре после рождения.

4. Применение инсулиновой помпы у беременных с СД позволило снизить концентрацию в крови гликированного гемоглобина (Hb A1c).

5. Таким образом, в настоящее время оптимальным решением для компенсации диабета 1 типа у беременных является использование инсулиновых помп. В этот период особенно важно поддерживать стабильный уровень хорошей компенсации углеводного обмена, чтобы не

допустить осложнений как у пациентки с сахарным диабетом (СД), так и у будущего ребенка.

Список использованных источников

1. Арбатская Н.Ю., Демидова И.Ю. Сахарный диабет типа 1 и беременность // *Consilium medicum*. – 2003. – т.5. - № 9.
2. Аржанова О. И., Кошелева Н.Г. Особенности течения беременности и родов при сахарном диабете в современных условиях. // *Журн. акуш. и жен. болезн.* 2006. Т. LV. №1. С.12-15.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник для вузов.- М., ГЭОТАР – Медиа. 2007.-432с.
4. Забаровская З.В., Барсуков А. Н., Мохорт Т.В., Шишко Г. А., Герасимович Г. И., и др.: под редакцией Холодовой Е.А. Современные аспекты сахарного диабета и беременности в практической деятельности (методическое пособие для врачей). – Минск, 2002. – 80 с.
5. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абакаров П.Р. и др. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей.- М., 2005.- Т.9.
6. Ланцева О. Е., Купцов Г. Д., Потин В.В. С соавт. Интенсивная инсулинотерапия при различных типах СД у беременных // *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол.* 1997. №3. С. 89-94.
7. Потин В. В., Тиселько А.В., Боровик Н.В., Абашова Е. И. Помповая инсулинотерапия сахарного диабета во время беременности // *Медицинский академический журнал.* 2008. Т. 8. №2. С. 92-99.
8. Фёдорова М. В., Краснопольский В.И., Петрухин В. А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия.- М.: Медицина, 2001.-288с
9. Петрухин В.А. Профилактика невынашивания беременности у женщин с эндокринной патологией. Доклад в рамках XV Российского национального конгресса "Человек и лекарство", 14-18 апреля, Москва 2008 г
10. Bar J., Kupferminc M., Hod M. Hypertensive disorders and diabetic pregnancy // *Textbook of diabetes and pregnancy / Ed. by M. Hod et al.- London, 2003.- P. 460-474.*
11. Diabetes care and research in Europe: the Saint-Vinsent Declaration. *Diabetic medicine* 7:360-364; 1990
12. European Association of Perinatal Medicine. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines /Ed. by M. Hod and M. Capparato. Prague, 2006. P. 1-51.

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ФАКТОРА БЕСПЛОДИЯ

*ГУО «БелМАПО» кафедра акушерства и гинекологии,
г. Минск, Республика Беларусь*

Введение

Перитонеальный фактор бесплодия – это нарушение транспорта гамет, обусловленное спайками в области малого таза. В отечественной литературе определение понятия «перитонеального бесплодия» впервые появилось в работах М.Н. Побединского в 1949 году. Он предположил существование причинно-следственной связи между спаечным процессом в малом тазе и бесплодием у женщин. В последующем было показано, что в структуре женского бесплодия перитонеальные причины могут занимать от 9 до 65% [2, 4]. Большой разброс данных о встречаемости этого фактора, вероятно, связан с отсутствием надежных методов его диагностики. Заключение о перитонеальных причинах бесплодия чаще всего основываются на данных полученных во время операции, либо косвенных свидетельствах, полученных при выполнении гистеросальпингографии.

Дооперационная диагностика спаечного процесса в малом тазе как причины женского бесплодия до сих пор остается трудно решаемой задачей [1, 5]. Он может быть выявлен с помощью гистеросальпингографии. Но так как этот метод предназначен для выявления особенностей маточной полости и просвета маточных труб, то заключение о наличии или отсутствии спаечного процесса является только побочным продуктом исследования, а поэтому не всегда подтверждаемым во время операции. Кроме того выполнение методики связано с радиационной нагрузкой на репродуктивные органы женщины. Лапароскопическое или лапаротомическое обнаружение спаек – это уже операционная, то есть запоздалая диагностика. Как самостоятельное применение этих методов сопряжено с риском операционных, послеоперационных и анестезиологических осложнений, а поэтому возможно только в исключительных случаях. В тоже время возможности современных ультразвуковых технологий, по нашему мнению, для диагностики спаечного процесса в малом тазе не исчерпаны [2, 3].

В 1981 году R. Nanini впервые опубликовал результаты ультразвукового исследования полости матки и проходимости маточных труб, с использованием жидкости введенной в просветы указанных образований. В Советском Союзе первые исследования в этой области выполнены А.М. Папиташвили. Но ультразвуковое исследование для выявления спаек в малом тазе как причины бесплодия не проводилось.

Действительно, традиционное обследование органов малого таза при помощи ультразвука не позволяет увидеть там спайки, поскольку они тесно соприкасаются с органами и стенками таза. Для преодоления этого препятствия мы разработали методику, которую назвали эхопельвиоскопией.

Эхопельвиоскопия предназначена для выявления спаек и отличается от традиционного ультразвукового исследования органов малого таза тем, что проводится в условиях пространственного разобщения органов малого таза и спаек и заполнения межспаечных карманов акустической прозрачной средой. Целью нашей работы явилась оценка эффективности эхопельвиоскопии в диагностике перитонеального фактора бесплодия.

Материалы и методы исследования

За период с 2004 по 2008 год в родильном доме Минской области с помощью эхоскопии по разработанной методике было обследовано 107 пациенток с бесплодием в анамнезе. Возраст больных варьировал от 24 до 35 лет и составил в среднем $28 \pm 3,9$ лет. Длительность бесплодия на момент проведения исследования колебалась в диапазоне от 2 до 8 лет ($4 \pm 1,8$ лет). Пациенток с первичным бесплодием в анамнезе было 43 (40,2%), а пациенток с вторичным - 64 (59,8%). В процессе проведения дифференциального диагноза различных форм бесплодия и непосредственной подготовки к выполнению внутриматочного вмешательства для исключения воспалительных процессов в организме женщины все пациентки были соответствующим образом обследованы, а при необходимости и пролечены. У всех женщин исследованы мазки из цервикального канала, шейки матки и влагалища на флору и степень чистоты влагалища, выполнены общие анализы мочи и крови.

Исследование брюшины малого таза проводили в позднюю пролиферативную фазу, то есть на 8-13 день менструального цикла. Выбор времени проведения процедуры связан с минимизацией риска беременности и минимальной болевой реакцией раздражения брюшины жидкостью попавшей в брюшную полость. Обследование женщин выполнялось аппаратами Voluson 730 (Австрия), Simens G60 (Германия).

Методика эхопельвиоскопии включала четыре этапа. На первом оценивалась ультразвуковая анатомия малого таза с помощью трансабдоминального и трансвагинального доступа. Второй этап состоял в заполнении малого таза акустической прозрачной средой, в качестве которой использовали стерильный физиологический раствор. Его вводили с соблюдением правил асептики и антисептики после обнажения шейки матки зеркалами через аспирационную гинекологическую трубку, которую проводили в маточную полость через цервикальный канал. При этом шейку матки пулевыми щипцами не фиксировали, поскольку методика исследования не требует смещения матки или изменения шеечно-маточного

угла. Для нерожавших пациенток применяли аспирационную гинекологическую трубку диаметром 4,5 мм, для рожавших 6,0 мм. Раствор вводили медленно с помощью шприца в объеме 80-100 мл. После этого зеркала, трубку извлекали. Третий этап методики – заполнение введенным раствором межспаечных пространств, карманов и пространственное разобщение органов брюшной полости, находящихся в малом тазу. Для этого пациентке предлагалось встать и на протяжении 3-5 минут сделать 10-15 подъемов на носках и/или имитировать прыжки на месте. После этого выполнялась сама эхопельвиоскопия (четвертый этап). Пациентки вновь занимали горизонтальное положение, в котором повторно выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза, но уже на фоне акустической прозрачной среды при заполненных раствором межспаечных карманов и окруженных жидкостью органов.

Спайки диагностировали при выявлении линейных эхогенных или гиперэхогенных структур, не принадлежащих нормальному строению малого таза, отсутствию в них кровотока по данным доплерографического цветового картирования. К дополнительным ультразвуковым признакам спаечного процесса относили колебания обнаруженных структур при давлении датчика в их проекции или при поворотах туловища.

Визуальную проверку реальности существования спаек в малом тазу, выявленных с помощью эхопельвиоскопии осуществлялся в ходе плановых лечебно-диагностических лапароскопий, выполняемых в рамках ранее намеченной программы лечения бесплодия. Оперативное вмешательство выполнялось с помощью аппаратуры и инструментов фирмы «Storz», «Wolf», «Аxioma», «MGB».

Результаты и обсуждение

Пациентки были разделены на две группы. В первую группу вошли те, у которых при использовании описанной ультразвуковой методики выявлены спайки. Их было 61, что составило 57% от всех включенных в исследование. Во вторую группу вошли остальные, то есть 46 (43%). При лапароскопическом контроле было установлено, что в первой группе спаечный процесс в малом тазу наблюдался у 56 женщин, что составило 91,8%, во второй - у 2 женщин, то есть у 4,3% от тех, у которых с помощью эхопельвиоскопии не были выявлены спайки.

При проведении исследования у 19 женщин (17,8%) была слабая или умеренная болевая реакция. Но выраженных болевых ощущений не отмечено. Других негативных явлений при использовании данного способа у 107 (100%) пациенток не встретилось.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о высокой информативной ценности эхопельвиоскопии как метода диагностики спаечного процесса в малом тазу ещё до операции. Диагностическая чувствительность предложенного способа составила 91,8%, специфичность - 95,6%, а диагностическая эффективность - 93,5%.

Эхопельвиоскопия позволяет избежать отрицательных моментов, присущих оперативным и рентгенологическим методам диагностики перитонеального фактора бесплодия.

К несомненным достоинствам эхопельвиоскопии следует отнести её безопасность, доступность, дешевизну. Данный метод можно выполнять неоднократно в течение одного года, как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Заключение

1. Эхопельвиоскопия позволяет выполнить диагностику перитонеального фактора бесплодия у женщин с нарушением фертильности в дооперационном периоде при сохранении высокой диагностической эффективности.

2. Предложенный метод диагностики позволяет сократить время для обоснованного принятия решения о сроках и объеме хирургического лечения при бесплодии.

Список используемых источников

1. Мгалоблишвили, И.Б. Соногистеросальпингоскопия: безвредность и информативность (обзор литературы) / И.Б. Мгалоблишвили, М.Б. Гваладзе, М.Г. Татишвили // Проблемы репродукции. – 2000. - №3. – С. 36-41.

2. Медведев, М.В. Эхогистеросальпингоскопия / М.В. Медведев, В.Л. Хохолин, И.А. Озерская // Ультразвуковая диагностика. – 1996. - №2. – С. 6-13.

3. Озерская, И.А. Возможности эхогистеросальпингоскопии в диагностике трубно-маточного и перитонеального факторов бесплодия. Часть I. Описание метода / И.А. Озерская, М.А. Белоусова, И.Г. Быстрова // Проблемы репродукции. – 2004. - №5. – С. 66-73.

4. Озерская, И.А. Возможности эхогистеросальпингоскопии в диагностике трубно-маточного и перитонеального факторов бесплодия. Часть II. Диагностика внутриматочной патологии, непроходимости маточных труб и спаечного процесса малого таза / И.А. Озерская, М.А. Белоусова, И.Г. Быстрова // Проблемы репродукции. – 2004. - №6. – С. 70-75.

5. Озерская, И.А. Возможности эхогистеросальпингоскопии в диагностике трубно-маточного и перитонеального факторов бесплодия. Часть III. Ошибки и осложнения при проведении эхогистеросальпингоскопии / И.А. Озерская, М.А. Белоусова, И.Г. Быстрова // Проблемы репродукции. – 2005. - №1. – С. 56-59.

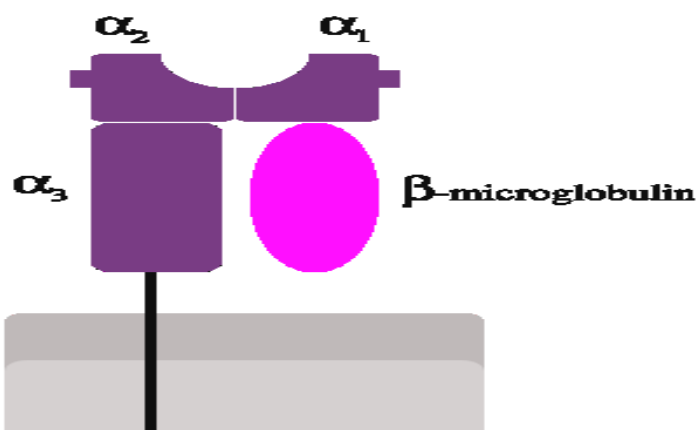
Концентрационный уровень β_2 -микроглобулина в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови у новорожденных от матерей, инфицированных *T. vaginalis*.

*ГУО «БелМАПО» кафедра акушерства и гинекологии,
г.Минск, Республика Беларусь*

Введение

В последние годы в акушерской практике уделяется большое внимание изучению клинической и диагностической значимости определения β_2 –микроглобулина (β_2 – МГ) в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови при различных патологических состояниях материнского организма. Согласно проведенных исследований установлено, что уровень β_2 – МГ в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови может использоваться как прогностический критерий осложненного течения раннего неонатального периода, но полученные данные основаны на единичных исследованиях, которые были проведены без дифференцированного подхода в отношении тех или иных осложнений гестационного периода, в результате чего невозможно установить какая именно патология матери способствовала возникновению осложнений у новорожденного [4].

β_2 – МГ – это низкомолекулярный белок, состоящий из 100 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 11 800 Д, присутствующий на поверхности ядросодержащих клеток в качестве легкой цепи антигена главного комплекса гистосовместимости – HLA (Рис.1). Концентрация бета – 2 микроглобулина в крови контролируется двумя процессами: скоростью синтеза и скоростью выведения. При нормальном метаболизме клеток в различные жидкости организма за сутки поступает около 150 мкг β_2 – МГ. Синтезируется β_2 – МГ эпителиальными, мезенхимальными и лимфатическими клетками. Однако наибольшей способностью синтеза обладают лимфоциты. В случае активации иммунокомпетентных клеток его уровень в сыворотке крови повышается, так как β_2 – МГ принимает активное участие в развитии иммунных реакций. У здоровых взрослых уровень бета – 2 микроглобулина в крови колеблется от 0,6 до 3,0 мг/л. Половых различий в концентрации белка не выявлено, однако обнаружено повышение его содержания у новорожденных и людей преклонного возраста. При рождении уровень β_2 – МГ в сыворотке крови составляет 3,0-3,5 мг/л. У недоношенных детей он зависит от степени недоношенности и значительно увеличивается у глубоконедоношенных [4]. Учитывая, что синтез белка в первую очередь связан с пролиферативной активностью клеток лимфоидного ряда, некоторыми исследователями ведется разработка критериев диагностики СПИДа с участием β_2 – МГ [4].



α_1 , α_2 , α_3 - альфа цепи комплекса гистосовместимости;
 β - microglobulin – бета-2 микроглобулин

Рисунок 1 - Схематическое представление HLA I типа.

Основным органом выведения β_2 – МГ являются почки. Белок полностью фильтруется через основную мембрану гломерул и реабсорбируется клетками проксимальных канальцев, где затем в лизосомах разрушается до уровня аминокислот. Реабсорбционная способность канальцев составляет 99,9%, в результате чего, лишь 0,1% от общей концентрации белка присутствует в моче. Следует отметить, что экскреция β_2 – МГ не зависит от диуреза. К повышению его уровня в моче приводит только нарушение канальцевой резорбции и катаболизма [4]. Так, при поражении гломерул, повышается фильтрация и экскреция с мочой крупномолекулярных белков, таких как альбумин; экскреция низкомолекулярных, в частности β_2 – МГ, не меняется. Но поражения канальцев почек тесно связаны с существенным повышением концентрации β_2 – МГ в моче в результате снижения его канальцевой реабсорбции.

Развитие почек у эмбриона человека начинается на 4-5 неделе онтогенеза, и к концу I триместра беременности нефроны обладают некоторой способностью экскреции мочи путем гломерулярной фильтрации, хотя сами почки остаются функционально незрелыми на протяжении всего периода внутриутробной жизни. К 20 неделям беременности почки плода являются единственным источником амниотической жидкости. Состав околоплодных вод в III триместре беременности в значительной мере определяется составом мочи, выделяемой плодом. В зависимости от степени зрелости почечных канальцев и состояния здоровья плода меняется биохимический состав околоплодных вод.

При физиологическом течении беременности концентрация β_2 – МГ в околоплодных водах постепенно увеличивается и в срок 26 недель составляет 7,2-11,6 мг/л. В дальнейшем, по мере созревания почечной ткани, уровень β_2 – МГ в околоплодных водах снижается и к моменту рождения составляет 2,4 – 3,5 мг/л.

Доказано, что плодные оболочки и плацента непроницаемы для β_2 – МГ, поэтому в околоплодных водах он имеет только эмбриональное

происхождение, в связи с чем определение уровня β_2 – МГ может использоваться для ранней диагностики степени повреждения органов, участвующих в синтезе и выведении.

Полученные результаты проведенных исследований дают основание полагать, что изменение содержания β_2 – МГ в околоплодных водах и сыворотке пуповинной крови в сторону повышения показателей у недоношенных могут быть связаны с функциональным состоянием плода, когда только к моменту рождения возможна полноценная экскреторная функция. Сниженные концентрации β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови и амниотической жидкости могут быть обусловлены внутриутробной инфекцией, всегда протекающей на фоне иммунодефицита как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета [1].

В последние годы особое внимание учёных привлекает трихомонадная инфекция. Трихомоноз является одним из наиболее распространённых заболеваний, передающихся преимущественно половым путём, которое по распространённости занимает первое место в мире. По данным ВОЗ, трихомонозом ежегодно заболевают около 200 млн человек [2]. Уже доказана роль трихомонадной инфекции в возникновении преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, а также рождении детей с низкой массой тела [5]. Анализ передачи трихомонадной инфекции плоду и новорождённому показал возможность анте - и интранатального заражения. Необходимо отметить, что такой путь родоразрешения, как кесарево сечение не предохраняет новорожденного от заражения материнскими инфекциями, при этом трихомонадная инфекция является наиболее контагиозной [3]. Кроме того, в результате внутриутробного инфицирования *T. vaginalis* у новорождённых может развиваться неонатальный сепсис, врождённые пневмонии и другие поражения респираторного тракта новорожденных [5]. Доказанным является тот факт, что при трихомонадном поражении констатирована неполноценность иммунной реакции организма [1].

Цель данного исследования – исследовать концентрационный уровень β_2 -микроглобулина в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови у новорожденных от матерей, инфицированных *T. vaginalis*, и оценить возможность использования этого показателя в прогнозе развития осложнений раннего неонатального периода.

Материалы и методы исследования

Нами была определена концентрация бета-2 микроглобулина в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови у 60 новорожденных, 30 из которых составили основную группу I $a_{мгл}$ (от матерей, больных трихомонозом), и оставшиеся 30 – контрольная группа I $b_{мгл}$ (от матерей, не инфицированных *T. vaginalis*). С целью выявления возбудителей урогенитальных инфекций у матерей исследуемых новорожденных применялась полимеразная цепная реакция, проводимая на

базе ЦНИЛ БелМАПО. Материалом для исследования явились соскобы эпителиальных клеток из уретры, цервикального канала, внутренней поверхности малых половых губ, преддверия влагалища и вульвы. Изучалось наличие следующих возбудителей – *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*. Образцы амниотической жидкости получали путем амниотомии или при спонтанном отхождении околоплодных вод в первом периоде родов, а также путем амниотомии во время кесарева сечения. Кровь из пуповины собирали сразу после рождения ребенка.

Определение уровня β_2 – МГ в исследуемых жидкостях пуповинной проводилось при помощи радиоиммунного анализа на базе ЦНИЛ БелМАПО.

Весь полученный клинический материал был подвергнут статистической обработке, проводившейся на основе принципов и методик, используемых при составлении статистических программ: STATISTICA 6.0 и, частично, SPSS 16.0 (SPSS Inc.). Средние значения, с учетом того, что их распределение не подчинялось нормальному закону, соответствовали медиане (Me) и 25/75 квартилю (LQ/UQ). Для решения задачи сравнения двух независимых групп по количественному параметру применялся критерий Манна-Уитни, для определения меры связи количественного и порядкового параметров использовался анализ γ -корреляции. Мера взаимосвязи параметров считалась сильной при коэффициенте отрицательной корреляции от -1 до -0,7; значительной при коэффициенте корреляции от -0,7 до -0,5; средней при коэффициенте корреляции от -0,5 до -0,3; и слабой при коэффициенте корреляции от -0,3 до 0. Для формирования математических моделей прогноза патологии раннего неонатального периода по концентрации β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови и амниотической жидкости, а также их соотношения, у новорожденных от матерей, инфицированных трихомонадами, использовалась бинарная логистическая регрессия с последующим анализом по кривой операционной характеристики (ROC-анализ). Информационную значимость моделей оценивали по величине коэффициента детерминации, показывающего степень влияния входящих в модель признаков на дисперсию выходного параметра и коэффициента множественной корреляции, который показывает силу и направленность связи выходного параметра со всеми входящими в модель признаками.

Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Измерение уровня β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови и околоплодных водах у 30 новорожденных группы I $a_{мгл}$ показало, что Me в сыворотке составила 1,98 мг/л (1,68/2,35 мг/л); в околоплодных водах – Me равна 0,47 мг/л (0,02/0,88 мг/л).

Измерение уровня β_2 – МГ у 30 новорожденных группы I $b_{мгЛ}$ показало, что Ме составила в сыворотке пуповинной крови 3,17 мг/л (2,68/3,82 мг/л), в околоплодных водах – 1,41 (1,24/1,61 мг/л).

Для проверки гипотезы о достоверном различии полученных результатов по уровню содержания β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови и амниотической жидкости был использован непараметрический критерий Манна-Уитни, с учетом сравнения медиан двух распределений, не являющихся нормальным. Полученные значения ($U = 78, Z = - 5,49, p = 0,001$) свидетельствуют о достоверно значимой разнице по уровню β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови ($p < 0,05$) между исследуемыми подгруппами. Достоверно значимая ($p < 0,05$) разница обнаружена также и при сравнении исследуемых подгрупп по содержанию β_2 – МГ в околоплодных водах ($U = 59, Z = - 5,52, p = 0,001$). Полученные значения в результате проведенного исследования в группе I $b_{мгЛ}$ соответствуют принятым референсным интервалам нормы β_2 – МГ для сыворотки пуповинной крови (3,0-3,5 мг/л). Графическое изображение полученных результатов представлено на рисунках 2 и 3 соответственно.

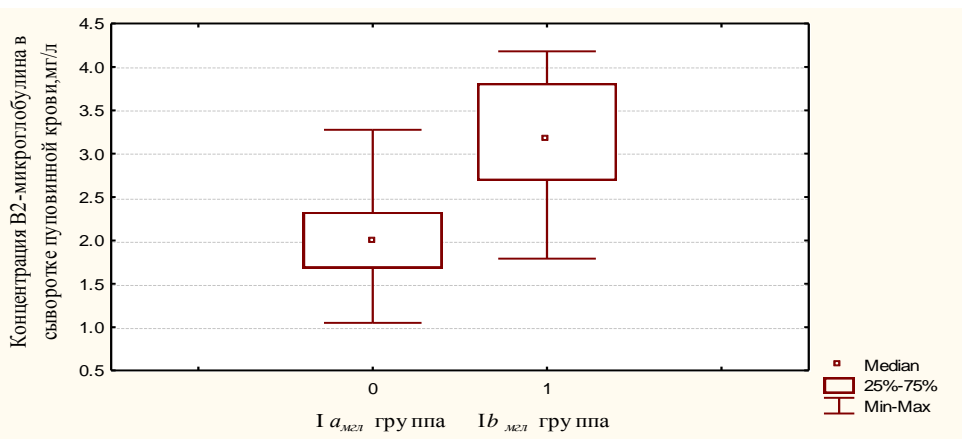


Рисунок 2 - Графическое изображение содержания β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови исследуемых групп

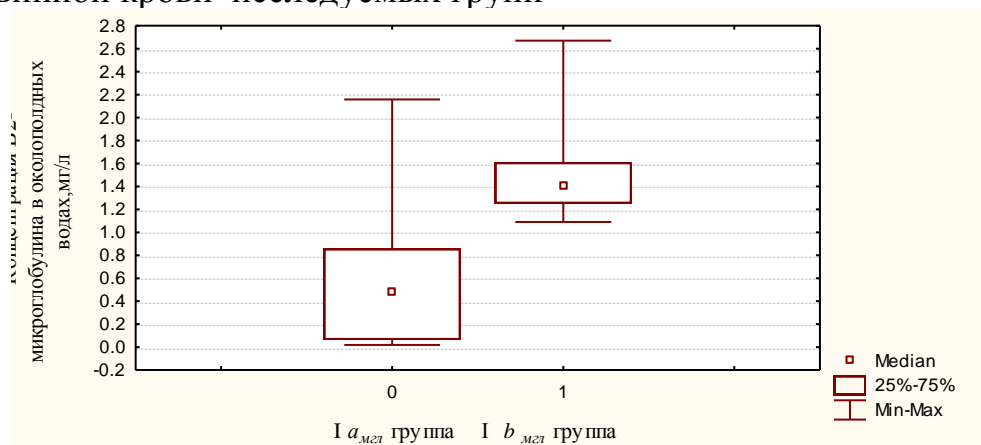


Рисунок 3 - Графическое изображение содержания β_2 – МГ в околоплодных водах исследуемых групп

В группе I $a_{мгл}$ в 19 (63,3%) случаях наблюдались преждевременные роды (срок в подгруппе составил 239 ± 31 день). В группе I $b_{мгл}$ все роды были срочными (срок родов составил 276 ± 7 дней).

Для более детального анализа полученных данных были посчитаны отдельно средние значения уровня β_2 – МГ. Измерение уровня β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови у 11 новорожденных (количество срочных родов 11 (36,6%)) группы I $a_{мгл}$ показало, что Ме составила 2,30 (1,67/2,75) мг/л, а у 19 (63,3%) новорожденных, родившихся преждевременно – 1,85 (1,67/2,01) мг/л, что достоверно ниже (согласно критерия Манна Уитни $U = 53$, $z = 2,41$, $p = 0,16$), в сравнении со своевременно родившимися новорожденными.

Измерение уровня β_2 – МГ в амниотической жидкости от 11 срочных родов (36,6%) показало, что Ме составила 0,57 (0,90/1,12) мг/л, в 19 (63,3%) случаях преждевременных родов – 0,46 (0,02/0,78) мг/л. Между полученными значениями отсутствуют достоверно значимые различия (согласно критерия Манна Уитни $U = 86,5$, $z = 1,01$, $p = 0,31$), что свидетельствует об отсутствии нормальной тенденции к повышению уровня β_2 – МГ в амниотической жидкости у недоношенных детей, которая в норме обусловлена незрелостью почечных канальцев в результате чего снижается экскреция β_2 – МГ и повышается его содержание в околоплодных водах, прямопорционально зависящее от срока недоношенности.

Срок преждевременных родов в I $a_{мгл}$ группе составил 222 ± 22 дня. В связи с тем, что концентрация β_2 – МГ в сыворотке зависит от процессов его синтеза и выведения [4], пониженные концентрационные уровни β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови у недоношенных детей I $a_{мгл}$ группы могут быть объяснимы сниженной синтетической активностью лимфоцитов, являющейся проявлением иммунодефицитного состояния, возникшего на фоне воздействия *T. vaginalis* [4].

Клиническая оценка течения раннего неонатального периода у новорожденных детей, принадлежащих к I $a_{мгл}$ группе, показала, что оценку по шкале Апгар 8/9 баллов имели 9 (30,%) новорожденных. Оценку по шкале Апгар 8/8 баллов имели 6 (20,0%) детей. В состоянии асфиксии различной степени тяжести родилось 15 (50,0%) детей из группы I $a_{мгл}$. Из них асфиксия легкой степени встречалась у 6 (20,0%), средней степени – у 7 (23,3%), тяжелой – у 2 (6,6%). Среди осложнений раннего неонатального периода у новорожденных I $a_{мгл}$ группы были отмечены: нарушения церебрального статуса новорожденного у 17 (56,6%) новорожденных, синдром дыхательных расстройств – у 14 (46,6%), морфофункциональная незрелость – у 14 (46,6%) новорожденных.

Для оценки возможности прогнозирования осложнений раннего неонатального периода у новорожденных от инфицированных трихомонадами матерей по концентрации β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови и околоплодных водах была проведена бинарная логистическая регрессия с последующим использованием кривой операционной характеристики (ROC кривая). В качестве зависимой переменной выступало

наличие либо отсутствие патологического течения раннего неонатального периода (0 либо 1), в качестве независимо переменной – концентрация β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови и отношение концентрации β_2 – МГ в околоплодных водах к концентрации β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови. Полученные результаты оценивались по данным чувствительности, специфичности, ценности положительного и отрицательного прогноза. Чувствительность показателя составила 91,3 %, специфичность – 42,9 %. Ценность положительного прогноза 84,0 %, ценность отрицательного прогноза – 60,0 %.

Информативность предложенной модели достаточно высокая, она позволяет предсказать от 84,0 до 91,3 % случаев развития осложнений раннего неонатального периода.

Уровень β_2 – МГ в сыворотке пуповинной крови и околоплодных водах у 7(23,3%) новорожденных I $a_{мгл}$ группы без патологии раннего неонатального периода в 80,0% случаев был выше 1,02 мг/л и 2,2 мг/л в околоплодных водах и сыворотке пуповинной крови соответственно, его Me составила 1,02 (0,95/2,2) и 2,20 (2,11/2,83) мг/л. У 23 (76,7%) новорожденных I $a_{мгл}$ группы с патологией раннего неонатального периода уровень β_2 – МГ был достоверно ($p < 0,05$) ниже и только в 20,0 % этот показатель был выше 1,02 мг/л в околоплодных водах и 2,2 мг/л в сыворотке пуповинной крови.

Для более детального изучения коррелятивных взаимосвязей полученных концентраций β_2 – МГ в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови с патологией раннего неонатального периода был проведен анализ гамма корреляции. В результате чего получены коэффициенты отрицательной корреляции средней силы между концентрацией β_2 – МГ в амниотической жидкости и нарушениями церебрального статуса новорожденных, концентрацией β_2 – МГ в околоплодных водах и синдромом дыхательных расстройств.

Медиана β_2 – МГ в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови у 14 (46,6%) новорожденных группы I $a_{мгл}$ с синдромом дыхательных расстройств составила 0,24 (0,02/0,57) и 1,82 (1,66/1,98) мг/л соответственно, а концентрация у 16 (53,4%) новорожденных этой же группы, но без синдрома дыхательных расстройств - 0,51 (0,17/0,91) и 2,21 (1,86/2,53) мг/л соответственно. Между полученными значениями в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови у новорожденных с синдромом дыхательных расстройств и без него и новорожденных группы I $b_{мгл}$, согласно критерия Манна-Уитни, выявлена достоверная разница ($p = 0,001$, $U = 92,0$, $z = 4,02$ по содержанию в околоплодных водах и $p = 0,01$, $U = 72,0$, $z = 4,36$ по содержанию в сыворотке).

Медиана β_2 – МГ в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови у 17 (56,6%) новорожденных группы I $a_{мгл}$ с нарушениями церебрального статуса составила 0,18 (0,29/0,48) и 1,98 (1,71/2,11) мг/л соответственно, а концентрация у 13 (43,4%) новорожденных этой же группы, но без нарушений церебрального статуса – 0,86 (0,56/1,2) и 2,02 (1,67/2,46) мг/л соответственно. Между полученными значениями у

новорожденных с нарушениями церебрального статуса и без них и новорожденных группы I $b_{мг/л}$ согласно критерия Манна-Уитни выявлена достоверная разница ($p = 0,001$, $U = 59,0$, $z = 5,02$ по содержанию в околоплодных водах и $p = 0,001$, $U = 125,0$, $z = 3,94$ по содержанию в сыворотке).

Таким образом, подтверждена корреляционная зависимость между уровнем β_2 -МГ в околоплодных водах и сыворотке пуповинной крови и наличием синдрома дыхательных расстройств и нарушений церебрального статуса в раннем неонатальном периоде у новорожденных от матерей с трихомонадной инфекцией.

Заключение

1. Определение концентрационных значений β_2 – микроглобулина в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови может использоваться для прогнозирования патологического течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей, инфицированных *T. vaginalis*. Значение положительного прогностического прогноза составляет 84,0 % .

2. Установлено, что концентрация β_2 – микроглобулина в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови ниже 1,02 мг/л и 2,2 мг/л соответственно является маркером развития осложнений раннего неонатального периода у новорожденного от матери с трихомонадной инфекцией.

3. Трихомонадная инфекция матери вызывает снижение функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови у плода, о чем свидетельствует достоверно значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации β_2 – микроглобулина в амниотической жидкости и сыворотке пуповинной крови у новорожденных от матерей с трихомонадной инфекцией, в сравнении с со значениями у новорожденных от матерей без трихомонадной инфекции.

Список используемых источников

1. Александровский, А.В. Иммунологические сдвиги у больных новорожденных вирусно-бактериальными инфекциями и микробиологический мониторинг / А.В. Александровский, Н.И. Кудашов // Охрана здоровья матери и ребенка 2003: материалы 5-го Рос. науч. форума, Москва, ЦДХ, 20-23 мая, 2003 г. – С. 16–17.
2. Боуден, Ф. Дж. Эпидемиология трихомоноза: параметры и анализ модели лечебных вмешательств / Ф. Дж. Боуден, Дж. П. Гарнет // ИППП – 2001. – № 6. – С. 5–13.
3. Кулага, О.К. Роль скрининговых обследований беременных в профилактике инфицирования плода и новорождённого / О.К. Кулага, С.И. Михалевич // Актуальные вопросы дерматологии, венерологии и дерматокосметологии: материалы V съезда дерматологов и венерологов Респ. Беларусь. – Минск, 2006. – С. 215–219.
4. Прогностическое значение определения B_2 – микроглобулина в акушерской практике / Е.В. Екимова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 76–79.

5. Carter, J.E. Neonatal respiratory tract involvement by *Trichomonas vaginalis*: a case report and review of the literature / J.E. Carter, K.C. Whithaus // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 78, № 1. – P. 17–19.

Харкевич О.Н., Коршикова Р.Л., Ващилина Т.П.

ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМ ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ, В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

В настоящее время с увеличением использования вспомогательных репродуктивных технологий для преодоления бесплодия возрастает процент осложнений, одним из которых является синдром гиперстимуляции яичников.

Синдром гиперстимуляции яичников – это ятрогенное осложнение, возникающее в результате медикаментозного вмешательства в естественный процесс моноовуляции, в основе которого лежит нефизиологический ответ яичников на экзогенное введение препаратов – индукторов овуляции. [1, 2]

В основе этиопатопфизиологии - «синдром избыточной сосудистой проницаемости». В результате активации ренин-ангиотензиновой системы при участии цитокинов (ИЛ - 1, 2, 6, 8, TNF и васкулярного эндотелиального фактора роста), интенсивного яичникового ангиогенеза с высокой проницаемостью сосудов происходит массивный выход плазмы в третье пространство. Увеличение эндогенных эстрогенов, которые продуцируются большим количеством растущих фолликулов, усиливает проницаемость капилляров в яичниках и матке. Эстрогены стимулируют синтез простагландинов F, также повышающих проницаемость капилляров. Это приводит к гиповолемии, гемоконцентрации, потере белка, формированию полисерозитов, нарушению почечной перфузии вплоть до развития ОПН, РДСВ и ТЭО.[5] Основными проявлениями синдрома гиперстимуляции яичников являются значительное увеличение размеров яичников с возможным разрывом кист, накопление в брюшной полости и, реже, других полостях тела специфической жидкости, и, в тяжелых случаях, угроза развития или возникновение тромбоза магистральных сосудов. [3, 4].

Согласно данным научной литературы [2, 4], и собственных наблюдений к факторам риска развития СГЯ относятся: молодой возраст (< 35 лет), низкий индекс массы тела – астенический тип телосложения, синдром поликистозных яичников, наличие аллергических реакций, высокая активность эстрадиола в сыворотке крови, наличие предыдущего эпизода

СГЯ, увеличенное количество развивающихся фолликулов, введение высоких или повторенных доз экзогенного хорионического гонадотропина, протокол стимуляции суперовуляции с агонистами Гн-РГ, беременность.

На фоне синдрома гиперстимуляции яичников происходят нарушения в системе гомеостаза, которые и на сегодняшний день недостаточно изучены.

Целью нашего исследования являлось выявление особенностей в состоянии гомеостаза у женщин с СГЯ в зависимости от степени тяжести.

Материалы и методы исследования

В результате проведенной работы обследована 31 женщина, у которой в программе экстракорпорального оплодотворения, развился синдром гиперстимуляции яичников. Все женщины проходили обследование и лечение в РНПЦ «Мать и дитя». Возраст обследованных женщин составил от 24 до 38 лет, в среднем – $30,07 \pm 0,5$ года. По причинам бесплодия пациентки распределились следующим образом: трубно – перитонеальный фактор – у 17 женщин (54,8%), эндокринный фактор (СПКЯ, эндометриоз) – у 14 женщин (45,2%). Продолжительность заболевания бесплодием составляла от 2 до 18 лет, в среднем – $7,78 \pm 3$ года.

Первая попытка ЭКО и ПЭ - 29 случаев (93,5%), вторая и более попытки в 3 случаях (6,5 %). (13%). У 66,6 % женщин синдром гиперстимуляции яичников развился после применения коротких протоколов стимуляции суперовуляции. У 28 женщин, беременность была диагностирована на 10 - 14 день после произведенной подсадки эмбрионов, с помощью определения уровня ХГ и УЗ-исследования органов малого таза, у трех женщин наступила менструация. Многоплодные беременности зарегистрированы в 4 случаях

Оценка степени тяжести синдрома гиперстимуляции яичников проводилась на основе клинического и лабораторно-инструментального обследования (УЗ-диагностика, биохимический анализ крови, коагулограмма + д-димеры, общий анализ крови, оценка суточного диуреза, контроль веса, термометрии, профиля АД).

По степени тяжести синдрома гиперстимуляции яичников обследованные больные распределились следующим образом:

- легкой степени у 16 женщин 51,6 %;
- средняя степень тяжести диагностирована у 9 женщин 29 %;
- тяжелая, требующая лечения в ОИТР, - в 4 случаях (13%).

Результаты исследования коагулограммы у пациенток с СГЯ и без развития данной патологии представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты исследования коагулограммы у пациенток, имеющих и не имеющих СГЯ ($M \pm m$)

Показатели коагулограммы	Группы беременных женщин	
	с СГЯ (n=31)	без СГЯ (n=15)
ПТВ, (сек.)	14,5 ± 0,39*	14,5 ± 0,64*
МНО	1,1 ± 0,02*	1,05 ± 0,03*
Фибриноген, (г/л)	5,0 ± 0,17*	4,00 ± 0,18*
АПТК, (%)	109,7 ± 8,93*	84,9 ± 9,46*
АПТВ, (сек.)	26,8 ± 0,51*	26,7 ± 1,05*
Тромбиновое время, (сек.)	14,3 ± 0,31*	12,7 ± 0,413216*

Примечание* достоверность различий обследованных групп $p < 0,001$

Изменения показателей коагулограммы отмечались в группе женщин с клинической манифестацией СГЯ. Исследуя изменения в коагулограмме, в зависимости от степени тяжести синдрома, отмечена тенденция к достоверному повышению показателей свертывания крови. У всех женщин с СГЯ наблюдалось повышение Д-димеров по сравнению с нормативными данными $652,3 \pm 69,9^*$. Чем тяжелее степень синдрома гиперстимуляции яичников тем более выражены признаки гиперкоагуляции.

На основании анализа данных общего и биохимического анализа крови нами изучено состояние гомеостаза у женщин при средней и тяжелой степенях СГЯ. Результаты исследований биохимического анализа крови и общего анализа крови у пациенток с СГЯ, в зависимости от степени тяжести СГЯ представлены в таблице 2, 3.

Таблица 2 - результаты исследования биохимического анализа крови у пациенток, с СГЯ, по степеням тяжести ($M \pm m$):

Показатели БАК	Группы беременных женщин с СГЯ	
	Легкая Степень СГЯ (n=18)	Средняя и тяжелая степень СГЯ (n=13)
Общий белок	68,9 ± 1,09*	65,0 ± 0,94*
АСТ	34,8 ± 3,99*	46,3 ± 4,34*
АЛТ	38,0 ± 5,00*	60,3 ± 6,9*
ЛДГ	311,5 ± 15,2*	331,2 ± 25,7*
Глюкоза	4,7 ± 0,17*	4,9 ± 0,18*
Общ билирубин	14,0 ± 1,39*	12,7 ± 1,2*
Мочевина	4,0 ± 0,20*	4,6 ± 0,34*
К	4,5 ± 0,05*	4,5 ± 0,05*
Na	142,0 ± 0,56*	140,2 ± 0,3*
Mg	0,7 ± 0,03*	0,7 ± 0,02*
Ca	1,0 ± 0,02*	1,0 ± 0,02*

Примечание* достоверность различий обследованных групп $p < 0,001$

Таблица 3 - результаты исследования общего анализа крови у пациенток, пациенток, с СГЯ, по степеням тяжести ($M \pm m$):

Показатели ОАК	Группы беременных женщин с СГЯ	
	Легкая Степень СГЯ (n=18)	Средняя и тяжелая степень СГЯ (n=13)
Эритроциты	4,4±0,07*	4,54±0,06*
Гемоглобин	121±3,0*	135,3±1,88*
гематокрит	37,6±0,6*	39,15±0,55*
Тромбоцит	271±9,3*	294,5±11,31*
Лейкоциты	12,5±1,04*	1,94±0,55*
СОЭ	18,0±1,56*	18,9±1,58*

Примечание* достоверность различий обследованных групп $p < 0,001$.

Результаты наших исследований показали, что наиболее выраженные изменения характерны для средней и тяжелой степени СГЯ. По нашим данным при развитии СГЯ, особенно с нарастанием тяжести процесса происходит достоверное снижение белка, повышение трансаминаз в биохимическом анализе крови, гематокрита, лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов в ОАК – это объясняет развитие тромбоэмболических осложнений, почечной и печеночной недостаточности.

Заключение

Синдром гиперстимуляции яичников средней и тяжелой степени является осложнением экстракорпорального оплодотворения, которое может создать угрозу жизни и здоровью женщины.

На основании проведенных нами исследований выявлена зависимость степени тяжести СГЯ от причины бесплодия, возраста женщин, и схемы стимуляции суперовуляции. Так у 66,6 % женщин синдром гиперстимуляции яичников развился после применения коротких протоколов стимуляции суперовуляции при наличии поликистозных яичников у пациентки либо мультифолликулярного их состояния, средний возраст женщин с СГЯ средней и тяжелой степени составил $30 \pm 0,4$ года, что соответствует данным литературы.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что наиболее выраженные изменения гомеостаза наблюдаются при средней и тяжелой степени СГЯ. Состояние гомеостаза, по данным общего и биохимического анализа крови, доказывает, что наиболее выраженные изменения характерны для средней и тяжелой степени СГЯ. Происходит достоверное снижение белка, повышение трансаминаз в БАК, гематокрита, лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов в ОАК – это объясняет развитие, почечной и печеночной недостаточности.

В коагулограмме, в зависимости от степени тяжести синдрома, отмечена тенденция к достоверному повышению показателей. Чем тяжелее

степень синдрома гиперстимуляции яичников, тем более выражены признаки гиперкоагуляции, что является причиной тромбоэмболических осложнений.

Список используемых источников

1. Navot D et al. (2004) Severe ovarian hyperstimulation syndrome. Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Laboratory and Clinical Perspectives, pp. 805-816.
2. Корнеева И.Е., Иванова А.В., Баркалина Н.В. Синдром гиперстимуляции яичников: профилактика, диагностика, лечение (обзор литературы). Пробл. репрод. 2004; 1: 43-50.
3. Таскина О.А. Современные представления и методы профилактики синдрома гиперстимуляции яичников (обзор литературы). Пробл. репрод. 2007; 5: 42-48.
4. Пересада О.А., Дусь И.Л., Камлюк А.М. Современная концепция невынашивания беременности: этиопатогенез, диагностика, профилактика и лечение, Минск 2005., с. 66-67.
5. Пересада О.А. Репродуктивное здоровье женщин: Руководство для врачей. — М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 680 с.

А.М. Дашко, Г.В. Алещенко, А.И. Ковалева, Е.О. Аснина, И.В. Софонова

ИСХОДЫ РОДОВ У ВОЗРАСТНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ

*УЗ «Брестский областной родильный дом»,
УЗ «Брестская городская больница №1»
г. Брест, Республика Беларусь*

Введение

Вынашивание беременности и родоразрешение у возрастных первородящих отличается более частым развитием различных осложнений: аномалии родовой деятельности, преждевременный разрыв плодных оболочек, травматизм мягких тканей родовых путей роженицы, кровотечения в послеродовом периоде. Учитывая особенности во время родового акта у данной категории женщин, необходимо их относить к группе высокого риска течения беременности и родов уже на этапе женской консультации с проведения полноценной диспансеризации совместно с терапевтом и другими специалистами, с проведением прекоцептивной подготовки в полном объеме. Поэтому в современном акушерстве ведение родов у возрастных первородящих должно быть управляемым процессом, а в некоторых конкретных акушерских ситуациях – программированным с целью снижения акушерской и перинатальной патологии.

Цель: Изучить влияние возраста на исход родов у первородящих.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации на базе УЗ «Брестский областной родильный дом». Изучено 97 историй родов возрастных первородящих в возрасте от 28 лет до 41 года за 2008-2009 годы, роды у которых произошли в УЗ «Брестский областной родильный дом». При этом родилось 99 детей, поскольку у двоих пациенток была двойня. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых методов статистики.

Результаты и обсуждение

При анализе медицинской документации возраст пациенток варьировал в пределах: от 28 до 31 года было 43 (44,3%), от 31 года до 36 лет - 34 (35%), от 36 до 41 года – 20 (20,6%).

При изучении менструальной функции отмечено, что у 53 (55%) женщин менархе с 11 до 14 лет, из них у 12 (23%) месячные были нерегулярными. У остальных 44 (45%) женщин менархе с 15 до 18 лет, из них 14 (32%) пациенток отметили нерегулярность менструального цикла.

Из гинекологических заболеваний у 39 (40%) была эрозия шейки матки, у 74 (76,3%) – воспалительные заболевания в виде сальпингоофоритов, вагинитов, у 26 (27%) отмечено первичное бесплодие.

Наибольшее количество женщин - 49 (50,5%) имели соматические заболевания со стороны органов эндокринной системы, у 22 (23%) наблюдалась патология органов пищеварения. У 24 (25%) пациенток имели место болезни сердечно-сосудистой системы, у 17 (17,5%) наблюдались заболевания органов зрения, у 21 (22%) – патология со стороны мочевыделительной системы. Из всех женщин у 38 (39%) имелась сочетанная экстрагенитальная патология.

У 87 (90%) женщин роды произошли в срок, у 10 (10,3%) пациенток отмечены преждевременные роды.

Из осложнений в родах наиболее часто наблюдались аномалии родовой деятельности (первичная и вторичная слабость) – у 22 (23%) пациенток и преждевременный разрыв плодных оболочек – 15 (15,5%), угрожающая и начавшаяся асфиксия плода – у 8 (8,2%). Нормальная родовая деятельность наблюдалась у 75 (77,3%) рожениц.

У 44 (45,5%) женщин роды произошли через естественные родовые пути. Методом родоразрешения у 53 (55%) пациенток была выбрана операция кесарева сечения. Основными показаниями к оперативному родоразрешению явились: неподготовленность родовых путей, тенденция к перенашиванию беременности, возраст пациентки и отсутствие эффекта от проводимой индукции родов.

Вес родившихся детей составил:

- до 3 кг – 23 (23,2%);
- от 3 кг до 4 кг – 59 (61%);

- от 4 кг и выше – 17 (17,2%).

При рождении состояние новорожденных оценено, в целом, удовлетворительным. Родилось 7 (7%) детей на 1-й минуте жизни с 6-7 баллами по шкале Апгар, с 8 и более баллов – 92 (93%) ребенка. Новорожденных с 5 и ниже баллами не было. Перинатальных потерь среди данной категории женщин не отмечено.

Заключение

Среди возрастных первородящих женщин основную группу составили роженицы в возрасте от 28 до 31 года - 43 (44,3%). Из осложнений в родах наиболее часто наблюдались аномалии родовой деятельности (первичная и вторичная слабость) 23% случаев и преждевременный разрыв плодных оболочек - 15,5%. Методом родоразрешения у 53 (55%) пациенток была выбрана операция кесарево сечение, которая произведена как в плановом, так и в экстренном порядке.

Поскольку у возрастных первородящих чаще отмечаются аномалии родовой деятельности и другие акушерские осложнения, госпитализация для родоразрешения должна проводиться в плановом порядке с целью определения тактики ведения родов и своевременного родоразрешения.

Список используемых источников

1. Э.К. Айламазян «Акушерство», 2002 год, Санкт-Петербург;
2. О.А. Пересада и соавт., «Материалы съезда», 2002 год, г. Гродно;
3. Н.В. Кунц «Влияние возраста женщины на течение беременности и ее исход», г. Гродно, 2005 год, материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Гродненского областного клинического родильного дома «Актуальные вопросы перинатологии»;
4. Е.А. Чернуха «Родовой блок», 1999 год.

Лискович В.А., Кеда Л.Н., Колесникова Т.А., Добрук Е.Е.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНЗАПРОСТА ПРИ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ В ПОЗДНИЕ СРОКИ

Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», г. Гродно, Республика Беларусь

Введение

Социально-экономические и экологические проблемы определяют показания к прерыванию беременности в поздние сроки по социальным и медико-генетическим показаниям. Поэтому существует необходимость

изыскания эффективных, доступных, экономичных, а главное безопасных методов прерывания беременности в поздних сроках, не оказывающих отрицательного влияния на специфические функции женского организма [1, 2].

Цель исследования: изучение эффективности применения энзопроста при операции искусственного прерывания беременности в поздние сроки.

Материалы и методы. Были оценены исходы прерывания беременности в поздние сроки у 48 женщин, которые были разделены на две группы.

Первую группу составили 25 женщин, которым прерывание беременности проводилось методом комбинированного интраамниального введения гипертонического раствора хлорида натрия и энзапроста. Женщинам этой группы с целью подготовки шейки матки, интрацервикально за 24 часа перед индукцией аборта вводились палочки ламинарий.

Контроль - 23 пациентки, которым прерывание беременности осуществлялось без введения энзапроста.

Результаты и обсуждение. Из 25 пациенток первой группы 16 были первородящими (64%) и 9 - повторнородящими (46%).

Возраст пациенток был следующим: 15-17 лет – 2 (8%), 18-35 лет – 20 (80%), 35 лет и более - 3 (12%).

Прерывание беременности проводилось в следующие сроки: в 18-19 недель – 2 (8%) пациентки, в 20-21 неделю – 23 (92%) женщины.

Состояние шейки матки было расценено как «незрелая» у всех женщин.

После проведения подготовки шейки матки путем введения интрацервикально палочек ламинарий положительная динамика, выразившаяся в размягчении шейки матки и расширении цервикального канала, зарегистрирована у 23 (92%) пациенток.

Дальнейшая стимуляция сократительной деятельности матки после интраамниального введения 10%-ного раствора хлорида натрия проводилась введением 5 единиц окситоцина.

У 24 пациенток (96%) на фоне введения окситоцина развилась сократительная деятельность. У 1 (4%) пациентки из возрастной категории 15-17 лет в виду отсутствия сократительной деятельности матки дальнейшая индукция проводилась внутривенным введением простаина Е2 в дозе 0,75 мг.

У 24 женщин (96%) выкидыш произошел в первые сутки (через 16–24 часа), у 1 пациентки (4%) - через 26 часов после стимуляции сократительной деятельности матки. Осложнений в данной группе не было.

Среди женщин контрольной группы 14 были первородящими (60%), 9 - повторнородящих (40%).

Возраст пациенток был следующим: 18-35 лет – 20 (87%) женщин, 35 лет и более – 3 (13%).

Прерывание беременности проводилось в следующие сроки: в 18-19 недель – 2 (9%) пациентки, в 20-21 неделю – 21 (91%) женщина.

Состояние шейки матки было расценено как «незрелая» у всех женщин.

Дальнейшая стимуляция сократительной деятельности матки, после интраамниального введения 10%-ного раствора хлорида натрия проводилась введением 5 единиц окситоцина.

У 17 пациенток (74%) на фоне введения окситоцина развилась сократительная деятельность. У 6 (26%) сократительная деятельность не развилась, что потребовало последующей индукции внутривенным введением простаглана Е2 в дозе 0,75 мг и повторного введения окситоцина.

У 17 женщин (74%) выкидыш произошел в первые сутки (через 23-25 часов), у 6 пациенток (26%) - через 39-48 часов после стимуляции сократительной деятельности матки.

В двух случаях послеоперационный период осложнился субинволюцией матки.

Вывод. Применение энзапроста при прерывании беременности в поздних сроках позволяет значительно уменьшить продолжительность оперативного вмешательства.

Список используемых источников

1. Глаголева, Е.А. Сравнительная эффективность современных средств для подготовки шейки матки к родам / Е.А. Глаголева, А.П. Никонов // Акушерство и гинекология. – 2000, № 2. – С. 26-29.

2. Салов, И.А. Современный подход к ведению беременных с мертвым плодом / И.А.Салов, Н.Ф. Хворостухина, И.Е.Рогожина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007, №4. - С. 17-21.

Анацко С.В., Лискович В.А., Кеда Л.Н., Анищенко И.А., Баум С.В., Гарбуз И.А., Гуско Г.В., Радюкевич И.И.

ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ АНЕСТЕЗИИ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», г. Гродно, Республика Беларусь

Спинальная анестезия (СМА), как метод обезболивания операций кесарево сечение, с успехом применяется в акушерской практике [1].

Цель исследования: оценить экономическую эффективность применения спинномозговой анестезии в сравнении с эндотрахеальным наркозом при выполнении операций кесарева сечения.

Материалы и методы. В исследовании обобщен опыт применения СМА в перинатальном центре с 2005 по 2009 гг.

СМА была применена 1507 пациенткам, которые были родоразрешены путем операций кесарева сечения.

Методика СМА заключалась в инъекции раствора анестетика в спинномозговой канал на уровнях L₂-L₃, L₃-L₄ в положении сидя или лёжа на боку иглой "Pencil Point" калибра 25G, в качестве анестетика использовался Marcain Spinal 0,5% - 12,5-17,5мг.

Проведен расчет стоимости лечения одной пациентки при применении СМА и эндотрахеального наркоза, выраженный в долларах США.

В стоимость СМА включены препараты для премедикации, анестетики, расходные материалы.

В стоимость эндотрахеального наркоза включены препараты для премедикации, вводной анестезии, поддержания анестезии, выхода из анестезии, расходные материалы с учетом искусственной вентиляции легких. Стоимость труда медперсонала не учитывалась.

Результаты и обсуждение. Согласно проведенным подсчетам, стоимость СМА составила около 12\$ при использовании анестетика Marcain Spinal. Стоимость эндотрахеального наркоза составила 20\$.

Вывод. Применение спинномозговой анестезии в течение 4-х лет при выполнении операции кесарева сечения позволило достичь дополнительной экономии денежных средств, составившей 12000\$.

Список используемых источников

1. Шурыгин, И.А. Спинальная анестезия при кесаревом сечении / И.А. Шурыгин. - СПб.: Диалект, 2004. - 192 с.

Ганчар Е.П., Дембовская С.В., Лискович А.В., Наумов И.А.

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ ПАРИТЕТОМ РОДОВ

Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», г. Гродно, Республика Беларусь

В последние годы в связи с повышением рождаемости среди родильниц увеличивается количество женщин с высоким паритетом родов в анамнезе [1, 2].

Цель исследования: изучение социально-психологических особенностей женщин с высоким паритетом родов.

Материалы и методы: Было произведено анкетирование 70 женщин с паритетом родов 5 и более (основная группа).

Контроль - 60 пациенток с паритетом родов менее 3.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ EXCEL, STATISTICA 6,0. Для анализа полученных результатов использовались методы непараметрической статистики – сравнение групп осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При анализе результатов анкетирования выявлены статистически значимые различия в сравниваемых группах по месту жительства женщин: 68,6% обследованных основной группы были жительницами сельских поселений, контроль – 25% ($p < 0,05$).

Среди многодетных женщин высшее образование имели лишь 4,3% опрошенных, среднее специальное образование - 22,8%, среднее - 72,9%, контроль - 41,7%, 33,3% и 25% соответственно ($p < 0,05$).

Не работали 22,6% пациенток основной группы, контроль - 13,3% ($p < 0,05$).

Брак был не зарегистрирован у 41,4% женщин основной группы, контроль - 20% ($p < 0,05$).

Уровень материального благосостояния определял психологическое состояние беременных основной группы: данной проблемой были озабочены 72,9% женщин основной группы, контроль - 40% ($p < 0,05$).

Неудовлетворительные жилищные условия были причиной психологического дискомфорта соответственно 34,3% и 18,3% женщин ($p < 0,05$).

Одной из основных проблем, также обуславливающих психологический дискомфорт женщин в период беременности, была тревога за здоровье будущего ребенка. Данной проблемой были озабочены 24,3% женщин основной группы и 71,7% контрольной группы ($p < 0,05$).

Состояние собственного здоровья тревожило только соответственно 15,0% и 7,1% женщин ($p < 0,05$).

Курили вне беременности 15,7% пациенток основной группы и 13,3% – из группы контроля.

Достоверно не различались ответы об употреблении алкогольных напитков в период беременности, которые употребляли соответственно 11,4% и 6,7% пациенток. В отличие от группы контроля 75% женщин основной группы, употреблявших алкоголь во время беременности, пользовали его регулярно и нередко испытывали чувство опьянения ($p < 0,05$).

Основными побуждающими к многодетности мотивами у женщин основной группы были: любовь к детям и желание иметь большую семью - 44,2% женщин (17,1% респонденток сами были из многодетных семей), глубокие религиозные убеждения – 37,1%, материальная заинтересованность (получение социальной помощи, жилья, льготных кредитов) - 18,6% женщин.

Только 11,4% беременных основной группы осознанно планировали наступление беременности (прошли преконцептивную подготовку в полном объеме). При этом 61,4% считали, что рождение ребенка – своевременное

событие в их жизни. В контрольной группе большее число женщин планировали беременность и считали ее своевременной - соответственно 88,3% и 93,3% ($p < 0,05$).

До 12 недель беременности стали на учет в женской консультации только 18,6% пациенток основной группы, контроль - 95% ($p < 0,05$). Под диспансерным наблюдением по беременности не состояли 10% многодетных женщин, контроль – 1,7% ($p < 0,05$).

12,9% женщин основной группы были безразличны к грудному вскармливанию, 5,7% этих пациенток отрицательно отнеслись к совместному пребыванию матери и ребенка в палате, контроль - 3,4% и 1,7% соответственно ($p < 0,05$).

Вывод. Высокий паритет родов характерен для жительниц сельских поселений, с низким уровнем образования, не работающих и не состоящих в браке. Их низкий социальный статус являлся основной причиной недостаточной заинтересованности в планировании беременности и благополучном ее исходе.

Список используемых источников

1. Абрамович, С.А. Течение и исход беременности и родов у многорожавших женщин / С.А. Абрамович, Н.В. Толстопятова // Сборник научных работ. – СГМА, 2008 г. – С. 45-46.

2. Хломов, К.Д. Исследование психоэмоциональных и индивидуальных особенностей беременных с угрозой прерывания / К.Д. Хломов, С.Н. Ениколопов // Перинатальная психология и психология родительства. – 2007, №3. – С. 38-49.

Гарбуз С.А., Кунцевич Т.В., Усков С.И., Лискович А.В.,
Наумов И.А.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

*Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический
перинатальный центр», г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение

В настоящее время каждая седьмая пара супругов бесплодна [1]. Бесплодие тяжело переживается, психоэмоциональные переживания пагубно влияют на организм, нарушая его репродуктивные функции [3]. В литературе при описании личностных признаков функционально стерильных женщин акцентируется внимание на роли матери, нарушениях в отношениях между партнерами, отношении женщины к самой себе и ребенку [4]. Нарушение в психоэмоциональной сфере может быть не

столько следствием бесплодия, но и его причиной, что получило название «синдром ожидания беременности» [2].

Цель исследования: изучение психологических особенностей женщин, страдающих бесплодием, для проведения обоснованной психологической интервенции.

Материалы и методы. Обследованы 40 женщин.

Средний возраст обследованных составил 30 лет. 85% женщин были городскими жительницами.

60% обследованных имели высшее образование, 40% - среднее специальное образование.

В браке состояли 95% женщин.

У 80% женщин выявлено бесплодие смешанного генеза, у 12,5% - трубно-перитонеального, у 7,5% - эндокринного генеза.

Применен метод комплексной диагностики: 16-ти факторный личностный опросник Кеттелла, опросник «Измерения родительских установок и реакций» (PARY), шкала семейной адаптации и сплоченности (FACES'3), рисуночный тест «Человек», сбор анамнеза).

Контроль - 40 беременных женщин.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов психологического обследования показал, что 60% пациенток находились в депрессивном состоянии разной степени выраженности. У 72,5% из них был превышен уровень эго-напряженности, снижен уровень эмоциональной устойчивости, выражена низкая толерантность по отношению к фрустрации.

В 65% случаев у пациенток была акцентуирована эмотивность, что проявлялось в крайней чувствительности, слезливости, жалостливости.

У 35% обследованных была отмечена выраженная экзальтированность. Этим женщинам отличали высокая контактность, словоохотливость, чрезмерная впечатлительность.

У 50% пациенток были выявлены внешне обвинительные, агрессивные реакции, снижение способности к открытому доверительному общению, скептицизм, раздражительность, неконструктивность.

Для 70% пациенток были характерны повышение уровня как личностной, так и ситуативной тревожности.

Установлено, что женщины, имевшие проблемы с зачатием, в отличие от беременных женщин, имели ряд характеристических особенностей – они были пессимистичными, осторожными, стремящимися к безопасности и надежности через избегание ошибок и трудностей. Для этих пациенток были характерны чрезмерная фиксация на деталях, обеспокоенность поддержанием социально одобряемого образа себя. Они имели высокие личностные стандарты, были честолюбивы, чрезмерно практичны, закрыты опыту, избегали новых подходов и решений. Для них низкую значимость

имели такие родительские установки как «жертвенность» и формирование зависимости у ребенка.

25% обследованных отмечали конфликтные отношения с мужем, 17,5% женщин - конфликтные отношения с родителями, в 20% случаев сильным стрессовым фактором явился развод.

Дополнительно необходимо отметить различные проблемы сексуальных отношений между супругами, а также у самих женщин, как осознаваемого, так и неосознаваемого характера, которые были выявлены у 82,5% обследованных.

Другими наиболее распространенными психотравмирующими факторами являлись: наличие в анамнезе прерывания беременности - у 30% женщин, тяжелая болезнь или смерть близких людей – у 10% пациенток, собственная болезнь или операция – у 12,5% обследованных, жилищные и материальные проблемы – у 10% женщин.

У 82,5% женщин выявлены сочетания нескольких стрессовых факторов, действующих на протяжении длительного времени.

Заключение

Психоэмоциональные нарушения являются важным сопутствующим фактором при женском бесплодии.

Список используемых источников

1. Айзенк, Г. Секс и средняя женщина (или средний мужчина) // Г. Айзенк, Г. Вильсон // Как измерить личность. - М., 2000. - С. 205-240/
2. Безрукова, О.Н. Репродуктивные мотивации женщин / О.Н. Безрукова // Социол. исследования. – 2000, №12. - С. 122-124.
3. Крабб, Л. Мужчина и женщина / Л. Крабб / Пер. с англ. - СПб.: Мирт, 2002. - 203с.
4. Филиппов, О.С. Эпидемиологическое изучение индивидуального риска развития бесплодия / О.С. Филиппов // Вестн. рос. ассоц. Акушеров-гинекологов. – 1999, № 4. - С. 56-59.

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ И МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН

*Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический
перинатальный центр», г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение

Перинатальная смертность - один из важнейших медико-демографических показателей, наиболее объективно отражающих состояние здоровья женского населения страны и уровень развития здравоохранения [2]. Современное состояние и тенденции в заболеваемости женщин и новорожденных порождают замкнутый цикл: больной плод - больной ребенок - больной подросток - больные родители. Продолжительность этого цикла составляет 20-25 лет, и с каждым новым циклом патологическая поражаемость плодов и новорожденных возрастает [1].

В связи с этим, особого внимания требует медико-социальная оценка репродуктивного здоровья женщин для разработки адекватных программ для оперативного решения возникших проблем и дальнейшего снижения перинатальной смертности [3]. К сожалению, официальная статистика, как на национальном, так и региональном уровнях, предоставляет только обобщенную информацию, что не позволяет провести анализ взаимосвязей между показателями репродуктивного здоровья и факторами, определяющими эти показатели, что является необходимым для принятия правильных организационных решений в сфере развития репродуктивного здоровья.

Цель исследования: дать медико-социальную оценку состояния репродуктивного здоровья женщин, у которых были зарегистрированы случаи перинатальной смертности.

Материалы и методы исследования

На основании разработанной авторами и утвержденной Министерством здравоохранения «Методики анализа перинатальной смертности» [регистрационный №022-0309 от 10.04.2009 года] проведена медико-социальная оценка состояния репродуктивного здоровья 289 женщин, у которых в 2004-2008 гг. были зарегистрированы случаи перинатальной смертности.

Результаты и обсуждение. В 2004-2008 гг. зарегистрировано поступательное снижение уровня перинатальной смертности в Гродненской области. В 2008 году показатель составил 4,1‰ и в сравнении с 2004 годом уменьшился на 42,3% ($p < 0,05$).

В структуре перинатальной смертности на протяжении 5-ти лет ведущее место занимала асфиксия плода на почве нарушения маточно-плацентарно-пуповинного кровообращения - $52,16 \pm 14,37\%$. Второе рейтинговое место в структуре перинатальной смертности занимали врожденные пороки развития у плодов (далее ВПР), доля которых в структуре перинатальных потерь составила $26,90 \pm 4,32\%$. Третье рейтинговое место заняла врожденная инфекция - $7,80 \pm 2,13\%$. Респираторный дистресс-синдромом (далее – РДС) занял четвертое рейтинговое место – $4,64 \pm 2,67\%$. В 2004-2008 гг. зарегистрировано значительное снижение смертности от РДС: в 2008 году она не регистрировалась. Это, по-видимому, связано с активным внедрением мониторингования состояния плода на дородовом этапе и в родах, проведением профилактики развития РДС дексаметазоном, а также активным использованием искусственного сурфактанта (курасурфа) для лечения новорожденных. Доля других причин перинатальной смертности на протяжении 5-ти лет была незначительной и не превышала 3%.

Структура причин перинатальной смертности сформировалась под воздействием ряда причин.

Значительное количество женщин ($27,83 \pm 6,47\%$) имели в анамнезе акушерско-гинекологическую патологию. В структуре акушерско-гинекологической патологии значительный удельный вес занимали воспалительные заболевания половой системы: хронический аднексит – $9,78 \pm 7,12\%$, и кольпит – $39,76 \pm 12,57\%$.

Зарегистрирован достаточно высокий уровень подростковых беременностей, составивший $3,80 \pm 1,12\%$.

Стабильно высоким был удельный вес женщин, не состоявших в браке – $25,47 \pm 3,12\%$. Более трети женщин не планировали беременность – $37,92 \pm 16,57\%$.

Не использовали средств контрацепции $57,63 \pm 19,73\%$ женщин. В связи с этим, регистрировался достаточно высокий удельный вес аборт в анамнезе: 1 аборт – $17,25 \pm 5,18\%$, 2 аборта – $3,57 \pm 2,12\%$, более 2-х аборт – $2,18 \pm 1,13\%$ женщин.

Наиболее распространенным методом контрацепции являлся барьерный, которым пользовались $19,46 \pm 13,83\%$ женщин, охват гормональной контрацепцией не превышал 10% и составил $7,46 \pm 2,68\%$, использовали внутриматочные контрацептивы только $5,67 \pm 3,26\%$ женщин.

На протяжении 5-ти лет недостаточно высоким оставался и охват женщин фертильного возраста охватом диспансерным наблюдением в группе «резерва родов» - $76,53 \pm 9,12\%$. Еще меньше количество женщин были охвачены прегравидарной подготовкой – $68,15 \pm 9,68\%$.

На протяжении 3-х лет высоким был удельный вес женщин, страдавших акушерской и экстрагенитальной патологией во время данной беременности - $85,62 \pm 6,23\%$, на 1 беременную приходилось 1,8-1,9 заболеваний, что значительно превышает среднеобластной показатель. Таким образом, данный контингент нуждался в особо тщательном

наблюдении врачами женских консультаций и должен был быть отнесен в группы «рису» по невынашиванию беременности и развитию фетоплацентарной недостаточности с проведением углубленного обследования и санации имевшейся патологии. Это подтверждается и высокой долей в структуре заболеваемости угрозы прерывания беременности – от $24,35 \pm 4,12\%$, и анемий – $19,92 \pm 3,37\%$.

Ежегодно $6,65 \pm 2,37\%$ женщин не состояли на диспансерном учете по беременности. Значительное количество женщин ($13,27 \pm 6,12\%$) женщин были взяты под диспансерное наблюдение по беременности в сроках свыше 12 недель, что соответственно имело следствием несоблюдение сроков проведения ультразвукового скрининга. Так, охват женщин первичным ультразвуковым скринингом составил только $76,82 \pm 5,19\%$. В сроках после 22 недель беременности ежегодно было выявлено от 5 до 9 ВПР, не совместимых с жизнью.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости принятия дополнительных мер по проведению профилактической работы с подростками и женщинами фертильного возраста с целью охвата контрацепцией, своевременного планирования беременности и проведения преконцептивной подготовки, повышения качества диспансеризации беременных для своевременного выявления акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии, в том числе инфекционного генеза.

Список используемых источников

1. Альбиций, В.Ю. Фетоинфантильные потери / В.Ю. Альбиций, Л.А. Никольская, М.Ю. Абросимова. - Казань, 1997. – 168 с.
2. Занько, С.Н. Экономический ущерб репродуктивных потерь / С.Н. Занько, С.Д. Шилова // Управление здравоохранением и обеспечение демографической безопасности Республики Беларусь: материалы Респ. научно-практич. конф., Минск, 28 июня 2007 г. // Министерство здравоохранения РБ, Белор. обществ. объединение организаторов здравоохранения; БелМАПО; редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск, 2007. – С. 192 – 195.
3. Полоник, И.С. Здоровье человека – наивысшая социально-экономическая ценность общества и один из приоритетов государственной политики / И.С. Полоник // Вопр. организации и информатизации здравоохранения. – 2006, № 2. – С. 11–15.

Кеда Л.Н. *, Лискович В.А. *, Пальцева А.И. **, Качук Н.В. *,
Рутковская М.Ф.*.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

**Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», **учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение

По данным ВОЗ, каждая шестая семья в мире бесплодна [1]. Частота бесплодных браков в Республике Беларусь достигает 15%. Наиболее эффективным современным методом лечения бесплодия является метод экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [2]. В то же время недостаточно изученным остается вопрос о характер течения беременности, особенностях родов и послеродового периода у пациенток после ЭКО.

Цель исследования: изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин после ЭКО.

Материалы и методы исследования

Обследованы 44 родильницы, у которых в результате ЭКО, произведенного в 2005–2008 гг. наступила беременность, завершившаяся родами. Проведен анализ течения беременности, родов и послеродового периода.

Длительность бесплодия у обследованных составила от 3 до 14 лет ($7,5 \pm 2,1$ года).

Первичным бесплодием страдали 56,9% пациенток, вторичным - 41,7%.

Эндокринная форма бесплодия была преобладающей и была зарегистрирована у 57% пациенток, трубно-перитонеальная – 41,2% обследованных.

Мужской фактор бесплодия зарегистрирован в 2,3% случаев.

Возраст пациенток составлял от 26 до 38 лет.

Все обследованные состояли в браке.

79,5% пациенток были жительницами городских поселений.

86,3% имели высшее образование.

Соматическую патологию имели 88,6% женщин.

Анамнез всех женщин был отягощен наличием гинекологической патологии: аднекситом страдали 47,7% пациенток, эрозией шейки матки - 22,7% женщин, внематочная беременность была ранее у 18,1% пациенток, нарушения овариально-менструального цикла были зарегистрированы у

11,4% женщин, инфекциями, передающимися половым путем, болели 6,9% обследованных, врожденная агенезия придатков была у 4,6% пациенток.

У 27 (61%) женщин беременность наступила после первой процедуры ЭКО, у 9 (20,2%) - после второй процедуры, у 8 (18,1%) - после 3-4 процедур.

У 89,2% женщин роды после ЭКО были первыми, у 10,8% - повторными.

Результаты и обсуждение. Без осложнений беременность протекала только у 3,3% женщин. У 83,3% обследованных беременность протекала с угрозой прерывания.

С целью сохранения беременности препараты прогестерона получали 53% женщин, в том числе 8% - на протяжении всей беременности.

У 10% обследованных беременность осложнилась гестозом; у 6,6% - фетоплацентарной недостаточностью; у 3,3% - многоводием.

Преждевременное излитие околоплодных вод было зарегистрировано у 20,5% пациенток.

У 83,3% пациенток беременность закончилась срочными родами, преждевременными – у 16,7%.

Все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения, из них 22,7% - в экстренном порядке.

Показаниями к экстренному кесареву сечению явились: преждевременное излитие околоплодных вод - 18,2% пациентов, незрелые родовые пути – у 4,7% женщин.

Объем кровопотери в родах не превысил физиологический.

У пациенток родилось 58 детей, в том числе 12 двоен и одна тройня.

Недоношенными родилось 13 детей (22,4%), что значительно превысило средний уровень по стационару, составившему в 2008 году 7,8%.

Среди новорожденных 65% составили девочки, что также значительно превышало средний уровень по стационару, составивший в 2008 году 48,9%.

У 42 (95,4%) женщин послеродовый период протекал без особенностей, у двух женщин была зарегистрирована анемия легкой степени тяжести.

Заключение

Беременность после ЭКО чаще бывает многоплодной, протекает с угрозой прерывания беременности и завершается преждевременными родами.

Список используемых источников

1. Сидельникова, В.М. Особенности течения и тактика ведения беременности, наступившей после ЭКО и ПЭ в полость матки / В.М. Сидельникова, М.Б. Стрельченко // Практическая гинекология. Клинические лекции / Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова и проф. В.Н. Прилепской. - М: МЕДПресс-информ. - 2001. - С. 459—464.

2. Ходжаева, З.С. Течение и исход беременности после ЭКО и ПЭ / З.С. Ходжаева, М.Б. Стрельченко // Материалы 4-го Российского форума «Мать и дитя». - М: Издательство «МИК». – 2002. - С. 638.

Корчагин О.Ю., Лискович В.А., Наумов И.А.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАП-ЭЛМ-01 «АНДРО-ГИН» В ЛЕЧЕНИИ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», г. Гродно, Республика Беларусь

Введение

Количество бесплодных браков составляет 15-19%. По данным ЕАУ, за 2008 в 50% случаев причиной бесплодия является «мужской фактор» [1]. У 45% семей возникает проблема с рождением второго ребенка. Одной из наиболее частых причин мужского бесплодия являются хронические воспалительные заболевания половой системы, в частности хронический простатит [2]. Предстательная железа вырабатывает простатический секрет, составляющий до 40% объема эякулята. Простата участвует в разжижении, оказывает буферное и ферментативное действие на эякулят.

При длительно текущем хроническом простатите развивается нарушение трофики железистой ткани, нарушается нейрогуморальная регуляция железы, наблюдается застой в альвеолах, нарушается микроциркуляция. В этой связи большое значение в комплексном лечении хронического простатита приобретают физиотерапевтические методы воздействия. Использование аппаратно-программного комплекса КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин», включающего трансректальную и чрескожную лазеро-магнитотерапию, электростимуляцию предстательной железы и семенных пузырьков, нейростимуляцию патогенных зон, а также цветоимпульсную терапию, позволяет более эффективно устранять нарушения при хроническом простатите. Комбинация нескольких физических факторов позволяет достигать более высокой эффективности в лечении.

Цель исследования: изучение возможностей КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» в лечении экскреторного бесплодия, обусловленного хроническим простатитом.

Материалы и методы исследования

Было обследовано и пролечено 74 пациента в возрасте от 20 до 43 лет с экскреторным бесплодием, обусловленным хроническим простатитом.

Пациенты были разделены на две группы: первая (основная) – 42 пациента, и вторая (контрольная) – 32 пациента. В первой группе в лечении использовался КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин», вторая группа получала традиционное лечение.

Всем больным выполнялись спермограмма, мазки на условно-патогенную флору, на скрытые инфекции (методом РИФ), анализ простатического секрета, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), исследовалась кровь на антиспермальные антитела.

Результаты лечения оценивались на основании уменьшения количества лейкоцитов в простатическом секрете и изменении параметров спермограммы.

Спермограмма оценивалась через 1 месяц после лечения.

Результаты и обсуждение

При обследовании болезненность определялась у 24 (57,1±7,6%) человек в основной группе и у 19 (59,4±8,7%) - в контрольной.

Урогенитальная инфекция была выявлена у 22 человек (29,7±5,3%).

Приводим сравнение результатов лечения двух групп пациентов. Средние сроки лечения в первой группе составили 15,7 дня, во второй – 21,8 дня.

Улучшение или нормализация простатического секрета наступило в первой группе к концу второй недели у 36 человек (85,7±5,4%), во второй группе - к концу третьей недели у 19 человек (59,4±8,7%).

Объем эякулята увеличился с 1,9 до 2,7 мл в основной группе, с 2,1 до 2,3 мл - в контрольной.

Концентрация сперматозоидов увеличилась с 41,5 млн./мл до 62,5 млн./мл в основной группе, с 40,5 млн./мл до 53,2 млн./мл - в контрольной.

Процент активно подвижных сперматозоидов (а+в) увеличился с 44,3±7,7% до 51,2±7,7% в основной группе, с 47,4±8,8% до 50,9±8,8% - в контрольной.

Количество патологических форм уменьшилось с 48,3±7,7% до 39,4±7,5% в основной группе, с 46,8±8,8% до 40,2±8,7% - в контрольной.

Заключение

Сочетанных методов физических факторов в лечении экскреторного бесплодия, обусловленного хроническим простатитом, обеспечивает его значительную эффективность.

Список используемых источников

1. Голубчиков, В.А. Лечение больных абактериальным хроническим простатитом с нарушением половой функции при использовании сочетанного физиотерапевтического воздействия / В.А. Голубчиков, А.Г. Кочетов // Комплекс

аппаратно-программный КАП - ЭЛМ-01 «Андро-Гин» в урологической и гинекологической практике. – 2005, вып. 4. – С. 72-78.

2. Александров, В.П. Использование комплекса аппаратно-программного «Андро-Гин» в лечении больных хроническим простатитом, осложненным мужским бесплодием / В.П. Александров, А.Ф. Гусаков, Г.Г. Кузин // Комплекс аппаратно-программный КАП- ЭЛМ-01 «Андро-Гин» в урологической и гинекологической практике. – 2005, вып. 4. – С. 50-53.

Ганчар Е.П., Кеда Л.Н., Пашенко Е.Н., Усков С.И.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА МИЛДРОНАТ В ЛЕЧЕНИИ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

*Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический
перинатальный центр», г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение

Слабость родовой деятельности продолжает оставаться одним из наиболее часто встречающихся осложнений родового акта и составляет 8-9% от общего количества родов. В последние годы в литературе появились данные необходимости использования метаболической терапии при лечении слабости родовых сил [1].

Цель исследования: изучить эффективность использования препарата Милдронат в лечении слабости родовой деятельности.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование и лечение 80 женщин. 1 группу (основную) составили 42 женщины со слабостью родовых сил, в терапии которых использовались утеротоники и препарат Милдронат.

Контроль – 38 пациенток со слабостью родовых сил, в лечении которых использовались только родостимулирующие препараты.

Средний возраст женщин 1 группы составлял $26,4 \pm 2,3$ лет, контроль – $25,8 \pm 3,4$ лет.

Первородящими в 1 группе были 85,7% женщин, в контрольной – 84,2%.

Группы достоверно не различались по антропометрическим данным, по частоте встречаемости гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Средний срок родоразрешения в 1 группе составил $269,8 \pm 8,2$ дня., контроль – $273 \pm 10,5$ дня.

Частота преждевременных родов в 1 группе составила 9,5%, в контрольной – 10,5%.

Первичная слабость родовых сил была диагностирована в 88% случаев в 1 группе и в 86,8% - в контрольной. Вторичная слабость родовых сил развилась у 12% женщин из основной группы, и у 13,2% - контрольной.

Всем первородящим пациенткам из основной и контрольной групп с первичной слабостью родовых сил с целью родостимуляции назначался Простин Е2. Препарат вводился внутривенно капельно шприцевым дозатором в дозе 0,75 мл (0,75 мг) в 20 мл физиологического раствора с начальной скоростью 0,9 мл/ч, в последующем скорость введения препарата увеличивалась максимально до 6 мл/ч (скорость введения препарата увеличивалась каждые 30 минут до достижения адекватной родовой деятельности).

Повторнородящим женщинам с первичной слабостью родовых сил, а также женщинам с вторичной слабостью родовых сил из основной и контрольной групп с родостимулирующей целью назначался Окситоцин в дозе 5 мл (5 Ед). Препарат вводился внутривенно капельно на 400 мл физиологического раствора хлорида натрия с начальной скоростью 8 капель в минуту до 40 (скорость введения препарата увеличивалась каждые 30 мин. До достижения адекватной родовой деятельности)

Всем пациенткам из основной группы для родостимуляции одномоментно внутривенно вводился 10%-ный раствор Милдроната в дозе 5 мл. В контрольной группе метаболическая терапия не проводилась.

Статистическая обработка проведена с использованием программ EXCEL, STATISTICA 6,0.

Результаты и обсуждение.

Через 1-1,5 часа терапии в 1 группе у 65% женщин развилась адекватная родовая деятельность: увеличилась частота схваток (3-4 за 10 минут), амплитуда схваток составила 50-60 мм, продолжительность – 30-40 сек., что позволило не увеличивать скорость введения утеротоников.

Адекватная родовая деятельность через 1-1,5 часа родостимулирующей терапии развилась в контрольной группе у 47,5% женщин ($p < 0,05$).

Скорость открытия маточного зева на фоне родостимулирующей терапии в 1 группе составила у первородящих при первичной слабости родовых сил $1,1 \pm 0,3$ см/час, у повторнородящих – $1,8 \pm 0,35$ см/час, в контрольной группе – $0,8 \pm 0,2$ см/час и $1,6 \pm 0,3$ см/час соответственно ($p < 0,05$).

При вторичной слабости родовых сил скорость раскрытия маточного зева у первородящих пациенток из 1 группы составила $1,7 \pm 0,2$ см/час, у повторнородящих - $1,95 \pm 0,3$ см/час, в контрольной группе – $1,5 \pm 0,2$ см/час и $1,8 \pm 0,1$ см/час соответственно.

Средняя продолжительность родов в 1 группе составила у первородящих – $10,7 \pm 0,3$ часа, у повторнородящих – $8,2 \pm 0,4$ часа, в контрольной группе – $11,8 \pm 0,5$ часа и $9,5 \pm 0,3$ часа соответственно ($p < 0,05$).

По поводу упорной слабости родовых сил, не поддающейся медикаментозной коррекции, оперативно родоразрешены 11,9% пациенток из основной группы, и 15,8% женщин из контрольной группы ($p < 0,05$).

Заключение

Милдронат является эффективным средством в комплексном лечении слабости родовой деятельности.

Список используемых источников

1. Сидорова, И.С. Физиология и патология родовой деятельности / И.С. Сидорова. - М.: МЕДПресс, 2000. - 320 с.

Лискович В.А., Кеда Л.Н., Качук Н. В., Наумов И.А.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНТРАЦЕРВИКАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПАЛОЧЕК ЛАМИНАРИЙ С ЦЕЛЬЮ ПОДГОТОВКИ РОДОВЫХ ПУТЕЙ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПОСЛЕРОДОВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», г. Гродно, Республика Беларусь

Введение

Проблема послеродовых осложнений является важной в современном акушерстве [1]. Ее решение требует значительных экономических затрат на лечение и последующую реабилитацию родильниц. Поэтому поиск оптимальных подходов к методам профилактики, основным из которых является минимизация дородовых и родовых влагалищных инвазий, является актуальным.

Цель исследования: оценить риск возникновения послеродовых осложнений после интрацервикального введения палочек ламинарии с целью подготовки родовых путей.

Материалы и методы исследования

Обследованы 240 пациенток, которым с целью подготовки родовых путей вводились интрацервикально палочки ламинарии. 176 пациенткам палочки ламинарии вводились при пролонгированной беременности (более 40 недель) и незрелой шейке матки (оценка по шкале Бишоп 0-4 балла); 30 пациенткам - при доношенной беременности (38-40 недель) и наличием фетоплацентарной недостаточности с последующей амниотомией; 34

пациенткам в сроке 36–38 недель с длительно текущим гестозом. 178 пациенток были первородящими, 62 – повторнородящими.

При изучении анамнеза установлено, что у 10 повторнородящих имелись осложнения после первых родов.

У 45 первородящих проводилась санация кольпитов разной этиологии во время беременности. 95 родильниц имели экстрагенитальную патологию: сахарный диабет - 6, хронические заболевания мочеполовых путей – 30, болезни системы кровообращения – 44, варикозная болезнь нижних конечностей - 15).

Контроль – 240 пациенток, которым с целью подготовки родовых путей палочки ламинарий не вводились.

Результаты и обсуждение

В обеих группах характер и количество осложнений существенно не различались ($p < 0,05$).

В исследуемой группе осложнения послеродового периода зарегистрированы наблюдались в 8 случаях: субинволюция матки – 3, лохиометра – 3, гематометра – 2. В группе контроля осложнения послеродового периода наблюдались в 9 случаях: гематометры - 3, субинволюция матки – 4, лохиометра – 2.

Заключение

Интрацервикальное введение палочек ламинарии с целью подготовки шейки матки к родам не увеличивает риск развития послеродовых осложнений.

Список используемых источников

1. Уварова, Е.В. Влагалище как микроэкоцистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы) / Е.В. Уварова, Ф.Ш. Султанова // Гинекол. – 2002. – Т.4, №.4. – С.36-38.

Ганчар Е.П., Дембовская С.В., Наумов И.А.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ ПАРИТЕТОМ РОДОВ

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

Введение

В настоящее время все еще недостаточно изученным остается вопрос о течении беременности, родов и послеродового периода у женщин с высоким паритетом родов [1, 2].

Цель исследования: изучить особенности течения беременности и родов у женщин, рожавших 5 и более раз.

Материал и методы исследования

Проведено обследование 130 женщин. 1 группу (основную) составили 70 женщин с паритетом родов 5 и более. Контроль - 60 женщин с паритетом родов менее 3.

Средний возраст пациенток из основной группы составил 36,8 лет, контроль – 26,6 лет.

Достоверных различий по росту и весу у женщин сравниваемых групп не было.

Изучались индивидуальные карты беременных, истории родов, истории развития новорожденных.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ EXCEL, STATISTICA 6,0.

Результаты и обсуждение

В Гродненском областном клиническом перинатальном центре удельный вес родов с паритетом 5 и более ежегодно составляет 0,9–1%.

У женщин основной группы возраст менархе составил 13,2 лет, контроль - 13,9 лет. Нерегулярный менструальный цикл зарегистрирован у 13,3% женщин основной группы, контроль - 2,9% ($p < 0,05$).

Несколько раньше женщины из основной группы начинали половую жизнь – в среднем в 18,4 лет, контроль – 19,8 лет.

Среди выявленных гинекологических заболеваний у женщин обеих групп регистрировались: патология шейки матки - 54,3% и 30% соответственно ($p < 0,05$), неспецифические и специфические воспалительные заболевания половой системы - 40% и 23,3% ($p < 0,05$), кисты яичников - 8,6% и 3,3% ($p < 0,05$).

Из инфекций, передающихся половым путем встречались хламидиоз - 8,6% и 3,3% соответственно ($p < 0,05$), уреаплазмоз - 5,7% и 1,7% ($p < 0,05$), микоплазмоз - 7,1% и 5%, вирусное поражение гениталий - 12,9% и 6,7% ($p < 0,05$).

Экстрагенитальная патология чаще регистрировалась у пациенток основной группы - 88,6%, контроль - 70% ($p < 0,05$). Достоверно чаще у женщин основной группы регистрировались болезни системы кровообращения - 31,4% и 25% соответственно, заболевания мочевыделительной системы - 30% и 23,3%, желудочно-кишечного тракта - 25,7% и 18,3%, заболевания эндокринной системы - 22,8% и 13,3%.

У женщин с высоким паритетом родов беременность чаще осложнялась гестозом - 31,4% и 20% соответственно, анемией - 25,7% и 16,7%, угрозой прерывания - 25% и 10%, хронической фетоплацентарной недостаточностью - 22,9% и 15%, многоводием - 10% и 3,3% ($p < 0,05$).

Средний уровень гемоглобина у женщин основной группы составил 112 г/л, контроль - 122 г/л ($p < 0,05$). Достоверно более низким у женщин основной группы был и уровень гематокрита, составивший 0,281 (контроль – 0,345), и общего белка – 57,4 г/л, контроль - 60,8 г/л.

Достоверных различий в сроках родоразрешения в сравниваемых группах выявлено не было: средний срок родоразрешения в основной группе составил 269,8 дня, в контрольной – 273,1 дня.

Частота встречаемости преждевременных родов в основной группе составила – 5,7%, в контрольной – 8,3% ($p > 0,05$).

Путем операции кесарева сечения были родоразрешены 17,1% женщин основной группы, контроль - 31,7% пациенток ($p > 0,05$).

Показаниями к оперативному родоразрешению явились: рубец на матке - 25% и 19%, поперечное положение плода - 25% и 4,8% ($p > 0,05$), аномалии родовой деятельности - 8,3% и 19% соответственно ($p > 0,05$), тазовое предлежание плода - 8,3% и 19% ($p > 0,05$), сопутствующая экстрагенитальная патология - 8,3% и 14,3%, центральное предлежание плаценты - 8,3% и 4,8%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - 8,3% и 4,8%, острая интранатальная гипоксия плода - 8,3% и 9,5%, клинически узкий таз (в контрольной группе - 4,8%).

В основной группе средняя продолжительность родов составила 5,2 часа, контроль - 8,4 часа. Значимо различались группы по продолжительности 2-ого периода родов: в основной группе – 17,9 мин, в контрольной группе – 26,7 мин.

Средний вес плодов у женщин с высоким паритетом родов составил 3243,6 гр. (контроль – 3420 гр.).

Дети обеих групп родились с оценкой по Апгар 8/9 баллов.

Заключение

Женщины с высоким паритетом родов являются группой «риска» по развитию осложнений беременности и родов.

Список используемых источников

3. Алигаджиев, М.А. К вопросу об оценке состояния внутриутробного плода у многорожавших женщин при проведении программированных родов / М.А. Алигаджиев, Н. С.М.Омаров // Материалы 2 регионального научного форума «Мать и дитя». – Махачкала, 2008 г. – С. 3-4.

4. Бегова, С.В. Перинатальные исходы у многорожавших женщин с гестозом, применявших хофитол / С.В. Бегова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008, №4. – С. 48-51.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПАЛОЧЕК ЛАМИНАРИЙ

Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», г. Гродно, Республика Беларусь

Введение

Рациональная подготовка родовых путей к родам по-прежнему является актуальной проблемой акушерства [1]. В настоящее время при подготовке к родам широко используется метод введения в цервикальный канал палочек ламинарий. В связи с этим актуальным является изучение вопроса о возможности развития гнойно-септических осложнений при использовании данного метода.

Цель исследования: изучение состояния биоценоза влагалища при использовании палочек ламинарий для подготовки шейки матки к родам.

Материалы и методы исследования

Проведено бактериологическое исследование влагалищного содержимого у 50 пациенток с доношенным сроком беременности, которым с целью подготовки шейки матки к родам в цервикальный канал вводились палочки ламинарий. 60% обследованных были первородящими, 38% пациенток - повторнородящими, 2% составили женщины с высоким паритетом родов.

По основным значимым параметрам, а также социальной характеристике беременные обеих групп достоверно не различались. У всех обследуемых исследование проводилось до процедуры введения палочек ламинарий и после их удаления.

Перед введением палочек ламинарий рутинным способом проводилась санация влагалища.

Все роды проведены через естественные родовые пути.

Результаты и обсуждение

Бактериологическая картина до введения палочек ламинарий была следующей: у 32% беременных роста микрофлоры не наблюдалось, у 68% пациенток отмечался рост условно-патогенной микрофлоры.

Наиболее часто высевалась стафилококковая флора: *St. aureus* - у 20% пациенток, *St. Epidermicus* - у 11%, *St. Saprothiticus* - у 9%. *Candida albicans* была выявлена у 38% женщин. У 27% пациенток бактерии встречались в ассоциациях.

Результаты обследования после извлечения палочек ламинарий свидетельствуют, что у 31% беременных роста микрофлоры не наблюдалось, у 69% отмечался рост условно-патогенной микрофлоры.

Наиболее часто высевалась стафилококковая флора: *St. aureus* - у 20% пациенток, *St. Epidermicus* - у 11%, *St. Saprothiticus* - у 9%. *Candida albicans* также была выявлена у 38% обследованных. У 29% пациенток бактерии встречались в ассоциациях.

В послеродовом периоде гнойно-септических осложнений не выявлено.

Заключение

При введении палочек ламинарий состав микрофлоры влагалища не изменяется, а, значит, не увеличивается риск развития гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде.

Список используемых источников

1. Акушерство: Пер. с англ. / Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса. – М.: Практика, 1999. - 401 с.

Ганчар Е.П. *, Пашенко Е.Н. *, Лискович В.А. *, Усков С.И. *,
Сорока С.А. **

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОКСИИ ПЛОДА В РОДАХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АКТОВЕГИНОМ

**Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», **управление здравоохранения Гродненского областного исполнительного комитета, г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение

Профилактика и лечение гипоксии плода в родах при хронической фетоплацентарной недостаточности является актуальной проблемой современного акушерства [1]. В последние годы в литературе появились данные о возможности использования актовегина для профилактики и лечения гипоксии плода.

Цель исследования: изучить эффективность использования препарата Актовегин в лечении и профилактике гипоксии плода в родах при хронической компенсированной и субкомпенсированной формах фетоплацентарной недостаточности (ФПН).

Материалы и методы исследования

Проведено обследование и лечение 115 женщин. I группу (основную) составили 62 пациентки с фетоплацентарной недостаточностью (диагноз ставился с учетом данных кардиотокографии (КТГ), УЗИ, доплерометрии), из них 43 – с компенсированной формой ФПН, 19 – с субкомпенсированной формой ФПН.

Пациенткам в родах с целью профилактики и лечения гипоксии плода проводилась метаболическая терапия Актовегином, который вводился внутривенно капельно шприцевым дозатором «Aitecs 2015» в дозе 160 мг в 20 мл физиологического раствора с начальной скоростью 1,5 мл/ч., в последующем скорость введения препарата увеличивалась, максимально до 6 мл/ч.

Контроль - 53 пациентки с фетоплацентарной недостаточностью, в том числе: 39 – с компенсированной формой ФПН, 14 – с субкомпенсированной формой ФПН. Пациенткам в родах не назначалась метаболическая терапия.

Всем пациенткам проводили КТГ с помощью аппарата Oxford с оценкой по шкале Савельевой.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ EXCEL, STATISTICA 6,0.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациенток из основной группы – $27,82 \pm 1,4$ лет, контроль – $26,8 \pm 2,4$ года.

Настоящая беременность была первой у 61,3% пациенток из основной группы и у 58,5% - из контрольной. Первые роды предстояли 61,3% женщин из основной группы и 60,4% - из контрольной.

Женщины обеих групп были сопоставимы по частоте перенесенной акушерско-гинекологической (45,2% и 41,5% соответственно) и экстрагенитальной патологии (77,4% и 73,6%).

Статистически значимо не различимы группы были по срокам родоразрешения: средний срок родов в основной группе – $273,8 \pm 6,2$ дня, в контрольной группе – $276 \pm 5,5$ дня.

Частота преждевременных родов в основной группе составила 11,3%, в контрольной группе – 9,4%.

Результаты и обсуждение

Начальные признаки гипоксии плода по данным КТГ в основной группе обнаружены у 41,9% пациенток, выраженные признаки гипоксии - у 9,8% пациенток, в контрольной – 43,4% и 11,3% соответственно.

Нормальная базальная частота сердечных сокращений плода (120-160 уд/мин) отмечена у 72,6% пациенток из основной группы и у 73,6% - из контрольной.

У 45,2% женщин из основной группы и у 52,8% из контрольной группы были выявлены снижение амплитуды мгновенных осцилляций до 5-

9 уд/мин, наличие участков монотонного ритма ЧСС (45,2% и 47,2%), отсутствие акцелераций (32,3% и 34%), появление ранних децелераций (12,9% и 9,4%).

Контрольная КТГ через 30-40 минут после начала введения Актовегина выявила достоверное улучшение состояния плода: нарушения сердечного ритма с начальными признаками гипоксии диагностированы у 12,9% пациенток, с выраженными признаками гипоксии – 3,2% ($p < 0,05$). Нормальная базальная частота отмечена у 82,3% ($p < 0,05$), снижение амплитуды мгновенных осцилляций до 5-9 уд/мин – 29% ($p < 0,05$), появление ранних децелераций – 9,7% ($p < 0,05$), наличие участков монотонного ритма ЧСС – 19,4% ($p < 0,05$), отсутствие акцелераций – 15,1% ($p < 0,05$).

Роды закончились экстренным кесаревым сечением у 19,4% рожениц из основной группы, контроль - 24,5%. Оперативное родоразрешение по поводу острой интранатальной гипоксии плода на фоне хронической было произведено у 6,5% женщин из основной группы и у 11,3% - из контрольной группы ($p < 0,05$).

В состоянии умеренной асфиксии родилось 1,6% детей из основной группы и 3,8% - из контрольной. В состоянии тяжелой асфиксии дети в сравниваемых группах не рождались.

Заключение

Актовегин является эффективным препаратом в интранатальной профилактике и лечении гипоксии плода при фетоплацентарной недостаточности.

Список используемых источников

1. Герасимович, Г.И. Плацентарная недостаточность / Г.И. Герасимович // Здоровоохранение. – 1999. - № 9. – С. 12-17.

Лискович В.А.* , Сорока С.А.** , Кеда Л.Н.* , Качук Н. В.* , Наумов И.А.*

ПРИМЕНЕНИЕ АКТИВНОГО ДРЕНАЖА ПОЛОСТИ МАТКИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОЗДНЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

**УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», **управление здравоохранения Гродненского областного исполнительного комитета, г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение

Профилактика гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде является актуальной проблемой практического акушерства [1].

Цель исследования: оценить эффективность применения активного дренажа полости матки в профилактике гнойно-септических осложнений.

Материалы и методы исследования

Обследованы 50 пациенток, у которых была выявлена субинволюция матки в позднем послеродовом периоде.

Всем пациенткам проводилась консервативное лечение, включавшее внутривенное капельное введение в течение 2 суток метрагила и применение утеротонических средств.

При выявлении субинволюции в 25 случаях проводилась вакуум-аспирация содержимого полости матки, в 25 случаях - активный дренаж полости матки в полость матки по следующей методике: струйное введение хлоргексидин в количестве 200-400 мл с последующей через 10-20 минут вакуум-аспирацией содержимого полости матки при помощи отсасывателя медицинского.

Результаты и обсуждение

При проведении вакуум-аспирации средняя длительность послеродового пребывания в отделении составила 8,4 койко-дня.

При применении активного дренажа полости матки средняя длительность пребывания была значительно меньшей и составила 6,9 койко-дня.

Гнойно-септических осложнений у пациенток обеих групп зарегистрировано не было.

Средняя стоимость применения вакуум-аспирации содержимого полости матки составила 6980 рублей. Средняя стоимость применения активного дренажа полости матки составила 3500 рублей.

С учетом длительности пребывания (стоимость 1 койко-дня по стационару составляла на момент исследования 64200 рублей) экономические затраты на лечение составили: после вакуум-аспирации - 546260 рублей; после активного дренажа матки – 446480 рублей.

Заключение

Применение активного дренажа полости матки у пациенток с субинволюцией матки клинически эффективно и экономически выгодно.

Список используемых источников

1. Богдасаров А.Ю., Воспалительные заболевания матки и придатков в экологически неблагоприятных регионах / А.Ю. Богдасаров, Р.А. Родкина. - Ульяновск, 1999. - 129 С.

СОЧЕТАННАЯ КАНДИДОЗНОУРЕАПЛАЗМЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

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

Введение

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* и уреоплазмы широко распространены в природе. Согласно сводным данным бессимптомное кандидоносительство обнаруживается в кишечнике у 20-50% здоровых людей, на слизистой оболочке полости рта у 20-60%, во влагалище у 10-25% небеременных женщин. [1]. Уреоплазмы относят к условно-патогенным микроорганизмам урогенитального тракта, которые при определенных условиях способны вызвать воспалительный процесс мочеполовой системы, чаще в ассоциации с другими условно-патогенными и патогенными микроорганизмами.

Частота обнаружения данных возбудителей в нижних отделах половых путей увеличивается в период гестации, что объясняется изменением иммунного и гормонального статуса, так высеваемость уреоплазм увеличивается в 1,5-2 раза, а кандидозной инфекцией нижних отделов половых путей болеют от 19,9 до 50,8% беременных [2, 3]. Вульвовагинальный кандидоз и уреоплазмоз ассоциируются с угрозой прерывания беременности, самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, хориоамнионитом, признаками внутриутробной инфекции, а так же другими перинатальными осложнениями [4, 5].

Цель: Изучить частоту встречаемости уреоплазменной инфекции в нижних отделах половых путей и иммуноглобулинов класса А и G к *Ureaplasma urealyticum* у беременных больных вульвовагинальным кандидозом. Проанализировать акушерско-гинекологический анамнез и особенности течения беременности у женщин с кандидозной, уреоплазменной и сочетанной инфекцией нижних отделов половых путей и наличием данных антител в крови.

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели нами обследованы 86 женщин в сроке гестации от 38 до 40 недель. Диагноз вульвовагинального кандидоза был выставлен на основании анамнеза, жалоб, клинических данных и результатов бактериоскопического и микробиологического методов исследования. Микробиологическое исследование проводили в бактериологической лаборатории УЗ «Гомельская областная клиническая больница» с использованием питательной среды Сабуро.

Бактериологическим методом в лаборатории УЗ «Гомельский областной клинический кожновенерологический диспансер» все беременные обследованы на наличие уреоплазм в нижних отделах половых путей. Видоспецифические иммуноглобулины класса А и G к *Ureaplasma urealyticum* выявлены в сыворотке крови с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест», РФ методом ИФА. Степень роста дрожжеподобных грибов рода *Candida* и *Ureaplasma urealyticum* определяли в пересчете на 1 мл вагинального отделяемого (КОЕ/мл).

Вульвовагинальный кандидоз был диагностирован у 55 беременных. *Ureaplasma urealyticum*, в диагностически значимом титре - 10^4 КОЕ/мл и более, обнаружена в цервикальном канале шейки матки у 17 женщин. Иммуноглобулины класса А к *Ureaplasma urealyticum* выявлены у 9 беременных, класса G – у 10 беременных, причем сочетание данных антител было только у 1 беременной. У 3 женщин уреоплазменная инфекция диагностирована 2 методами: бактериологическим и методом иммуноферментного анализа.

Для анализа полученных данных нами сформированы 4 группы. В I группу вошли 35 беременных больных вульвовагинальным кандидозом без уреоплазмоза, во II группу 20 - беременных, у которых манифестация кандидозной инфекции сочеталась с наличием *Ureaplasma urealyticum* в нижних отделах половых путей или с наличием видоспецифических антител класса А и G к *Ureaplasma urealyticum* в сыворотке крови, III группу составили 12 беременных не болеющих кандидозной инфекцией половых путей, у которых *Ureaplasma urealyticum* выявлена бактериологическим методом в цервикальном канале или в сыворотке венозной крови обнаружены антитела класса А и G к данному микроорганизму, в IV группу включены 19 беременных без кандидозной и уреоплазменной инфекций.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Microsoft Excel for Windows. Определены доли (p,%) и стандартные ошибки доли (Sp,%). Для выявления достоверности различий в группах использовали критерий χ^2 , односторонний вариант точного критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Средний возраст беременных в I группе составил $25,49 \pm 6,40$ лет, во II – $25,65 \pm 5,69$, в III группе $25,68 \pm 4,99$ и в IV группе $25,25 \pm 5,07$ лет. Нами проанализирован акушерско-гинекологический анамнез женщин. Статистически значимых различий по паритету беременностей и родов в группах не было. Так первобеременные составили $62,86 \pm 8,17\%$ в I группе, первородящие $77,14 \pm 7,09\%$; во II группе первобеременные встречались в $65,00 \pm 10,67\%$, первородящие в $80,00 \pm 8,94\%$; в III группе первобеременные и первородящие были в равных долях по $50,00 \pm 14,43\%$; в IV группе данные показатели составили $52,63 \pm 11,45\%$ и $78,95 \pm 9,35\%$ соответственно.

При оценке гинекологического анамнеза выявлено, что раннее начало половой жизни (до 18 лет) статистически чаще отметили беременные в группе больных вульвовагинальным кандидозом и в группе при сочетании манифестации кандидозной инфекции с наличием *Ureaplasma urealyticum* в нижних отделах половых путей и иммуноглобулинов класса А и G в крови к данному микроорганизму в сравнении с группой беременных без кандидозной и уреоплазменной инфекций ($p=0,05$, $p=0,03$). Высокий промискуитет (5 и более половых партнеров) был у 11 беременных в I группе, у 5 во II, у 1 женщины в III и у 2 в IV, что составило $31,43 \pm 7,85\%$, $25,00 \pm 9,68\%$, $8,33 \pm 7,98\%$ и $10,53 \pm 7,04\%$ соответственно.

Особенности течения беременности у женщин исследованных групп представлены в таблице № 1.

Таблица 1 - Структура осложнений беременности у женщин, больных вульвовагинальным кандидозом с наличием и отсутствием *Ureaplasma urealyticum* в половых путях и видоспецифических Ig класса А и G к данному микроорганизму сыворотке крови.

Заболевание	I группа (n=35)	II группа (n=20)	III группа (n=12)	IV группа (n=19)
Анемия беременных	25 (71,43 $\pm 7,64\%$)	12 (60,00 $\pm 10,95\%$)	6 (50,00 $\pm 14,43\%$)	4 (57,89 $\pm 11,33\%$)
Пиелонефрит	12 (34,29 $\pm 8,02\%$)	5 (25,00 $\pm 9,68\%$)	2 (16,67 $\pm 10,76\%$)	3 (15,79 $\pm 8,37\%$)
Угроза прерывания беременности	17 (48,57 $\pm 8,45\%$)	9 (45,00 $\pm 11,12\%$)	5 (41,67 $\pm 14,23\%$)	6 (31,58 $\pm 10,66\%$)
Токсикоз I-ой половины беременности	2 (5,71 $\pm 3,93\%$)	1 (5,00 $\pm 4,87\%$)	1 (8,33 $\pm 7,98\%$)	4 (21,00 $\pm 9,35\%$)
Гестоз	11 (31,43 $\pm 7,85\%$)	4 (20,00 $\pm 8,94\%$)	0	5 (26,32 $\pm 10,10\%$)
Многоводие	2 (5,71 $\pm 3,93\%$)	1 (5,00 $\pm 4,87\%$)	0	0
Маловодие	3 (8,57 $\pm 4,73\%$)	3 (15,00 $\pm 7,98\%$)	1 (8,33 $\pm 7,98\%$)	3 (15,79 $\pm 8,37\%$)
Плацентарная недостаточность	5 (14,29 $\pm 5,91\%$)	10 (50,00 $\pm 11,18\%$)* $\chi^2=3,84$, $p=0,01$	0	5 (26,32 $\pm 10,10\%$)
Гиперплазия и гипоплазия плаценты	3 (8,57 $\pm 4,79\%$)	2 (10,00 $\pm 6,70\%$)	1 (8,33 $\pm 7,98\%$)	0

Примечание: * - статистически чаще в сравнении с I группой.

Таким образом, плацентарная недостаточность чаще развивается у беременных больных вульвовагинальным кандидозом в сочетании с наличием *Ureaplasma urealyticum* в цервикальном канале шейки матки и иммуноглобулинов класса А и G к данному микроорганизму сыворотке крови чем у беременных с клиникой манифестации кандидозной инфекции, но без *Ureaplasma urealyticum*. Интересен тот факт, что у беременных с моноуреаплазменной инфекцией плацентарная недостаточность не развивалась.

Нами проанализирована частота манифестации кандидозной инфекции нижних отделов половых путей у беременных I и II групп. Впервые болели вульвовагинальным кандидозом в течение данной беременности 20,00±6,76% женщин в I группе и 15,00±7,98% во II группе. Персистирующий характер вульвовагинального кандидоза был диагностирован у 8 беременных в I группе и у 3 во II группе, что составило 22,86±7,09% и 15,00±7,98% соответственно.

Заключение

1. Для беременных больных вульвовагинальным кандидозом и сочетанием кандидозной инфекцией с *Ureaplasma urealyticum* в половых путях и видоспецифических иммуноглобулинов класса А и G в крови характерно начало половой жизни до 18 лет в сравнении с беременными без кандидозной и уреаплазменной инфекций ($p=0,05$, $p=0,03$).

2. Беременность женщин с сочетанной кандидозноуреаплазменной инфекцией половых путей чаще осложняется плацентарной недостаточностью в сравнении с беременными с клиникой манифестации монокандидозной инфекции ($\chi^2=3,84$, $p=0,01$).

Список использованных источников

1. Серов, В.Н. Вульвовагинальный кандидоз: особенности течения и принципы лечения / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник // Фарматека. – 2005. - № 15. - С. 38-43.
2. Безнощенко, Г.Б. Внутриутробные инфекции / Г.Б. Безнощенко, Т.И. Долгих, Г.В. Кривчик – Москва: Медицинская книга, 2006. – 88 с.
3. Вагинальный кандидоз при беременности / О.А. Пересада [и др.] // Медицинские новости. – 2004. - №6. – С. 91-93.
4. Занько, С.Н. Вагинальный кандидоз / С.Н. Занько // Охрана материнства и детства. – 2006. - № 5. – С. 64-71.
5. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель – Москва: Медицина, 2003. - 424 с.

РОЛЬ ИНДУКТОРОВ АПОПТОЗА И TGF β 1 В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ

*ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова
Росмедтехнологий», Россия, г. Иваново.*

Введение

Одними из основных причин нарушения репродуктивной функции женщин по данным литературы являются трубно-перитонеальный фактор и наружный генитальный эндометриоз (Беженарь В.Ф., Адамян Л.В., 2000; Кулаков В.И., 2001; Манухин И.Б. с соавт., 2007; de Boer E.J., e.a., 2005; Meuleman C., e.a., 2009). Известно, что у 30-85% женщин, страдающих бесплодием, имеет место трубно-перитонеальный фактор (Кулаков В.И., 1999; Корнеева И.Е. с соавт., 2007; Garcia-Ulloa A.C., e.a., 2004; Ahmad G., e.a., 2007). Наружный генитальный эндометриоз диагностируется у 30-40% женщин с бесплодием неясной этиологии (Адамян Л.В., 1998; Баскаков В.П., 2000; Высоцкий М.М. с соавт., 2009; Kennedy S.M.A. 2003; Ozkan S., e.a., 2008; Rogers P.A., e.a., 2009).

В основе нарушений фертильности, обусловленных трубно-перитонеальным фактором, по мнению многих авторов, лежит инфицирование *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* (Клинышкова Т.В. с соавт., 2002; Mardh P.A., 2004; Garcia-Ulloa A.C., Arrieta O., 2005; Svenstrup H.F., e.a., 2008), которое приводит к значительному нарушению локальной продукции ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, MCP-1, IFN γ , GM-CSF (Rong R, e.a., 2002; Mulayim N, e.a., 2003; Strandell A, e.a., 2004). Известно, что хламидийная инфекция непосредственно вызывает изменения апоптоза в инфицированных клетках (Schoier J., e.a., 2001), однако исследований, посвященных изучению особенностей апоптоза и его регуляции у женщин с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором, до настоящего времени практически не проводилось.

Развитие эндометриоза многие исследователи связывают с нарушением процессов апоптоза (Vinatier D., e.a., 2000; Harada T., e.a., 2004; Braun D.P., e.a., 2007). Показано, что эндометриальные клетки женщин с наружным генитальным эндометриозом резистентны к сигналам, запускающим апоптоз, что приводит к повышению их жизнеспособности в перитонеальной полости и определяет возможность эктопического роста эндометрия (Vinatier D., e.a., 2000; Harada T., e.a., 2007). Есть данные о том, что непосредственно в ткани эндометриоидных очагов снижена интенсивность процессов апоптоза (Dmowski W.P., e.a., 2001), и нарушен синтез факторов, регулирующих апоптоз, таких как Bcl-2, p53 (Zhang L., e.a.,

2000; Nishida M., e.a., 2005; Braun D.P., e.a., 2007). Однако до сих пор не установлено, в какой мере изменения апоптоза при эндометриозе связаны с нарушениями фертильности у данного контингента пациенток.

К основным индукторам апоптоза относятся молекулы FasL и TRAIL (Locksley R.M., e.a., 2001; Thorburn A., e.a., 2007). Регуляция апоптоза осуществляется различными факторами, важнейшими из которых являются цитокины, и в частности - трансформирующий фактор роста β (TGF β) (Jones R.L., 2006). Показано, что TGF β является цитокином плеiotропного действия, который играет важную роль в регуляции клеточного роста, пролиферации, ангиогенеза и непосредственно участвует в репродуктивных процессах (Luo X., 2003; Jones R.L., 2006). Однако в литературе отсутствуют данные о взаимосвязи между системной и локальной продукцией индукторов и регуляторов апоптоза и нарушениями репродукции у женщин с наружным генитальным эндометриозом и трубно-перитонеальным фактором.

Учитывая важную роль апоптоза на различных этапах процесса репродукции, можно предположить, что определение характера системной и локальной продукции факторов, индуцирующих и регулирующих апоптоз, а также выявление взаимосвязи между нарушениями апоптоза и особенностями гормонального фона и овариального резерва у женщин с бесплодием различного генеза поможет уточнить патогенетические механизмы нарушения репродуктивной функции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и наружным генитальным эндометриозом. На основании полученных данных будут разработаны новые критерии оценки состояния репродуктивной функции у женщин.

Цель исследования - установить роль индукторов апоптоза и TGF β 1 в механизмах нарушения фертильности у женщин с наружным генитальным эндометриозом и трубно-перитонеальным фактором бесплодия, на основании чего разработать новые критерии оценки состояния их репродуктивного здоровья.

Материалы и методы исследования

Обследовано 190 женщин: 35 практически здоровых женщин с нормальной репродуктивной функцией в супружеской паре (контрольная группа), 32 женщины с бесплодием, обусловленным трубно – перитонеальным фактором (I основная группа), 100 женщин с наружным генитальным эндометриозом в сочетании с бесплодием (II основная группа) и 23 женщины с наружным генитальным эндометриозом и ненарушенной фертильностью (группа сравнения).

В схему обследования входили общеклинические (согласно отраслевым стандартам объемов исследования в гинекологии), эндоскопические (гистероскопия, лапароскопия), электрофизиологические (ЭКГ), ультразвуковые (УЗИ), патоморфологические и иммунологические исследования.

Женщины контрольной группы поступали в отделение эндоскопической хирургии для плановой хирургической стерилизации по социальным показаниям согласно приказу МЗ РФ №303 от 1993 года. Перед проведением оперативного вмешательства женщины данной группы обследовались в женских консультациях г. Иваново и Ивановской области, в консультативно-диагностической поликлинике НИИ МиД.

Женщины с наружным генитальным эндометриозом и трубно-перитонеальным бесплодием обследовались на специализированном приеме в КДП ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий», в отделении нарушений репродукции гинекологической клиники НИИ МиД. Учитывались результаты предыдущих исследований.

На каждую женщину заполнялась «Карта клинично-лабораторных исследований», в которую вносились данные анамнеза, обследования из истории болезни и амбулаторных карт, сведения о тактике ведения больных и исходах заболевания.

Материалом для исследования служили: периферическая венозная кровь; перитонеальная жидкость. Образцы исследуемого материала забирались в стерильные пробирки.

Иммунологические методы

- выделение обогащенных популяций моноклеарных клеток (МНК) из периферической крови и перитонеальной жидкости стандартным методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина ($d=1,078$);

- определение экспрессии CD95 и CD95L молекул на поверхности лимфоцитов и моноцитов/макрофагов с помощью моноклональных антител (CALTAG Laboratories, USA) методом проточной цитофлюориметрии на приборе FACScan (Becton Dickinson, USA). В качестве флюорохромной метки использовали фикоэритрин (PE). Процедуру окрашивания и фиксации клеток проводили стандартным способом в соответствии с указаниями фирмы-разработчика. Анализ результатов проводили в программе "CellQuest Pro".

- определение уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола, ингибина В в сыворотке крови и концентрации гликоделина, sFasL, TRAIL, TGF β 1 в сыворотке крови и перитонеальной жидкости методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на микропланшетном ридере Multiscan EX (Labsystems, Finland). В работе были использованы коммерческие тест-системы следующих фирм-производителей: Monobind Inc. (Lake Forest, USA) для определения ФСГ и ЛГ; Diagnostics Biochem Canada Inc. (Canada) для определения эстрадиола; Diagnostic System Laboratories (Texas, USA) для определения ингибина В; Bioserv Diagnostics (Germany) для определения гликоделина; Bender Medsystems (Austria, Europe) для определения sFasL и TGF β 1; Invitrogen (CA, USA) для определения TRAIL. Анализ и интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-разработчика.

Морфологические методы

Производилась обзорная гистология. Оперативно удаленный материал фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине в течение 72 часов. После стандартной парафиновой проводки готовились срезы толщиной 4-5 мкм, окрашивались гематоксилином Эрлиха с докраской эозином и заключались в бальзам. В обзорных препаратах изучалась межлужочковая ткань, сосудистое русло и мышечный компонент. В работе использовался микроскоп «Биолам» с бинокулярной насадкой АУ – 12 (ЛОМО).

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась на ПК Intel Pentium 4, функционирующем под управлением операционной системы Microsoft Windows XP, с использованием программных компонентов пакета Microsoft Office 2003, с расчетом среднего арифметического и ошибки среднего арифметического с использованием программы Statistica 6.0 (44). Достоверность различий показателей женщин с эндометриозом по сравнению с контрольной группой определялась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Под наблюдение были взяты пациентки репродуктивного возраста от 20 до 45 лет. Средний возраст составил $32,83 \pm 1,10$ года в контрольной группе, $30,63 \pm 0,94$ года - в I основной группе, $29,14 \pm 0,51$ лет - во II основной группе и $33,57 \pm 1,27$ лет - в группе сравнения. Сравнительный анализ показателей среднего возраста в обследованных группах показал, что во II основной группе этот показатель был достоверно ниже такового как у здоровых женщин, так и у женщин группы сравнения ($p < 0,01$ в обоих случаях). Полученные нами данные согласуются с мнением большинства исследователей (Савицкий Г.А., 1999; Адамян Л.В., 2000; Кулаков В.И., 2001; Корнеева И.Е. с соавт., 2007), указавших на то, что женское бесплодие - прерогатива молодого возраста.

Средний возраст менархе соответствовал общепопуляционному и составил в контрольной группе $13,51 \pm 0,23$ года, в I группе - $13,59 \pm 0,25$ года, во II группе - $13,04 \pm 0,16$ года, в группе сравнения - $13,13 \pm 0,22$ года. Нами не было выявлено различий в становлении менструальной функции у женщин в клинических группах наблюдения. Своевременное начало менструаций от 11 до 15 лет, что соответствует средним показателям в популяции, отмечали 94,28% женщин в контрольной группе, 96,87% в I группе, 98,00% во II группе и в 100% случаев в группе сравнения. В ходе проведенного исследования было установлено, что нарушение менструальной функции в виде альгоменореи в I клинической группе отмечалось лишь у 25% женщин. У женщин II основной группы этот симптом был выявлен в 50,0% случаев, что превышало аналогичный показатель в контрольной группе (34,28%, $p < 0,001$). В группе женщин с эндометриозом без нарушений фертильности альгоменорея встречалась наиболее часто - у 60,87% женщин, что также было повышено относительно данного параметра в контрольной группе

($p < 0,001$). Таким образом, для всех женщин с эндометриозом было характерно повышение частоты встречаемости данного симптома. Результаты нашего исследования согласуются с мнением большинства авторов (Кулаков В.И. 2000; Kennedy S.M.A. 2003; Ozkan S., e.a., 2008) о присутствии нарушений менструальной функции при эндометриозе, в том числе альгоменореи, что является одной из наиболее частых причин обращения женщин к гинекологу.

Достоверные различия в группах были отмечены нами при изучении реализованной генеративной функции. Так, у женщин I группы достоверно реже, чем в группе здоровых женщин, встречалось двое и более родов в анамнезе (контрольная группа - 62,86%, I группа - 0,00%, $p < 0,001$), было ниже общее количество абортс (контрольная группа - 65,71%, I группа - 31,25%, $p < 0,01$), а также значительно чаще в анамнезе встречались эктопические беременности (контрольная группа - 0,00%, I группа - 46,87%, $p < 0,001$). Последнее является логичным по той причине, что одним из факторов, приводящих к внематочной локализации плодного яйца, является цилиарная дискинезия (Белобородов С.М., 2001), которая имела место у пациенток из I группы наблюдения.

Во II группе почти половина женщин (49,0%) не имели в анамнезе беременностей, что отличает их как от женщин контрольной группы (0,00%), так и от пациенток I основной клинической группы (12,50%) и группы сравнения (0,00%) ($p < 0,001$ во всех случаях).

На основании анамнестических данных в I группе достоверно чаще, чем в контрольной группе отмечались пластические операции на маточных трубах (сальпингостомия, сальпингоовариолизис) (контрольная группа - 0,00%, I группа - 25,00%, $p < 0,01$), а также туботомии (контрольная группа - 0,00%, I группа - 15,62%, $p < 0,05$) и тубэктомии (контрольная группа - 0,00%, I группа - 46,87%, $p < 0,001$). Ранее проведенные лапароскопические операции по поводу бесплодия (деструкция очагов эндометриоза) достоверно чаще встречались во II клинической группе (контрольная группа - 0,00%, II группа - 15,00%, $p < 0,001$). В то же время в данной группе реже встречались женщины, страдающие эрозией шейки матки (контрольная группа - 31,42%, II группа - 7,00%, $p < 0,01$). Этот факт мы связываем с тем, что большинству женщин из II клинической группы проводились неоднократные курсы противовоспалительной и антибактериальной терапии на этапе амбулаторного лечения, что могло профилактировать образование эрозии шейки матки, ведущей причиной которой, по данным литературы, является инфекционный фактор (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2005).

При изучении характера соматической патологии в анамнезе у женщин I основной клинической группы нами была выявлена повышенная по сравнению с показателями женщин контрольной группы частота встречаемости заболеваний пищеварительной системы (контрольная группа - 2,86%, I группа - 21,87%, $p < 0,05$). У женщин II основной группы реже встречались заболевания дыхательной системы (контрольная группа - 22,86%, II группа - 6,00%, $p < 0,05$). Хотелось бы отметить, что в целом в этой

группе реже выявлялась соматическая патология в анамнезе как по сравнению с пациентками I основной клинической группы (41,00% и 96,87%, соответственно в группах, $p < 0,01$), так и по сравнению с контрольной группой (41,00% и 65,71%, соответственно в группах, $p < 0,001$). Объяснить снижение частоты встречаемости соматической патологии у женщин с эндометриозом можно более частыми визитами женщин из этих групп к специалистам по поводу разнообразных жалоб, соответственно - более тщательному их обследованию и лечению.

В соответствии с критериями отбора пациенток у всех женщин I основной клинической группы наблюдения был диагностирован хронический сальпингит (100,00%). Все пациентки II группы имели наружный генитальный эндометриоз (100,00%), причем у большинства женщин (в 77,00% случаев) диагностировалась II стадия заболевания. При рассмотрении клинических проявлений эндометриоза пациентки предъявляли жалобы на диспареунию (16,00%), болевой синдром (9,00%) и дисхезию (8,00%).

Таким образом, группы infertильных женщин с эндометриозом и трубно-перитонеальным фактором, а также с эндометриозом и ненарушенной репродуктивной функцией были сопоставимы по большинству анализируемых клинических параметров. При этом для женщин I клинической группы было характерно повышенное количество эктопических беременностей в анамнезе, пластических операций на маточных трубах и высокая частота встречаемости заболеваний органов пищеварительной системы. Для бесплодных женщин с эндометриозом был характерен более молодой возраст, низкая частота встречаемости эрозии шейки матки и соматических заболеваний в анамнезе, и они реже, по сравнению с фертильными женщинами с эндометриозом, отмечали в жалобах альгоменорею.

Так как в основе многих причин, определяющих нарушение репродуктивной функции, лежат гормональные нарушения (Vinatier D., 2001; Gazvani R., Templeton A., 2002; Kitawaki J, 2002, Al Kadri H, 2009), в нашем исследовании было проведено определение уровня гонадотропных и половых гормонов в крови. Нами не было выявлено значительных изменений в сывороточном содержании ЛГ, ФСГ и эстрадиола в группе женщин с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором.

Для женщин с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом, было характерно повышенное по сравнению с показателями контрольной группы содержание в крови ЛГ (контрольная группа - $6,46 \pm 1,02$ мМЕ/мл, II основная группа $10,69 \pm 1,27$ мМЕ/мл, $p < 0,01$) и эстрадиола (контрольная группа - $109,95 \pm 12,80$ пг/мл, II основная группа $145,94 \pm 11,87$ пг/мл, $p < 0,05$). У женщин группы сравнения, у которых наличие эндометриозидных очагов не сопровождалось нарушением фертильности, также было выявлено повышенное содержание эстрадиола в сыворотке крови (контрольная группа - $109,95 \pm 12,80$ пг/мл, группа сравнения - $182,15 \pm 30,98$ пг/мл, $p < 0,05$). Таким образом, нарушения

гормонального фона были характерны только для женщин с наружным генитальным эндометриозом, вне зависимости от состояния их репродуктивной функции, и не отмечались у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием. Полученные нами данные согласуются с распространенным в литературе мнением о том, что эстрогены играют важную роль в патогенетических механизмах развития эндометриоза (Vinatier D., e.a., 2001; Gazvani R., Templeton A., 2002; Kitawaki J., e.a., 2002, Al Kadri H., e.a., 2009).

Важную информацию о состоянии репродуктивной функции женщин дает определение уровня ингибина В и гликоделина (Gougeon A., e.a., 2005; Yeung W.S., e.a., 2006). При изучении сывороточного уровня ингибина В нами было установлено, что у женщин I и II основных клинических групп наблюдения уровень ингибина В в сыворотке крови был значительно снижен по сравнению с аналогичным показателем в группе здоровых фертильных женщин (контрольная группа - $77,14 \pm 7,84$ пг/мл, I основная группа - $51,34 \pm 6,67$ пг/мл, II основная группа - $49,18 \pm 4,35$ пг/мл, $p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно).

Показатель сывороточного содержания ингибина В рассматривается в последнее время как один из наиболее надежных параметров оценки овариального резерва (Fried G., e.a., 2003; Wen X., e.a., 2006). Выявленное нами низкое сывороточное содержание ингибина В при обеих изученных нами формах бесплодия позволяет говорить об угнетении овариального резерва при нарушениях репродуктивной функции женщин, обусловленных как трубно-перитонеальным фактором, так и наружным генитальным эндометриозом. Следует особо отметить, что у пациенток с эндометриозом и ненарушенной фертильностью снижение сывороточного содержания ингибина В отмечено не было. Таким образом, этот показатель может быть рекомендован к использованию в качестве диагностического маркера для оценки овариального резерва у инфертильных пациенток с трубно-перитонеальным фактором и наружным генитальным эндометриозом.

Оценка системной и локальной продукции другого маркера репродуктивной функции - гликоделина показала, что в обеих группах пациенток с бесплодием было снижено по сравнению с показателями контрольной группы содержание гликоделина в перитонеальной жидкости (контрольная группа - $77,96 \pm 8,82$ нг/мл, I группа - $42,92 \pm 9,69$ пг/мл, II группа - $50,96 \pm 7,77$ нг/мл, $p < 0,01$, $p < 0,05$, соответственно). Учитывая важную роль гликоделина в фертилизации, можно предположить, что изменение локального содержания данного фактора может быть непосредственно связано с нарушением процессов оплодотворения и имплантации у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом.

При изучении сывороточного содержания гликоделина нам не удалось выявить значительных изменений данного показателя при бесплодии, обусловленном трубно-перитонеальным фактором. В то же время у женщин с бесплодием при наружном генитальном эндометриозе сывороточное

содержание гликоделина было значительно повышено как относительно показателей контрольной группы, так и относительно показателей фертильных женщин с эндометриозом (контрольная группа - $6,80 \pm 3,04$ нг/мл, II основная группа - $17,11 \pm 3,40$ нг/мл, группа сравнения - $3,67 \pm 0,73$ нг/мл, $p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно). Таким образом, высокое сывороточное содержание гликоделина является отличительной характеристикой группы женщин с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом.

Известно, что апоптоз непосредственно обеспечивает сбалансированное поддержание клеточного гомеостаза в органах репродуктивной системы, в первую очередь в эндометрии и в яичниках. Физиологическое течение процессов апоптоза является необходимым условием обеспечения процессов репродукции, включая созревание яйцеклетки, оплодотворение, имплантацию и развитие плода (Abrahamson P.A., Zorn T.M., 1993; Betts D.H., e.a., 2008). Показано, что нарушения регуляции апоптоза могут приводить к развитию осложнений беременности, а также к нарушению репродуктивной функции женщин (Ding F., e.a., 2002).

В нашем исследовании мы попытались оценить характер регуляции апоптоза при нарушениях репродуктивной функции у женщин различной этиологии. Нами было изучено содержание двух основных индукторов апоптоза - sFasL и TRAIL в периферической крови и перитонеальной жидкости женщин с бесплодием при трубно-перитонеальном факторе и при наружном генитальном эндометриозе. Достоверных изменений в системной и локальной продукции sFasL при бесплодии различного генеза нами выявлено не было, но отмечался ряд закономерностей в изменении продукции такого индуктора апоптоза, как TRAIL.

Так, у женщин с бесплодием при трубно-перитонеальном факторе сывороточный уровень TRAIL не отличался от такового у здоровых женщин, тогда как при бесплодии, ассоциированном с наружным генитальным эндометриозом, содержание TRAIL в крови было достоверно снижено относительно показателей контрольной группы (контрольная группа - $927,20 \pm 74,26$ пг/мл, II основная группа - $635,39 \pm 78,02$, $p < 0,01$). Следует отметить, что данное изменение, по-видимому, в большей степени было связано не с нарушением репродуктивной функции у данного контингента пациенток, а с наличием у них эндометриоидных очагов. Об этом свидетельствует выявленный нами факт снижения сывороточного содержания TRAIL у женщин с эндометриозом и ненарушенной фертильностью (контрольная группа - $927,20 \pm 74,26$ пг/мл, группа сравнения - $658,00 \pm 86,15$, $p < 0,05$). Известно, что TRAIL или TNF-связанный апоптоз-индуцированный лиганд, индуцирует апоптоз в клетках-мишенях, связываясь со специфическими рецепторами на их поверхности (Thorburn A., 2007). Полученные нами данные о низком сывороточном содержании TRAIL позволяют говорить о снижении интенсивности процессов апоптоза на системном уровне при наружном генитальном эндометриозе вне зависимости от наличия или отсутствия у пациенток бесплодия.

Та же закономерность отмечалась нами и в отношении продукции одного из важных факторов, регулирующих апоптоз - TGFβ1. Продукция данного фактора роста в сыворотке крови не менялась у женщин с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором, но значительно повышалась у пациенток с эндометриозом вне зависимости от состояния их репродуктивной функции (контрольная группа - 10,85±3,88 нг/мл, I группа - 47,06±15,14, группа сравнения - 46,56±15,60 нг/мл, p<0,05 в обоих случаях). Известно, что TGFβ - это мультифункциональный фактор роста, который регулирует клеточный рост, дифференцировку и апоптоз (Luo X., e.a., 2003; Stahl P.J., e.a. 2001) Изменения в продукции TGFβ связаны с развитием различных видов патологии, в том числе - опухолевого роста (Luo X., e.a., 2003). Показано, что на поздних стадиях опухолевого роста TGFβ действует как фактор, усиливающий рост инвазию и метастазирование клеток опухоли за счет иммуносупрессорного действия, деградации экстрацеллюлярного матрикса и усиления ангиогенеза (Jones E., e.a., 2009). В литературе существует точка зрения о том, что развитие эндометриоза во многом напоминает доброкачественный опухолевый процесс (Vinatier D., 2001). Выявленное нами высокое сывороточное содержание TGFβ1 у женщин с наружным генитальным эндометриозом согласуется с этим мнением и свидетельствует о наличии системной иммуносупрессии у пациенток с эндометриозом, что может способствовать нарушению своевременного ответа иммунной системы на эктопический рост эндометрия в перитонеальной полости.

Важную роль в непосредственном осуществлении процессов апоптоза играют клетки иммунной системы. Известно, что на поверхности многих типов иммунокомпетентных клеток экспрессируются такие апоптоз-индуцирующие молекулы, как FasL и TRAIL (Maher S., e.a., 2002; Thorburn A., 2007). Кроме того, на всех типах клеток иммунной системы, как и на всех других клетках организма, экспрессируются Fas молекулы, через которые осуществляется запуск апоптоза (Maher S., e.a., 2002). Поэтому уровень экспрессии Fas молекул на поверхности лимфоцитов и фагоцитов в определенной степени отражает интенсивность процессов апоптоза при различных патологических ситуациях. В связи с этим, для уточнения характера регуляции апоптоза при бесплодии различной этиологии мы оценили особенности экспрессии Fas и FasL молекул лимфоцитами и фагоцитами крови и перитонеальной жидкости бесплодных женщин с трубно-перитонеальным фактором и наружным генитальным эндометриозом.

Было установлено, что в периферической крови женщин с эндометриозом вне зависимости от состояния их репродуктивной функции было снижено по сравнению с показателями здоровых женщин содержание Fas-позитивных лимфоцитов (контрольная группа - 19,89±1,46%, II группа - 8,94±1,03%, группа сравнения - 9,53±1,12, p<0,001 в обоих случаях) и FasL-позитивных моноцитов (контрольная группа - 37,20±2,67%, II группа -

23,22±2,11%, группа сравнения - 25,44±3,16, $p<0,001$, $p<0,01$, соответственно). В перитонеальной жидкости женщин с наружным генитальным эндометриозом нами также отмечалось угнетение экспрессии FasL молекул на поверхности макрофагов (контрольная группа - 57,13±1,97%, II группа - 45,21±2,34%, группа сравнения - 32,47±3,66%, $p<0,01$, $p<0,001$ соответственно). Известно, что экспрессия FasL молекул определяет активное участие фагоцитарных клеток в индукции апоптоза в Fas-позитивных клетках-мишенях (Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., 2002). Поэтому снижение экспрессии FasL молекул может вести к нарушению апоптоз-индуцирующей функции мононуклеарных фагоцитов при эндометриозе.

В обеих основных группах женщин с бесплодием была значительно повышена экспрессия Fas молекул перитонеальными макрофагами (контрольная группа - 45,58±2,80%, I группа - 59,27±2,44%, в II группа - 55,87±2,45%, $p<0,01$, $p<0,05$, соответственно). Подобных изменений мы не выявили у женщин с наружным генитальным эндометриозом и ненарушенной фертильностью. По-видимому, высокий уровень экспрессии Fas молекул перитонеальными макрофагами является отличительной чертой пациенток с бесплодием.

Известно, что наличие мембранной экспрессии Fas молекул одновременно свидетельствует о готовности Fas-позитивной клетки к вступлению в апоптоз и о повышенной активации данной Fas-позитивной клетки (Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В., 2002). Поэтому высокий уровень Fas+ макрофагов в перитонеальной жидкости женщин с бесплодием, обусловленным как трубно-перитонеальным фактором, так и наружным генитальным эндометриозом, можно расценивать как увеличение содержания активированных фагоцитов, ассоциированное с бесплодием. Данный феномен может быть непосредственно связан с наличием перитонеального воспаления, отмечаемого при данных формах бесплодия за счет усиления продукции активированными макрофагами провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и различных ферментов, оказывающих негативное воздействие на репродуктивные процессы (Камыш Е.С., с соавт., 2009; Harada T., e.a., 2001; Mulayim N., e.a., 2003).

Дополнительно отличительной характеристикой группы пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия являлось повышенное по сравнению с контрольной группой содержание Fas+ лимфоцитов в перитонеальной жидкости (контрольная группа - 22,32±1,58%, I группа - 33,25±2,31%, $p<0,001$). По-видимому, при данной форме бесплодия развитие перитонеального воспаления связано не только с активацией системы макрофагов, но и с активацией реакций адаптивного звена иммунитета, опосредованного лимфоцитами.

Суммируя полученные нами результаты, можно сделать заключение о том, что в основе механизмов нарушения фертильности у женщин с трубно-перитонеальным фактором и наружным генитальным эндометриозом лежит

снижение овариального резерва, угнетение продукции гликоделина в перитонеальной жидкости при высоком уровне экспрессии Fas молекул перитонеальными макрофагами. Только у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием усилена активация перитонеальных лимфоцитов, проявляющаяся повышением экспрессии Fas молекул. Развитие бесплодия при наружном генитальном эндометриозе ассоциировано с гормональными изменениями и с высоким сывороточным содержанием гликоделина. У всех женщин с наружным генитальным эндометриозом вне зависимости от состояния их репродуктивной функции отмечается нарушение продукции факторов, индуцирующих и регулирующих апоптоз, таких как TRAIL и TGF β 1, сопровождающееся снижением готовности к вступлению в апоптоз периферических лимфоцитов и апоптоз-индуцирующей активности фагоцитов, что может приводить к угнетению апоптоза и создавать условия, благоприятные для развития эндометриоидных очагов в перитонеальной полости.

Заключение

1. У женщин с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором и наружным генитальным эндометриозом, снижены уровни ингибина В в сыворотке крови и гликоделина в перитонеальной жидкости. У женщин с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием повышено содержание гликоделина, эстрадиола и ЛГ в сыворотке крови.

2. У женщин с бесплодием, ассоциированным с трубно-перитонеальным фактором, отсутствуют изменения в содержании растворимых индукторов апоптоза sFasL и TRAIL в сыворотке крови и перитонеальной жидкости. Женщины с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом, также как и фертильные женщины с наружным генитальным эндометриозом, характеризуются сниженным уровнем TRAIL в сыворотке крови.

3. Содержание TGF β 1 в сыворотке крови повышено у женщин с наружным генитальным эндометриозом вне зависимости от состояния их репродуктивной функции и не меняется у женщин с бесплодием, ассоциированным с трубно-перитонеальным фактором.

4. Для женщин с бесплодием, обусловленным как трубно-перитонеальным фактором, так и наружным генитальным эндометриозом, характерно повышенное содержание в перитонеальной жидкости Fas+ макрофагов. Отличительной чертой женщин с бесплодием при трубно-перитонеальном факторе является высокая готовность к апоптозу перитонеальных лимфоцитов. Наличие наружного генитального эндометриоза у женщин вне зависимости от состояния их репродуктивной функции ассоциировано со снижением показателей готовности к вступлению в апоптоз периферических лимфоцитов, а также с угнетением

экспрессии FasL молекул периферическими моноцитами и перитонеальными макрофагами.

5. Показатели сывороточного содержания TGF β 1 и TRAIL позволяют дифференцированно диагностировать причину бесплодия у инфертильных женщин.

Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П., Рачкова О.В., Круглова Л.В.

ЗНАЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В САМОПРОИЗВОЛЬНОМ ПРЕРЫВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ МАЛОГО СРОКА (МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

*Федеральное государственное учреждение
«Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
имени В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной
медицинской помощи», г. Иваново, Россия*

Введение

Проблема воспалительных заболеваний органов мочевыделительной системы при беременности заключена не только в развитии острого гестационного пиелонефрита, но и во влиянии вышеуказанной патологии на адекватное становление морфо-функциональных отношений в системе «мать-плацента-плод». Показано, что хроническая инфекция мочевыводящих путей ведет к нарушению созревания плаценты во 2-м и 3-м триместрах беременности и является одной из причин развития хронической плацентарной недостаточности [1]. Кроме того, хронический пиелонефрит является предрасполагающим фактором развития нефропатии беременных. Недостаточно изученным остается влияние хронической инфекции мочевыделительного тракта на течение и исходы 1-го триместра беременности.

Цель настоящего исследования – установить значение хронических воспалительных заболеваний мочевыделительной системы в спонтанном прерывании беременности в первом триместре на основании изучения патоморфологических изменений эндометрия и ворсинчатого хориона.

Материалы и методы исследования

Проведено патогистологическое исследование соскобов эндометрия при самопроизвольном прерывании беременности в срок гестации от 5 до 10 недель. Основную группу составили 23 женщины, имеющие в анамнезе диагноз латентное течение хронического пиелонефрита и 15 женщин с

хроническим циститом, обострившемся в период настоящей беременности. Группу сравнения составили 30 случаев физиологически развивающейся беременности, прерванной путем медицинского аборта в указанные выше сроки по желанию женщины.

Для гистологического анализа материал спонтанных и искусственных аборт фиксировали в 10 % формалине, заливали в парафин. Полученные срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты и обсуждение.

Структура хориального дерева в группе сравнения соответствовала развивающейся беременности и представлена третичными мезенхимальными ворсинами, поверхность которых выстлана двухслойным трофобластическим покровом. В рыхлой строме каждой из ворсин находится не менее 3 капилляров и до 4-8 плацентарных макрофагов. На периферии ворсинчатого хориона встречались единичные бессосудистые ворсины. Признаки дифференцировки створовых ворсин обнаружены на 7-8-й неделе гестации.

Гестационная перестройка эндометрия в группе физиологически развивающейся беременности отражала нормальную функцию гравидарного желтого тела и характеризовалась децидуализацией стромы, появлением спиральных артерий и пилообразной трансформацией эндометриальных желез. В зоне плацентации выявлена выраженная интерстициальная инвазия цитотрофобласта с нидацией клеток в стенки желез и сосудов. Внутрисосудистая инвазия с замещением клеток эндотелия, а в ряде случаев с образованием внутрисосудистых трофобластических «пробок» обнаружена в 20-ти соскобах (67%). Результатом инвазии цитотрофобласта в сосудистую стенку явилось гестационное ремоделирование спиральных артерий во всех случаях развивающейся беременности.

Структурные изменения ворсинчатого хориона в основной группе при самопроизвольном прерывании беременности распределились следующим образом. В 18-ти случаях (47%) преобладали бессосудистые ворсины с отежной стромой. Трофобластический покров большинства ворсин истончен за счет исчезновения цитотрофобластического слоя. В 16-ти случаях (42,5%) большая часть ворсин гиповаскуляризирована. В строме ворсин визуализируется от 3-х и менее капилляров. В материале 4-х спонтанных аборт (10,5%) обнаружены склерозированные хориальные ворсины с атрофией трофобластического покрова. Плацентарные макрофаги в бессосудистых и склерозированных ворсинах отсутствовали, а в гиповаскуляризированных ворсинах их количество уменьшалось и не превышало 1-3 клетки на одну ворсину. Начальные признаки дифференцировки створовых ворсин в виде формирования сосудов с мышечной стенкой обнаружены только в случаях хорошо васкуляризированной стромы.

Структура гравидарного эндометрия при самопроизвольных абортах соответствовала сроку гестации в 74% случаев. В оставшихся 10 случаях темпы децидуализации эндометриальной стромы и спирализации артерий снижены. Ткань париетального эндометрия находилась в состоянии отека и включала предецидуальные и промежуточные децидуальные клетки. Артерии слабо спирализованы с истонченной стенкой и узким просветом. Интенсивность интерстициальной цитотрофобластической инвазии базального эндометрия в основной группе значительно отставала от гестационного срока. Инвазия достигала в 58% случаев только поверхностных отделов компактного слоя с очаговыми отложениями фибриноида вокруг трофобластических клеток. В 42% фибриноид имел вид сплошной полосы, но интерстициальная инвазия распространялась не далее компактного слоя. Внутрисосудистый компонент трофобластической инвазии с замещением единичных эндотелиальных клеток цитотрофобластом диагностирован только в 16-ти соскобах эндометрия. Гестационное ремоделирование эндометриальных сегментов спиральных артерий в группе самопроизвольных абортов незавершено. В стенке сосудов среди мышечных волокон определяются единичные цитотрофобластические клетки и разрозненные депозиты фибриноида, при этом эндотелиальная выстилка на большем протяжении сохранена.

В случаях обострения хронического цистита, клинически доказанного у 15 женщин, в компактном и спонгиозном слоях эндометрия обнаружены периваскулярные воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, плазмоцитов и единичных полиморфноядерных лейкоцитов. Стенки спиральных артерий утолщены за счет гиперплазии мышечных волокон и склероза. В ряде случаев встречалась морфологическая картина продуктивного васкулита. В париетальном и базальном эндометрии выявлены очаговые некрозы децидуальных клеток с перифокальной инфильтрацией полиморфноядерными лейкоцитами. Вышеописанные изменения, по мнению ряда исследователей [2,3], соответствуют морфологической картине гематогенного эндометрита.

Заключение

1. Хронические воспалительные заболевания, такие как латентно текущий пиелонефрит и хронический цистит, играют большую роль в спонтанном прерывании беременности в первом триместре.

2. Среди морфологических проявлений спонтанного аборта у женщин с хронической инфекцией мочевыделительной системы на первый план выступают нарушения дифференцировки и васкуляризации ворсинчатого хориона, которые в случаях бессосудистых и склерозированных ворсин несут критический характер и приводит к гибели эмбриона.

3. Не менее важным патогенетическим механизмом самопроизвольного прерывания беременности является недостаточность

первой волны инвазии цитотрофобласта с замедлением гестационной перестройки маточно-плацентарных артерий.

4. Гематогенный эндометрит, как непосредственная причина самопроизвольного аборта, развивается в результате обострения во время беременности воспаления в мочевыделительном тракте, в частности, в мочевом пузыре.

Список использованных источников

1. Судакова Н.М. Морфофункциональная характеристика плаценты у беременных с хроническим пиелонефритом и урогенитальным хламидиозом. // Архив патологии. – 2004. – № 5. – С. 21-24.
2. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. СПб.: «ГРААЛЬ»; 1999.
3. Цинзерлинг В.А. Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. СПб.: «Элби СПб», 2002.

Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Можяева Т.А., Соловьева А.Е.

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ФОНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТА ГАБРИГЛОБИН

Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства детства им.В.Н.Городкова»

Введение

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – полиэтиологичное нарушение репродуктивной функции со сложным патогенезом. Причины его разнообразны и проявляются в различных сочетаниях друг с другом. Однако во всех случаях имеет место инфекционный фактор как ведущий или фоновый компонент, представленный смешанной вирусно-бактериальной инфекцией, что сопровождается выраженными иммунными нарушениями на системном и локальном уровнях [1]. Среди иммунологических аспектов невынашивания беременности большое внимание привлекает роль антифосфолипидных антител [2]. В структуре причин ПНБ антифосфолипидный синдром (АФС) составляет 27-42%.

В лечении женщин с невынашиванием беременности всё чаще используют иммуноглобулины для внутривенного введения [5]. Однако, механизм иммуномодулирующего эффекта иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГВВ) у женщин с ПНБ и АФС пока остается не достаточно выясненным.

Цель исследования – оценить особенности инфекционного фона беременных женщин с ПНБ и возможности его коррекции с применением препарата ИГВВ Габриглобин.

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-иммунологическое обследование 39 беременных женщин и 56 небеременных женщин с ПНБ ранних сроков в анамнезе, в т.ч. 29 небеременных пациенток с АФС (I группа), 27 небеременных пациенток с ПНБ без АФС (II группа) и 20 женщин с ненарушенной фертильной функцией (контрольная группа). Инфекционный статус оценивали путём определения антител к возбудителям инфекций в периферической крови и выявления ДНК возбудителей в мазках-соскобах. В ходе работы у небеременных женщин была проведена оценка уровня различных субпопуляций естественных киллеров (CD16+, CD56+, CD16+CD56+) в периферической крови и уровня цитокинов, характерных для этой клеточной популяции (ИФН γ , ФНО α), а также их рецепция и влияние на данные параметры препарата Габриглобин *in vitro*. Габриглобин – первый отечественный препарат, имеющий неповрежденную молекулу IgG, обладающий антительной активностью против различных вирусов и бактерий. Применению Габриглобина в клиниках нашего института предшествовали экспериментальные исследования механизма иммуномодулирующего действия данного препарата у женщин с ПНБ.

Результаты и обсуждение

Исследование инфекционного фона методом ИФА показало, что в группе небеременных женщин с ПНБ и АФС достоверно чаще встречались IgM антитела к *Chlamydia trachomatis* (13,8%), по сравнению с параметрами группы контроля и группы женщин без АФС ($p < 0,05$, в обоих случаях). В группе женщин с ПНБ и АФС частота выявления ДНК *Mycoplasma hominis* (13,8%) и *Ureaplasma urealyticum* (27,6%) была достоверно выше в сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). При сравнении показателей женщин с ПНБ без АФС и с АФС у последних отмечался значительно более высокий уровень частоты выявления ДНК *Mycoplasma hominis* ($p < 0,05$). Таким образом, у небеременных женщин с ПНБ и АФС чаще выявляются маркёры активной микоплазменной и хламидийной инфекции. По-видимому, именно данная инфекция может быть одним из факторов, участвующих в развитии АФС у женщин с ПНБ. Это представляется вполне логичным, поскольку представители класса Mollicutes способны индуцировать синтез аутоантител.

У женщин с ПНБ и АФС в периферической крови было достоверно повышено количество всех изучавшихся субпопуляций ЕК: CD16+ - $13,54 \pm 1,00\%$; CD56+ - $11,27 \pm 0,71\%$; CD16+CD56+ - $5,78 \pm 0,72\%$, по сравнению с аналогичными показателями женщин контрольной группы ($p < 0,01$, $p < 0,001$

и $p < 0,05$ соответственно). Сопоставление результатов группы женщин с ПНБ без АФС (I группа) с показателями группы контроля показало достоверное увеличение у них содержания ЕК с фенотипом CD56+ - $8,95 \pm 0,86\%$ ($p < 0,05$). При сравнении параметров женщин с ПНБ без АФС и с АФС у последних отмечался достоверно более высокий уровень всех типов ЕК, в том числе и активированных (CD16+CD56+) ($p < 0,05$, $p < 0,05$ и $p < 0,01$, соответственно).

У женщин с ПНБ и АФС (II группа) спонтанная продукция ФНО α была достоверно увеличена по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$), в то же время продукция ИФН γ была значительно ниже показателей группы контроля ($p < 0,01$). Известно, что усиление выработки ФНО α характерно для воспалительной реакции и могло быть обусловлено выявленными нами изменениями инфекционного фона в обеих клинических группах. Установлено, что ИФН γ играет важную роль в обеспечении инвазии трофобласта и модификации спиральных артерий матки, поэтому снижение его продукции при невынашивании беременности ранних сроков может вести к нарушению плацентации и преждевременному прерыванию беременности на ранних сроках [4].

Проведенные исследования показали также значительное увеличение уровня ЕК, экспрессирующих рецепторы к ИФН γ (CD56+CD119+) ($p < 0,001$), ФНО α I типа (CD16+CD120a+, CD56+CD120a+) ($p < 0,01$, $p < 0,001$, соответственно) и ФНО α II типа (CD56+CD120b+) ($p < 0,001$), в группе женщин с ПНБ и АФС, по сравнению с параметрами группы контроля. В то же время для группы женщин с ПНБ без АФС было характерно повышение содержания CD16+ ЕК, экспрессирующих маркер CD120a+, в сравнении с показателями контрольной группы женщин ($p < 0,05$).

При сравнении параметров женщин с ПНБ с АФС и без АФС было установлено, что увеличение содержания ЕК с фенотипом CD56+, экспрессирующих CD120a и CD120b молекулы ($p < 0,001$, во всех случаях), а также CD56+CD119+ лимфоцитов ($p < 0,01$) и CD119+ клеток в общей популяции лимфоцитов ($p < 0,01$) было более выраженным у женщин с ПНБ и АФС.

Известно, что рецепторы к ФНО α 1 типа определяют проведение проапоптотического сигнала в клетку, а рецепторы 2 типа связаны с усилением клеточной пролиферации [3]. Складывается впечатление, что у женщин с АФС нарушен баланс апоптоза и пролиферации ЕК, что может приводить к накоплению ЕК. Это предположение согласуется с нашими данными о повышении количества ЕК, наиболее выраженным у женщин с АФС.

Действие Габриглобина *in vitro* оценивали в сравнении с исходным уровнем и уровнем активности при взаимодействии с комплексом ФМА (Sigma, США). Полученные нами результаты показали, что ФМА достоверно повышал содержание CD69+ клеток в общей популяции лимфоцитов во всех исследуемых группах (контрольная группа - $p < 0,01$; I группа - $p < 0,05$; II группа - $p < 0,05$), повышал содержание активированных CD16+ ЕК в

периферической крови полученной от женщин контрольной группы и женщин с ПНБ с АФС, а также активированные CD56+ ЕК от здоровых женщин ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно). Существенно увеличивал содержание CD119+ клеток в общей популяции лимфоцитов выделенных из периферической крови в контрольной группе и у женщин с ПНБ без АФС по отношению к исходным данным, повышал уровень CD16+, экспрессирующих рецепторы к ИФН γ , в группе женщин с ПНБ с АФС, а также CD56+, экспрессирующих CD119 молекулы во всех исследуемых группах ($p < 0,05$ во всех случаях).

Было установлено, что добавление в культуральную среду Габриглобина приводило к достоверному увеличению содержания CD69+ клеток в общей популяции лимфоцитов полученных из периферической крови здоровых женщин и женщин с ПНБ и АФС (II группа) ($p < 0,05$), уровня CD69+ клеток в популяции CD16+ ЕК ($p < 0,01$) в группе контроля и уровня CD56+CD69+ лимфоцитов женщин с ПНБ без АФС ($p < 0,05$).

Габриглобин значительно повышал содержание CD119+ клеток в общей популяции лимфоцитов полученных из периферической крови всех обследованных групп женщин (контрольная группа - $p < 0,05$; I группа - $p < 0,05$; II группа - $p < 0,01$), а также увеличивал уровень CD16+ ЕК, экспрессирующих CD119 молекулы, в группе женщин с ПНБ с АФС и контрольной группе ($p < 0,01$, $p < 0,05$, соответственно), содержание CD56+CD119+ лимфоцитов в контрольной группе женщин и во II группе по отношению к исходным данным ($p < 0,05$, в обоих случаях).

Мы изучили влияние Габриглобина на особенности спонтанной продукции ФНО α и ИФН γ , которые оценивали по содержанию данных цитокинов в супернатантах коротко живущих культур мононуклеарных клеток при привычном невынашивании беременности без АФС и с АФС.

В результате исследования было установлено, что секреция провоспалительного цитокина ИФН γ достоверно повышалась в пробе с ФМА в контрольной группе по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,01$). При культивировании клеток с Габриглобином выявлялось существенное снижение уровня ФНО α в СН всех исследуемых групп ($p < 0,01$, $p < 0,05$, $p < 0,05$, соответственно), и в тоже время увеличение спонтанной продукции ИФН γ при ПНБ с АФС ($p < 0,05$).

Таким образом, при оценке действия Габриглобина *in vitro* было выявлено, что в группе женщин с привычным невынашиванием беременности без АФС препарат значительно увеличивал содержание CD119+ лимфоцитов, CD56+CD69+ и ингибировал продукцию ФНО α по сравнению с показателями исходного уровня ($p < 0,05$, во всех случаях). Тогда как в группе женщин с привычным невынашиванием беременности с АФС Габриглобин повышал содержание CD69, CD119+, CD16+CD119+, CD56+CD119+, ИФН γ и снижал продукцию ФНО α .

Из литературы известно, что иммуноглобулины содержат антиидиотипические антитела против ассоциированного с волчанкой 4В4 перекрёстно реагирующего идиотипа, за счет уменьшения производства

аутоантител в результате подавления активности В-клеток, нейтрализации аутоантител и аутоантигенов, восстановление иммунного баланса [4], что подтверждено результатами наших исследований.

Результатом активации ЕК (CD56+), рецепции ИФН γ ЕК (CD16+CD119+ и CD56+CD119+) и модуляции спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО α и ИФН γ) под влиянием Габриглобина может быть усиление противовирусной и противоинфекционной защиты, улучшение плацентации и обеспечение инвазии трофобласта, а ингибирование продукции ФНО α может способствовать подавлению воспалительной реакции при привычном невынашивании беременности, что позволит предотвратить угрозу наступления выкидыша, связанного с активацией бактериально-вирусной инфекции, и предупредить развитие воспалительных осложнений, сократить сроки заболеваний и способствовать более благоприятному их исходу.

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что ПНБ сопровождается нарушением количества и функции ЕК, которые были более выражены у женщин с АФС. Габриглобин способен оказывать иммуномодулирующий эффект, нормализуя функции иммунной системы. Однако его действие зависит от исходного состояния иммунокомпетентных клеток, что требует дифференцированного подхода к их назначению.

В клинике Габриглобин был использован нами в лечении 39 беременных женщин с ПНБ в анамнезе и клиникой угрозы прерывания. Пациентки были обследованы в соответствии со стандартом оказания высокотехнологичной помощи беременным женщинам с ПНБ. Репродуктивная функция была реализована лишь у 40,7% женщин. Отмечена высокая частота воспалительных заболеваний матки и придатков (48,1%), эктопии шейки матки (40,7%), НМФ в виде нерегулярных менструаций (11,1%), альгоменореи (44,4%), гиперполименореи (25,9%) в анамнезе. Среди экстрагенитальной патологии у них преобладали хронический пиелонефрит (25,9%), хронический бронхит (22,2%), хронический рецидивирующий назо-лабиальный герпес (18,5%), а также имели место детские инфекции и частые респираторные инфекции (81,5%). При оценке инфекционного фона методом ИФА выявлено 100% смешанное вирусно-бактериальное инфицирование данной группы женщин (выявление IgM и IgG АТ). Причем, у каждой третьей пациентки выявлены маркеры острого инфекционного процесса: IgM АТ к HSV 1, 2 встречались в 15,4%, к CMV в 7,69% случаев, IgA АТ к *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* встречались с одинаковой частотой (10,26%). В 75% случаев выявлено снижение уровня ТБГ в сыворотке крови женщин, что говорит о развивающейся первичной плацентарной недостаточности.

Лечение Габриглобином проводилось во II триместре беременности при наличии клинико-лабораторных признаков активной вирусной инфекции (обострение назо-лабиального или генитального герпеса, выявление IgM к вирусу простого герпеса I-II типа и/или цитомегаловирусу в периферической крови). Габриглобин назначали в дозе 2,5г. трижды через

день. Отмечено исчезновение специфических IgM антител через 2-4 нед. после лечения, улучшение функции фетоплацентарного комплекса, успешное пролонгирование беременности до срока родов с благополучным исходом для плода.

Заключение

У небеременных женщин с ПНБ в анамнезе Габриглобин в эксперименте *in vitro* оптимизирует содержание и функцию периферических естественных киллеров, прежде всего, за счет нормализации спонтанной продукции и рецепции ими цитокинов, принимающих непосредственное участие в процессах инвазии трофобласта. Опыт применения Габриглобина в лечении угрозы невынашивания, связанной с персистирующей вирусной инфекцией, а также оптимальное соотношение «цена-качество» позволяют рекомендовать данный отечественный препарат ИГВВ к широкому применению в ведении беременных женщин во II и III триместрах при наличии соответствующих показаний (персистирующая герпес-вирусная инфекция, антифосфолипидный синдром, резус-конфликтная беременность).

Список использованных источников

1. Посисеева Л.В., Малышкина А.И., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Перетятко Л.П., Фетисова И.Н. Реабилитация репродуктивного здоровья супружеских пар с невынашиванием беременности. Иваново: Иваново, 2008; 238 с.
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада, 2002; 304 с.
3. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление. 2004. № 3(2), 16-22.
4. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В., Посисеева Л.В., Панова И.А., Малышкина А.И., Фетисова И.С. Иммунологическая загадка беременности. Иваново: МИК. 2005; 276 с.
5. Carp H. J. A., Ahiron R., Mashlach S. et al/ Intravenous immunoglobulin in women with five or more abortions. Am J Reprod Immunol. 1996. vol. 35. 360–362.

Л.В. Посисеева, С.Б. Назаров, В.Н. Никаноров, Ю.А. Ляпина, А.О. Назарова

ПРИМЕНЕНИЕ НАРУЖНОЙ ЭЛЕКТРОГИСТЕРОГРАФИИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ В ПОЗДНИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

*ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
им. В.Н. Городкова», г. Иваново, Россия*

*ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия Росздрава»,
кафедра акушерства, гинекологии и медицинской генетики, г. Иваново, Россия*

Введение

Электрогистерография (ЭГГ) представляет собой регистрацию биоэлектрической активности матки. ЭГГ может проводиться при

наложении электродов на поверхность матки (в экспериментальных исследованиях) или на шейку матки. В последние годы разработан неинвазивный метод количественной оценки биоэлектрической активности матки, который основан на регистрации электрических сигналов данного органа с поверхности передней брюшной стенки (3,4).

Исследования биоэлектрической активности матки проводятся достаточно давно, однако до последнего времени исследователи были ограничены в использовании ЭГГ короткими периодами одно- и двухканальной регистрации. Вместе с тем, ЭГГ имеет медленноволновую природу с периодами колебаний от долей секунды до нескольких минут. Описанные методики электрогистерографии в клинике имеют ряд недостатков: непродолжительное время регистрации показателей, малое количество электродов (максимум четыре), не изучался градиент электрической активности миометрия, использование внутреннего электрода придаёт исследованию инвазивность. Вместе с тем, изменения биоэлектрической активности матки могут иметь диагностическое значение, как при нормальном течении беременности и родового акта, так и при патологическом их течении (1,2).

Информативность метода изучения биоэлектрической активности матки может быть повышена благодаря внедрению новых компьютерных технологий. В связи с чем, усовершенствование данного метода по регистрации биоэлектрической активности матки является актуальным.

Цель исследования - усовершенствовать методику наружной электрогистерографии для изучения биоэлектрической активности матки у женщин с нормальным течением беременности и угрозой прерывания в сроки 22-36 недель гестации.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 56 пациенток с угрозой прерывания беременности в сроки 22-36 недель, которые составили основную группу. Беременные поступали на стационарное лечение в акушерскую клинику ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий», г. Иванова (Российская Федерация). Исследование биоэлектрической активности матки у них проводилось до назначения токолитической терапии. Контрольную группу составили 57 женщин с нормальным течением гестационного процесса в сроки 22-36 недель, находившихся на амбулаторном приёме в 9 женской консультации г. Иванова.

С целью проведения наружной электрогистерографии мы применили аппарат с программным обеспечением «Нейрон Спектр - 1» ООО «НейроСофт», (г. Иваново). «Нейрон Спектр - 1» снабжен восьмиканальным входом и позволяет регистрировать электрические потенциалы миометрия беременной матки с различных участков исследуемого органа с поверхности передней брюшной стенки. Учитывая длинноволновую природу ЭГГ, было

увеличено время регистрации до 30 минут. Пропускная способность фильтров частотного диапазона составляла 0,5-2,0 Гц. Перед наложением восьми чувствительных электрических датчиков на кожу наносился электропроводный гель для улучшения контакта и проведения электрического импульса.

Разработаны устройства для фиксации электрических датчиков на область передней брюшной стенки в проекции беременной матки. Устройство имеет вид сетки, выполненной из отрезков резинового шнура, которая покрывает всю поверхность передней брюшной стенки в области проекции беременной матки, таким образом, что верхний её край соответствует области дна матки, а нижний – верхнему краю лонного сочленения. Электрический датчик помещается под наложенную сетку в области перекреста отрезков шнура, на кожу, после предварительной обработки электропроводным гелем. Это позволяет получить информацию в виде электрических сигналов со строго определённых участков передней брюшной стенки.

Разработанные устройства были защищены патентами на полезные модели (№ 77146 «Устройство для фиксации электрических датчиков при электрогистерографии у женщин во втором триместре беременности» от 20.10.2008 года и № 77147 «Устройство для фиксации электрических датчиков при электрогистерографии у женщин в третьем триместре беременности» от 20.10.2008 года).

Прибор «Нейрон Спектр - 1» позволяет провести математическую обработку сигнала, включая амплитудный, частотный, спектральный, периодометрический, корреляционный и когерентный анализы. При анализе ЭГГ изучались такие показатели электрогистерограммы как – средняя амплитуда (мкВ), амплитуда спектра (мкВ/с), частота спектра (Гц) и мощность спектра (мкВ²/с²). Одной из возможностей аппарата является также функция динамического цветового картирования, благодаря которой можно определить локализацию очагов повышенной электрической активности матки. Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с использованием – t критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение.

При регистрации биоэлектрической активности матки нам удалось получить данные со всей передней поверхности исследуемого органа (дно матки тело матки и нижний маточный сегмент). Мы проследили изменение всех показателей электрогистерограммы в динамике, в зависимости от срока гестации. При нормальном течении беременности в 22-36 недель установлено отсутствие значимых изменений показателей биоэлектрической активности матки. При анализе пространственного распределения зон преобладания электрической активности матки (функция динамического цветового картирования) обнаружено, что у беременных группы сравнения в

сроки 22-27 и 28-32 недели максимальная электрическая активность органа была локализована в правом углу матки (правое верхнее отведение). В 33-36 недель гестации очаг повышенной электрической активности локализовался в левом маточном углу (левое верхнее и левое среднее боковое отведения).

У женщин с угрозой прерывания беременности мы также проследили динамику изменения средних значений всех показателей электрогистерограммы в зависимости от срока гестации. У беременных основной группы распределение показателей отличалось от группы сравнения. Отмечалось нарастание средней мощности спектра в сроки 28-32 недели по сравнению с подгруппой 22-27 недель и 33-36 недель гестации. Спектральные характеристики: амплитуда, амплитуда спектра и частота на разных сроках беременности достоверного различия не имели.

При сравнении средних значений показателей электрогистерограммы между исследуемыми группами обнаружены отличия. У женщин с угрозой прерывания беременности в сроки 28-32 недели и 33-36 недель наблюдается повышение амплитуды и уменьшение средней частоты спектра электрогистерограммы.

При анализе пространственного распределения зон преобладания электрической активности матки обнаружено, что в 22-27 недель беременности повышенная биоэлектрическая активность у женщин с угрозой прерывания отмечается в области левого угла матки, в 28-32 недели в области дна матки, в 33-36 недель в области нижнего маточного сегмента. Что отличается от нормального течения беременности.

Заключение

Таким образом, для проведения наружной гистерографии целесообразно использовать многоканальный комплекс с программным обеспечением «Нейрон Спектр - 1» ООО «НейроСофт», (г. Иваново). Методика отличается простотой и неинвазивностью. Использование восьми электродов позволяет получить информацию со всей поверхности исследуемого органа. Рекомендуемое время регистрации – 30 минут, частотный диапазон 0,5-2,0 Гц.

При закреплении электродов рекомендуется использовать разработанные нами устройства для фиксации датчиков во втором и третьем триместрах беременности. Устройства позволяют плотно закрепить датчик в строго определенном участке брюшной стенки. Использование фильтра с частотным диапазоном 0,5-2,0 Гц позволяет выделить из суммарного потока регистрируемых частот – диапазон, свойственный миометрию беременной матки.

Методика показывает свою информативность при угрозе преждевременных родов: наблюдается повышение амплитуды и уменьшение средней частоты спектра электрогистерограммы.

Динамическое цветовое картирование позволяет определить локализацию очага повышенной биоэлектрической активности матки.

Список использованных источников

1. Catherine, K. M. Preterm labour detection by use of a biophysical marker: the uterine electrical activity [Text] / K. M. Catherine, T. Jeremy, S. Rihana, G. Germain / BMC Pregnancy Childbirth. – 2007. – Vol. 7(1). – P. 5.
2. Diab, M. O. An unsupervised classification method of uterine electromyography signals: Classification for detection of preterm deliveries [Text] / M.O. Diab, C. Marque, M. Khalil // J. Obstet. Gynaecol. 2009. - Vol. 35(1). – P. 9-19.
3. Garfield, R. Differentiation between true and false labor using transabdominal recording of uterine electromyographic (EMG) activity [Text] / R. Garfield, E. Martin, W. Maner // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. - Vol. 180. - P. 135.
4. Robert, E.G. Physiology and Electrical Activity of Uterine Contractions [Text] / G.E. Robert, L. William // Semin Cell Dev. Biol. – 2007. – Vol. 16(3). – P. 289-295.

Павлов А.В., Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В III ТРИМЕСТРЕ.

*ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий», Иваново, Россия.*

Введение

Проблема недонашивания беременности и преждевременных родов является одной из ведущих в области охраны здоровья матери и ребенка и имеет первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Частота прерывания в 3 триместре по данным разных авторов составляет до 30% в структуре невынашивания (4). Среди многочисленных факторов, приводящих к невынашиванию беременности, на сегодняшний день лидирующее место занимают инфекции, в том числе передаваемые половым путем. Часто инфекционные заболевания во время беременности бывают вызваны различными ассоциациями микроорганизмов, и их течение может быть атипичным, что в первую очередь связано с развитием естественного иммунодефицитного состояния женщины (2). Иммунная защита организма против различных патогенов осуществляется в результате скоординированной работы врожденной и адаптивной систем иммунитета. В последние годы появляются работы, свидетельствующие об участии механизмов врожденного иммунитета в регуляции материнского иммунного ответа во время беременности. Считается доказанным факт снижения активности реакций фагоцитарного звена иммунитета в ранние сроки беременности, что направлено на угнетение развития цитотоксических реакций со стороны материнской иммунной системы, являющихся

потенциально враждебными для плода. Однако особенности функционирования клеток фагоцитарного ряда в поздние сроки физиологической и патологической беременности остаются менее изученными. Показано, что развязывание родовой деятельности ассоциировано с повышением продукции в плаценте целого ряда провоспалительных цитокинов, основным источником которых являются фагоциты. Существует гипотеза о том, что преждевременные роды сопровождаются чрезмерной активацией фагоцитов. Однако данные о роли фагоцитов периферической крови и продуцируемых ими цитокинов механизмах досрочного прерывания беременности в конце гестации крайне малочисленны. Известно, что нейтрофилы и продуцируемые ими провоспалительные цитокины являются главными эффекторными клетками, участвующими в развитии воспалительных реакций. Показано, что усиление продукции нейтрофилами IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 и др. цитокинов играет основную роль в регуляции воспалительных процессов (3). Наряду с продукцией цитокинов, участие нейтрофилов в воспалении определяется и их способностью к быстрому выходу из сосудистого русла и взаимодействию с другими клетками и белками внеклеточного матрикса. Эта способность нейтрофилов зависит от характера экспрессии на их поверхностной мембране разнообразного репертуара интегриновых и селектиновых молекул. Эти молекулы непосредственно регулируют процессы роллинга нейтрофилов, взаимодействия их с эндотелиоцитами и выход нейтрофилов из сосудистого русла (2). Особенности экспрессии интегриновых молекул и продукции провоспалительных цитокинов нейтрофилами периферической крови при угрожающих преждевременных родах к настоящему времени изучены недостаточно.

В связи с этим, целью нашей работы было установить характер экспрессии CD62L молекул и особенности внутриклеточной продукции IL- β и IL-8 нейтрофилами периферической крови у беременных женщин в III триместре гестации при угрозе прерывания для уточнения иммунных механизмов развития данной акушерской патологии.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находились 44 беременные женщины в третьем триместре гестации. Основную группу составили беременные женщины с признаками угрозы прерывания беременности (УПР) (n=28), клинические проявления которой проявлялись в виде жалоб на тянущие боли внизу живота с иррадиацией в крестец, повышения тонуса матки по данным ультразвукового исследования, структурных изменений шейки матки. В контрольную группу вошли женщины без признаков угрозы прерывания (n=16).

Материалом для иммунологического обследования служила периферическая венозная кровь из кубитальной вены. Обогащенную популяцию нейтрофилов из периферической крови выделяли, используя

стандартный метод скоростного центрифугирования в двойном градиенте плотности фиколл-урографина. Относительное содержание CD62L+ периферических нейтрофилов и внутриклеточную продукцию ими IL-1 β и IL-8 определяли с помощью моноклональных антител (CALTAG Laboratories, USA) методом проточной цитометрии на цитометре FACScan (Becton Dickinson, USA). При определении внутриклеточной экспрессии цитокинов предварительно проводили процедуру пермеабиллизации и фиксации клеточной мембраны с использованием коммерческого набора «Fix&Perm» (CALTAG Laboratories, USA). Статистическую обработку полученных данных исследования проводили по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с использованием лицензионных программ Statistica и Excel.

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных женщин основной группы составил $25,6 \pm 1,3$ лет и не имел достоверных отличий от контрольной. Средний срок становления менструальной функции и полового дебюта у пациенток обеих групп достоверных различий не имели. У беременных с угрозой прерывания достоверно чаще в анамнезе отмечались воспалительные заболевания придатков матки, искусственные аборты по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). В группе контроля все женщины были первобеременными первородящими. У 32% женщин основной группы в анамнезе были одни роды, у 7% - двое ($p < 0,01$). Структура экстрагенитальной патологии в группах не различалась ($p > 0,05$). По характеру течения беременности у женщин основной группы достоверно чаще отмечались ОРЗ в I, II, III триместрах гестации ($p < 0,05$ во всех случаях соответственно), гестоз второй половины беременности легкой степени тяжести ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Проведенное иммунологическое обследование женщин показало, что при развитии УПР происходило изменение функционального состояния нейтрофилов периферической крови. Так было установлено, что у женщин III триместра с признаками УПР уровень нейтрофилов периферической крови, экспрессирующих на своей поверхности CD62L молекулы, был достоверно выше, чем таковой у женщин тех же сроков гестации без УПР ($p < 0,01$). При оценке цитокинового профиля нейтрофилов было установлено, что уровень нейтрофилов, экспрессирующих внутриклеточно IL-1 β , у женщин, имеющих признаки УПР, был значительно повышен по сравнению с аналогичным показателем у женщин с неосложненным течением беременности в эти сроки гестации ($p < 0,001$). Следует отметить, что достоверных отличий в содержании нейтрофилов периферической крови, продуцирующих внутриклеточно IL-8, в группах женщин с УПР и с неосложненной беременностью нами выявлено не было ($p > 0,05$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что развитие признаков УПР сопровождается выраженной активацией периферических

нейтрофилов, о чем свидетельствует увеличение экспрессии на их поверхности селектиновых молекул. По-видимому, у женщин данной клинической группы усиливается выход циркулирующего пула нейтрофилов в ткань, что может вести к развитию локальных воспалительных процессов и быть одной из причин преждевременного развязывания родовой деятельности в конце гестационного процесса. Дополнительным признаком, свидетельствующим об активации периферических нейтрофилов при УПР является выявленное нами усиление внутриклеточной продукции ими одного из важнейших медиаторов воспаления - IL-1 β . Однако нами не отмечалось выраженных изменений в продукции IL-8 нейтрофилами периферической крови женщин с УПР, известно, что IL-8 является одним из важнейших хемокинов, определяющих направленный хемотаксис нейтрофилов крови в ткани шейки матки при ее «созревании» в течение физиологической подготовки организма к родам. По-видимому, в III триместре гестации механизм, регулирующий процессы инфильтрации тканей шейки матки лейкоцитными клетками имеют меньшее значение. Таким образом, в механизмах досрочного прерывания беременности в III триместре гестации, важную роль играет усиление выхода из сосудистого русла в ткань активированных нейтрофилов, продуцирующих IL-1 β , что может определять развитие воспалительных реакций как на системном, так и на локальном уровнях.

Заключение

1. Развитие УПР в III триместре беременности сопровождается повышением относительного содержания в периферической крови нейтрофилов, экспрессирующих на своей поверхности CD62L молекулы и продуцирующих внутриклеточно IL-1 β .

Список использованных источников

1. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты.- М.: Издательство БИНОМ, 2008.- 240 с.
2. Макаров О.В. с соавт. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 176с.
3. Маянский А.Н., Пикуза О.Н. Клинические аспекты фагоцитоза.- Казань, Магариф, 1993.- 192 с.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности.- М.: «Триада-Х», 2005.- 304с.

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГЕСТОЗА НА СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОСЛЕДЕ, ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ, СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н.Городкова Росмедтехнологий», г. Иваново, Россия

Введение

По данным отечественной литературы к факторам неблагоприятного течения беременности и родов относят прежде всего экстрагенитальные заболевания, многоплодие, гестоз, гибель плода в предыдущих родах, возраст пациенток моложе 17 и старше 30 лет, воспалительные заболевания половых органов, неблагоприятные социальные факторы, вредные привычки и профессиональные вредности [1, 2]. В последние годы из экстрагенитальной патологии большое внимание уделяется изучению артериальной гипертензии. С одной стороны, к сожалению, не диагностированная до беременности или в I триместре артериальная гипертензия в дальнейшем чаще всего фигурирует в диагнозах в виде гестоза средней и тяжелой степени. С другой стороны, акушеры считают, что одним из наиболее значимых факторов, предрасполагающих к развитию гестоза, является предшествующая беременности артериальная гипертензия [5]. Артериолосклероз и артериологиалиноз, сопровождающиеся спазмом артериол при стойком повышении артериального давления, распространяется на сосуды плацентарного ложа, с нарушением маточной перфузии, расстройствами маточно-плацентарного кровообращения [2] и развитием циркуляторно-метаболических нарушений в плаценте, неблагоприятно влияющих на развитие плода.

Гестоз, являясь одной из актуальных проблем современного акушерства, относится к грозным осложнениям беременности, родов и послеродового периода, занимает ведущее место в структуре причин материнской, перинатальной заболеваемости и смертности (10 – 30 %) [1, 2, 3]. Течение беременности на фоне артериальной гипертензии характеризуется более ранним началом гестоза. По данным литературы, в 50% случаев гипертоническая болезнь развивается в сроке до 30 недель [1]. Частота гестоза, согласно различным авторам, варьирует от 8% до 21,6% и не имеет тенденции к снижению [3, 4]. В последние годы проблема гестоза, особенно тяжелой степени, в первую очередь связана с перинатальной патологией и отдаленными неблагоприятными исходами для детей [5]. До сих пор не существует четких дифференциально-диагностических признаков, не только клинических, но и морфологических артериальной

гипертензии и гестоза. С учетом вышеизложенного, необходимо дальнейшее изучение дифференциальных признаков указанных нозологических форм, в т.ч. и в плацентах на структурном уровне.

Цель. Провести сравнительный анализ патоморфологических изменений в плацентах, полученных от женщин с артериальной гипертензией осложненной гестозом и гестозом.

Материалы и методы исследования

Органометрия 127 плацент (I группа – 42 органа при с артериальной гипертензии, осложненной гестозом и II группа – 85 последов при гестозе) с определением линейных параметров, массы, объема и площади материнской поверхности; обзорная гистология с окраской препаратов гематоксилином и эозином; электролитные методы с использованием окраски по Ван-Гизону и PAS – реакции; иммунофлюоресцентный анализ мазков-отпечатков.

Результаты и обсуждение.

В ходе клинико-статистического анализа в исследуемых группах выявлены следующие особенности. Так, в первой группе, в отличие от второй, преобладали женщины более старшего возраста (32,6 лет; $p > 0,02$) и первородящие (87,6%, $p < 0,05$). Артериальная гипертензия 2 и 3 степени в 23,3% случаев сопровождалась гестозом легкой степени, в 76,7% - гестозом средней и тяжелой степени тяжести ($p < 0,001$). Во второй группе гестоз легкой степени выявлен в 55,5% случаев, в 44,5% - имело место среднетяжелое и тяжелое его течение. Следовательно, при артериальной гипертензии, осложненной гестозом среднетяжелое и тяжелое течение заболевания встретилось в 1,7 раза чаще, чем во второй группе. Исходы беременности и родов были менее благоприятными у пациенток с артериальной гипертензией, поскольку преждевременные роды имели место в 25,6% случаев в первой группе по сравнению с 15,4% во второй ($p < 0,05$). При этом перинатальная патология у женщин с артериальной гипертензией диагностирована в 76,7% случаев. Во второй группе перинатальная патология составила 63,7% ($p < 0,002$). Преобладающими вариантами патологии перинатального периода являлись повреждения центральной нервной системы гипоксически-геморрагического генеза (53,3%) и синдром задержки развития плода (39,4%).

При патоморфологическом исследовании последов в изучаемых группах не выявлено достоверных различий по форме плацент, особенностям прикрепления пупочного канатика и органометрическим параметрам (масса, объем и площадь материнской поверхности), поскольку в обеих группах выявленная патология встретилась примерно в равных количествах. Вместе с тем, прослеживается тенденция к увеличению макро- и органометрически диагностированной патологии органов при артериальной гипертензии с гестозом. Так, гипоплазия плацент в первой

группе выявлена в 37,4% случаев, а во второй в 36,3% случаев. Такие аномалии формы как неправильно-овальная и треугольная установлена в 15 случаях первой группы и в 12 – второй. Краевое прикрепление пуповины зафиксировано в семи (I группа) и пяти последах (II группа).

С одинаковой частотой в плацентах исследуемых групп обнаружены хронические нарушения материнского кровообращения в виде среднеочаговых геморрагических инфарктов общей площадью 25–30% и тромбоза межворсинчатого пространства центральных и суббазальных зон. Острые расстройства маточно-плацентарного кровообращения в виде преждевременной отслойки плаценты, крупноочаговых острых геморрагических инфарктов, апоплексии и нодулярной ишемии достоверно чаще встречались при гестозе ($p < 0,05$). Однако, в плацентах при артериальной гипертензии ишемические инфаркты, относящиеся к нарушениям плодового кровообращения, диагностировались в 2 раза чаще и занимали большую площадь по сравнению с гестозом.

Наряду с расстройствами плодового кровотока в последах при артериальной гипертензии осложненной гестозом, в 32,6% случаев обнаружены вирусно-бактериальный базальный децидуит и в 37,5% ($p < 0,05$) – васкулит стволых и промежуточных ворсин с поствоспалительным склерозом терминальных ветвей. Методом иммунофлюоресценции в мазках-отпечатках с ворсинчатого хориона и базальной децидуальной оболочки идентифицированы возбудители герпетической (33,5%), уреоплазменной (14,5%), хламидийной (12,3%) и смешанной (39,7%) вирусно-бактериальной инфекций. Отмечено увеличение в плацентах объема материнского фибриноида в базальной пластинке, в очагах некроза эпителия ворсин, во вневорсинчатом цитотрофобласте и в афункциональных зонах, свидетельствующее об обострении артериальной гипертензии.

Существенное значение в развитии осложнений беременности и родов сыграли обнаруженные при артериальной гипертензии сочетающейся с гестозом изменения со стороны магистральных сосудов стволых ворсин, проявляющиеся в 52% случаев стенозированием артерий ($p < 0,05$), за счет гиалиноза и склероза, с компенсаторным полнокровием венозной и капиллярной сетей. Прямо пропорционально повышению артериального давления в плацентах первой группы прогрессирует артериальный стеноз, сопровождающийся компенсаторным варикозным расширением вен в стволых ворсинах второго и третьего порядков. Внутренний диаметр артерий в стволых ворсинах центральных отделов плацент составил $0,064 \pm 0,004$ мм, парацентральных – $0,069 \pm 0,003$ мм ($p < 0,01$), а диаметр варикозно расширенных вен – соответственно $0,169 \pm 0,019$ мм и $0,149 \pm 0,017$ мм ($p < 0,01$). Варикозное расширение венозных коллекторов в стволых ворсинах сочетается с поствоспалительным склерозом стромы и вторичной гиповаскуляризацией терминальных ворсин, что подтверждается достоверным снижением удельного объема сосудов и увеличением стромы в них ($p < 0,05$). Хроническая плацентарная гипертензия, формирующаяся при стойком повышении артериального давления с гестозом или без него

сопровождается изменениями в сосудистых коллекторах ворсинчатого дерева и распространяется на вену пуповины. Гипертензия в венозном русле пупочного канатика проявляется в 13% случаев неравномерным варикозным расширением сосудов, венозным застоем, отеком стромы и деформацией пуповины.

Выявленные структурные изменения в плаценте опосредованно через компенсаторные и приспособительные процессы влияют на изложенные выше особенности течения, исход беременности, состояние плода и новорожденного. При прогрессировании артериальной гипертензии, сопровождающейся структурно-метаболическими повреждениями восстановление невозможно из-за срыва компенсаторных процессов. Такой срыв компенсаторных возможностей в плацентах I группы, у женщин с артериальной гипертензией сочетающейся с гестозом, авторы связывают с диагностированным в плаценте воспалением, в виде стромально-сосудистого виллузита, базального и париетального децидуитов. Именно в ответ на воспаление, в последах формируются адаптивные процессы, в виде варикозного расширения вен стволовых ворсин и пуповины. В плацентах с гестозом компенсация циркуляторно-метаболических нарушений более выражена, за счет гиперплазии терминальных ворсин и капилляров в них, формирования синцитиокапиллярных мембран и синцитиальных почек. Из адаптивных изменений в плацентах при гестозе преобладает полнокровие промежуточных и терминальных ворсин.

Заключение

Артериальная гипертензия, сочетающаяся с гестозом или без него, влияет на структуру и функцию в последе, оказывает неблагоприятное воздействие на течение и исход беременности, состояние плода и новорожденного из-за срыва компенсаторных возможностей в последе.

К особенностям морфологического субстрата при артериальной гипертензии, сочетающейся с гестозом следует относить: стенозирование артерий стволовых ворсин, нарушения плодового кровообращения, прогрессирование воспаления в базальном, париетальном и ворсинчатом компонентах плаценты, компенсаторное варикозное расширение вен стволовых ворсин и пуповины, сопровождающееся венозным застоем и формированием хронической внутриутробной гипоксии, гипоксически-геморрагических повреждений центральной нервной системы и задержки внутриутробного развития плода.

Список использованных источников

1. Панова И.А. Иммунные механизмы развития гестоза у беременных женщин Автореф. диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук М., 2006. – 46 с.
2. Савельева Г.М. Некоторые актуальные вопросы акушерства. Современные подходы // Мать и дитя: материалы VII Российского форума М., 2005. - С. 222-223.

3. Шалина Р.И., Шаряпова О.Ш., Выхристюк Ю.В., Херсонская Е.Б., Негматова М.Х. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007.- Т. 6.- №4.- С. 43-48.
4. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия и HELLP-синдром. Петрозаводск: Интеллект., 2002.- 430 с.
5. Юпатов Е.Ю. Исследование системы гемодинамики беременных женщин в оценке эффективности терапии гестоза // Материалы 2-го регионального научного форума «Мать и дитя». Сочи, 2008. - С. 28-29.

Рокотьянская Е.А., Посисеева Л.В., Мясоедова С.Е., Кузьменко Г.Н.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АНЕМИЕЙ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

*ФГУ «Ивановский НИИ МиД им. В.Н. Городкова Федерального агентства по
высокотехнологичной медицинской помощи», Иваново, Россия*

Введение

Анемия и беременность - одна из актуальнейших проблем современного акушерства, что связано с широкой распространенностью и высокой частотой развития акушерских и перинатальных осложнений при данной экстрагенитальной патологии (4). Анемия беременных приводит к осложненному течению гестационного процесса, родов, послеродового периода, неблагоприятно отражается на состоянии плода и новорожденного, способствуя увеличению частоты преждевременных родов, плацентарной недостаточности, гипотрофии плода, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц, частоты и объема патологической кровопотери в родах и послеродовом периоде, является одной из причин развития дефицита железа у грудных детей, отставания в психомоторном и умственном развитии детей первых лет жизни (1).

При анемии снижается активность железосодержащих и железозависимых ферментов в различных органах и тканях. В первую очередь это приводит к нарушению окислительно-восстановительных процессов и метаболизма в эритроцитах, в результате чего страдает их основная функция – транспорт кислорода. В результате развивается гемическая и вторичная тканевая гипоксия, приводящая к качественной неполноценности эндотелиальных клеток и эндотелиальной дисфункции. Закономерности изменения факторов эндотелиального происхождения при анемии во время гестационного процесса остаются не до конца изученными.

Целью нашего исследования явились изучение особенностей состояния эндотелия сосудов у беременных женщин с анемией легкой степени тяжести и разработка способа коррекции выявленных нарушений.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 140 беременных женщин в сроке 13-26 недель гестации. В зависимости от уровня гемоглобина обследованные женщины были разделены на 2 группы. Первую группу составили 100 беременных с анемией легкой степени тяжести (гемоглобин от 90 до 110 г/л), вторую - 40 женщин с нормальным уровнем гемоглобина (110 г/л и выше).

Беременные с анемией обследовались дважды: до и после лечения комбинированным препаратом железа с фолиевой кислотой «Ферретаб» (железа фумарат 154 мг, фолиевая кислота 500 мкг, содержание элементарного железа 50 мг) по 1 драже в день. До лечения выполнялось исследование эндотелиальных факторов (протеин С, антитромбин III (АТ III), активатор плазминогена t-РА, ингибитор активатора плазминогена PAI-1, фактор Виллебранда (ФВ), метаболиты оксида азота); после лечения - исследование уровней PAI-1 и t-РА. В контрольной группе проводилось первичное обследование в таком же объеме, как и в группе с анемией.

Всем женщинам проводилась манжеточная проба – в области плеча с помощью манжетки тонометра создавалось дополнительное положительное давление больше систолического на 40-50 мм рт. ст., через 3-4 минуты – декомпрессия и забор венозной крови, в которой определялись факторы, наиболее чувствительные к повреждению эндотелия (ФВ, АТ III, PAI-1).

Определение количества антигена t-РА и PAI-1 производилось иммуноферментным методом в микропланшетах с помощью коммерческих тест-систем фирмы Technoclone. Уровни протеина С и антитромбина III определялись с помощью реактивов фирмы Diagnostica Stago (Франция). Измерение фактора Виллебранда в плазме выполнялось методом иммуноферментного анализа с применением диагностического набора фирмы «The Technology Park». Нитриты определялись колориметрическим методом по реакции Грисса; исследование нитратов проводилось на универсальном иономере типа И-130 с помощью ионоселективного измерительного электрода НИИ Химии Санкт-Петербургского университета, в качестве вспомогательного использовался хлор-серебряный электрод.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием персонального компьютера с набором стандартных программ в системе Windows XP 2000.

Результаты и обсуждение

Группы были сопоставимы по сроку гестации на момент обследования, возрасту, социальному статусу, характеру менструальной функции, структуре гинекологических заболеваний. Возраст беременных колебался от 16 до 42 лет. В структуре гинекологической патологии преобладали воспалительные процессы гениталий (64,0% у женщин с анемией, 62,5% в контрольной группе); среди экстрагенитальных заболеваний на первое место вышла нейроциркуляторная дистония (32,0% у женщин с анемией, 40,0% в

контрольной группе). Наиболее частым осложнением третьего триместра беременности у женщин с анемией был гестоз (50,0%; 37,5% в группе без анемии); плацентарная недостаточность развилась в 35,0% случаев (в 20,0% - в группе контроля); синдром задержки развития плода выявлен в 29,0% наблюдений (20,0% в группе контроля); угроза прерывания - в 24,0% случаев, что достоверно чаще, чем у женщин без анемии (7,5%, $p < 0,01$). Состояние здоровья новорожденных различалось в группах наблюдения. Дети, рожденные от матерей, страдавших во втором триместре беременности анемией, в большем числе случаев имели перинатальную патологию (71%; в 40% случаев - в группе контроля, $p < 0,02$); синдром задержки развития плода выявлен в 29,0% (в 20% случаев в контрольной группе). У них в два раза чаще, чем в группе контроля диагностировались перинатальные поражения центральной нервной системы гипоксического генеза (63% и 30% соответственно, $p < 0,001$). Внутрижелудочковые кровоизлияния также чаще диагностировались у этой категории детей (29% и 10% соответственно, $p < 0,01$).

При анализе показателей факторов эндотелиального происхождения в плазме крови беременных женщин с анемией было выявлено снижение уровня протеина С ($110,06 \pm 4,48\%$) по сравнению с пациентками без анемии ($124,62 \pm 4,96\%$, $p < 0,05$); понижение уровня антитромбина III ($113,57 \pm 2,73\%$) по сравнению с пациентками без анемии ($123,08 \pm 3,74\%$, $p < 0,05$); снижение уровня фактора Виллебранда по сравнению с женщинами без анемии ($175,71 \pm 6,51\%$ и $205,37 \pm 9,59\%$ в группах соответственно, $p < 0,02$). Также в группе женщин с низким уровнем гемоглобина отмечено повышенное содержание в плазме крови активатора пламиногена t-РА ($6,87 \pm 1,05$ нг/мл) по сравнению с пациентками без анемии ($4,22 \pm 0,39$ нг/мл, $p < 0,05$); увеличение содержания ингибитора активатора пламиногена PAI-1 ($14,27 \pm 0,71$ v/ml и $12,44 \pm 0,57$ v/ml в группах соответственно, $p < 0,05$); повышение концентрации метаболитов оксида азота (нитритов) в сыворотке крови ($16,19 \pm 0,69$ мкМ/л и $13,98 \pm 0,46$ мкМ/л соответственно по группам, $p < 0,02$).

По данным научной литературы в продукции эндотелиальных факторов при физиологическом течении беременности установлены общие закономерности [2]. Начиная со второго триместра гестации отмечается активация функции эндотелия в системе мать-плацента-плод, проявляющаяся возрастанием продукции факторов, накапливающихся в эндотелии, в частности, фактора Виллебранда. Активация эндотелия обеспечивает компенсаторные механизмы, ответственные за гемореологический баланс в фетоплацентраном комплексе при физиологическом течении гестационного процесса [2, 4]. Выявленное в наших исследованиях понижение уровня фактора Виллебранда при беременности, осложненной анемией, может свидетельствовать о нарушении нормального функционирования эндотелия сосудов и как следствие - сбое компенсаторных гемореологических механизмов в комплексе мать-плацента-плод при дефиците железа. При совокупном снижении антикоагулянтов протеина С и антитромбина III в

плазме крови у беременных женщин с анемией часто развиваются осложнения беременности, обусловленные распространенным тромбозом сосудов плаценты, такие как рецидивирующие макротромбозы и нарушения плацентарного кровотока [3]. Тканевой активатор плазминогена (t-PA) – основной активатор фибринолитической системы в крови, синтез которого происходит постоянно, но «выброс» его из эндотелиоцитов может резко увеличиваться в определенных ситуациях (физическая нагрузка, венозная окклюзия и т.д.). Ингибитор активатора плазминогена (РАI-1) в активном состоянии связывает t-PA и блокирует превращение плазминогена в плазмин, тем самым, обеспечивая прокоагулянтную активность эндотелия. Обнаруженное нами усиление выброса t-PA в кровь при железодефицитном состоянии у беременных во втором триместре гестации может приводить к снижению гемостатического потенциала эндотелия, направленного на обеспечение послеродового коагуляционного гемостаза [3]. Повышение уровня метаболитов оксида азота, выявленное в наших исследованиях у беременных с анемией может свидетельствовать о стимуляции выброса NO из эндотелия в результате развившейся при анемии гемической и тканевой гипоксии. Возможно, это имеет компенсаторное значение с целью расширения сосудов микроциркуляторного русла и улучшения обеспечения кислородом тканей, находящихся в условиях гипоксии.

При анализе результатов манжеточной пробы у пациенток без анемии выявлено снижение концентрации антитромбина III в плазме крови после венозной окклюзии ($123,08 \pm 3,74$ и $108,39 \pm 3,22$ соответственно, $p < 0,02$); повышение уровней фактора Виллебранда ($222,46 \pm 12,98\%$ и $257,22 \pm 10,96\%$ соответственно, $p < 0,05$) и ингибитора активатора плазминогена ($12,44 \pm 0,58$ v/ml и $15,47 \pm 0,8$ v/ml соответственно, $p < 0,02$). При беременности на фоне анемии не выявлено изменений концентраций исследуемых маркеров повреждения эндотелия после наложения манжетки ($p > 0,05$ во всех случаях).

После проведения антианемической терапии комбинированным препаратом железа с фолиевой кислотой выявлено достоверное снижение повышенных уровней ингибитора активатора плазминогена РАI-1 и активатора плазминогена t-PA в плазме крови беременных: с $14,27 \pm 0,71$ v/ml до $10,32 \pm 0,9$ v/ml ($p < 0,01$) и с $6,87 \pm 1,05$ нг/мл до $3,9 \pm 0,32$ нг/мл ($p < 0,01$) соответственно; что приблизилось к показателям группы контроля ($12,44 \pm 0,57$ v/ml и $4,22 \pm 0,39$ нг/мл соответственно, $p > 0,05$).

Заключение

Таким образом, у беременных женщин во втором триместре гестации с анемией легкой степени тяжести выявлены достоверные изменения содержания в плазме крови практически всех факторов гемостаза, продуцируемых эндотелием, по сравнению с пациентками без анемии, что по данным литературы является основным признаком эндотелиальной дисфункции (2). Нарушение функционального состояния эндотелия сосудов у беременных с анемией легкой степени тяжести подтверждается

отсутствием изменений уровней антитромбина III, фактора Виллебранда и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 после венозной окклюзии при проведении манжеточной пробы. Результаты лечения беременных с анемией комбинированным препаратом железа с фолиевой кислотой свидетельствуют о снижении степени выраженности эндотелиальной дисфункции. Таким образом, прием препарата железа в сочетании с фолиевой кислотой способствует коррекции эндотелиальной дисфункции у пациенток с анемией легкой степени тяжести.

Список использованных источников

1. Коноводова, Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение) [Текст]: автореф. дис. докт. мед. наук / Коноводова Елена Николаевна. – М., 2008. – 46 с.
2. Климов, В.А. Эндотелий фетоплацентарного комплекса при физиологическом и патологическом течении беременности [Текст] / В.А. Климов // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 2. - С. 7-10.
3. Макацария, А.Д. Вопросы циркуляторной адаптации системы гемостаза при физиологической беременности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [Текст] / А.Д. Макацария, А.Л. Мищенко // Акушерство и гинекология. – 1997. - № 1. - С. 38-41.
4. Радзинский, В.Е. Анемия и беременность: проблемы и перспективы [Текст] / В.Е. Радзинский, Е.В. Радзинская // Фарматека. – 2008. - № 14. – С.28-31.
5. Telfer, J. F. Activity and expression of soluble and particulate guanylate cyclases in myometrium from nonpregnant and pregnant women: down-regulation of soluble guanylate cyclase at term [Text] / J.F. Telfer, H. Itoh, A.J. Thomson // Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86, № 12. – P. 5934-5943.

Воронин Д.Н., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Малышкина А.И.,
Н.В.Крошкина

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ЛЕКТИН-ПОДОБНЫХ РЕЦЕПТОРОВ С-ТИПА НА ПОВЕРХНОСТИ CD56+ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ДЕЦИДУАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРИ СПОНТАННОМ АБОРТЕ НА РАННИХ СРОКАХ ГЕСТАЦИИ

*ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н.Городкова
Росмедтехнологий», Иваново, Россия.*

Введение

В последнее время большое внимание исследователей привлекает уникальная популяция децидуальных естественных киллеров (ЕК) с фенотипом CD56^{bright}, играющих важную роль в развитии гестационного

процесса [3]. Показано, что в материнской части плаценты – децидуальной оболочке (ДО) в ранние сроки гестации резко увеличивается содержание специфической популяции децидуальных CD56+ лимфоцитов. Несмотря на высокое содержание CD56+ ЕК в ранней плаценте, эти клетки не оказывают цитотоксического воздействия на клетки плодового происхождения. По литературным данным присутствие ЕК в эндометрии является необходимым условием, обеспечивающим процесс имплантации бластоцисты. Децидуальные ЕК обладают уникальными свойствами, продуцируя огромное количество цитокинов с регуляторным действием, но при этом проявляют сниженную цитолитическую активность [2]. По мнению многих ученых, уникальные функции децидуальных ЕК определяются репертуаром специфических мембранных рецепторов, которые относятся преимущественно к рецепторам ингибиторного типа, блокирующим проведение активирующего сигнала в клетку. Лигандами этих рецепторов являются неклассические МНС антигены, экспрессируемые клетками трофобласта плодового происхождения, поэтому связывание ингибирующих рецепторов на поверхности ЕК с их лигандами не приводит к усилению цитолитической активности ЕК [4]. В то же время характер экспрессии активирующих рецепторов децидуальными ЕК в настоящее время остается мало изученным, а также нет данных о взаимосвязи особенностей рецепторного репертуара периферических и децидуальных ЕК с характером течения беременности на ранних сроках. Остается практически не изученным вопрос о соотношении активирующих и ингибирующих рецепторов ЕК при беременности.

Целью настоящего исследования было установить характер экспрессии активирующих и ингибирующих рецепторов на поверхности периферических и децидуальных CD56+ лимфоцитов при неосложненной беременности и самопроизвольном выкидыше (СВ) на ранних сроках гестации.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь и децидуальная оболочка плаценты. Было проведено обследование 15 женщин в сроке гестации 8-12 недель, беременность которых закончилась медицинским аборт (контрольная группа) и 10 женщин с самопроизвольным прерыванием беременности на ранних сроках гестации. Лимфоциты из децидуальной оболочки выделяли механическим способом. Обогащенную популяцию лимфоцитов крови и децидуальной оболочки плаценты получали стандартным методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина. Экспрессию рецепторов (NKG2D, NKG2A, CD161) на поверхности лимфоцитов оценивали с помощью моноклональных антител (Cfltag Laboratoris, USA) методом двухцветной проточной цитометрии с использованием программного обеспечения CellQuest Pro (Becton Dickinson).

Результаты и обсуждение

По данным проточной цитометрии нами не было выявлено достоверных отличий в содержании CD56+ ЕК как на системном, так и на локальном уровнях в обеих группах. В то же время следует отметить выраженную тенденцию к увеличению количества CD56+ лимфоцитов в периферической крови женщин, беременность которых закончилась самопроизвольным выкидышем на ранних сроках.

Особенности экспрессии активирующих и ингибирующих рецепторов на поверхности CD56+ в значительной мере зависели от характера течения беременности. У женщин с СВ нами отмечалось увеличение количества периферических CD56+CD161+ лимфоцитов по сравнению с таковым показателем у женщин с неосложненным течением беременности ($p < 0,001$). При этом значительных изменений в экспрессии как ингибирующих (NKG2A), так и активирующих (NKG2D) рецепторов периферическими CD56+ лимфоцитами у женщин данной клинической группы выявлено не было ($p > 0,05$ в обоих случаях). Однако, независимо от характера течения беременности в периферической крови женщин относительное содержание CD56+ клеток, экспрессирующих NKG2D рецептор, значительно преобладало над количеством ЕК, экспрессирующих рецептор NKG2A.

При анализе данных, характеризующих активацию ЕК на локальном уровне, было установлено, что развитие СВ сопровождалось выраженным возрастанием в децидуальной оболочке плаценты количества CD56+ лимфоцитов, экспрессирующих CD161 молекулы ($p < 0,001$). Уровень децидуальных CD56+ лимфоцитов, экспрессирующих ингибирующий рецептор NKG2A, напротив, значительно снижался в группе женщин, беременность которых закончилась СВ по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы ($p < 0,001$). Нами не было выявлено достоверных отличий в содержании CD56+NKG2D+ лимфоцитов в децидуальной оболочке плаценты при физиологической беременности и при развитии СВ, хотя уровень клеток с этими рецепторами в обоих случаях был достаточно высок.

Для уточнения характера экспрессии рецепторов различного типа CD56+ лимфоцитами нами был рассчитан индекс соотношения содержания CD56+NKG2D/CD56+NKG2A лимфоцитов. Анализ данных показал, что в периферической крови женщин, беременность которых закончилась СВ, наблюдалась выраженная тенденция к снижению данного соотношения. В то же время на локальном уровне, напротив, отмечалось значительное увеличение показателей данного индекса, что свидетельствовало о преобладании в децидуальной оболочке женщин с СВ содержания CD56+ лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности активирующие рецепторы ($p < 0,05$).

Таким образом, спонтанное прерывание беременности в 1 триместре гестации сопровождалось увеличением пула CD56+ ЕК, экспрессирующих рецептор CD161, как на системном, так и на локальном уровнях. Известно,

что CD161 молекулы непосредственно участвуют в развитии цитотоксических реакций, обусловленных CD56+ лимфоцитами [1]. Поэтому выявленное нами увеличение содержания CD56+CD161+ лимфоцитов при самопроизвольном прерывании беременности свидетельствует о повышении содержания клеток, обладающих выраженной цитолитической активностью, что может быть причиной развития системных и локальных цитотоксических реакций, направленных на отторжение плода, и лежать в основе механизмов, приводящих к самопроизвольному прерыванию беременности.

Отличительной чертой децидуальных CD56+ лимфоцитов при самопроизвольном прерывании беременности на ранних сроках является снижение экспрессии на поверхности ЕК ингибирующих рецепторов. Такая ситуация позволяет говорить о нарушении соотношения активирующих и ингибирующих рецепторов и активации ЕК в плаценте при СВ. Одновременное повышение экспрессии децидуальными ЕК функциональных рецепторов, определяющих развитие цитолитической активности, может вести к активации цитотоксических реакций материнской иммунной системы в отношении антигенов плодового происхождения и лежать в основе механизмов досрочного прерывания беременности на ранних сроках гестации.

Заключение

1. В периферической крови женщин с самопроизвольным прерыванием беременности на ранних сроках увеличивается количество CD56+CD161+ лимфоцитов.

2. В децидуальной оболочке плацент женщин, беременность которых закончилась досрочным прерыванием в I триместре гестации, повышено количество CD56+ лимфоцитов, экспрессирующих CD161 молекулы, снижено содержание децидуальных CD56+ лимфоцитов, экспрессирующих ингибирующий рецептор NKG2A, что сопровождается увеличением индекса соотношения экспрессии активирующих и ингибирующих рецепторов CD56+ лимфоцитами.

Список использованных источников

1. Arase N, Arase H, Park SY, Ohno H, Ra C, Saito T. Association with FcRγ is essential for activation signal through NKR-P1 (CD161) in natural killer (NK) cells and NK1.1⁺T cells// J Exp Med.- 1997, Vol.-7. P.1093–1100.
2. King A. Uterine leukocytes and decidualization.// Hum.Reprod.Update.-2000. Vol.-6. P.28-36.
3. Lightner A., Schust D. J., Chen Y. A., and Barrier B. F. The Fetal Allograft Revisited: Does the Study of an Ancient Invertebrate Species Shed Light on the Role of Natural Killer Cells at the Maternal-Fetal Interface? Clinical and Developmental Immunology.- 2008. Vol.-10. P.813–818.
4. Parham P. NK Cells and Trophoblasts: Partners in Pregnancy.// The Journal of Experimental Medicine.- 2004. Vol.-5. P.951-955.

РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА ДЕЦИДУАЛЬНЫХ ЛИМФОЦИТОВ И МАКРОФАГОВ ТРАНСФОРМИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ РОСТА БЕТА-2

ФГУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий», Иваново, Россия

Введение

Начиная с ранних сроков, апоптоз играет важную роль в регуляции гестационного процесса. Однако большинство исследований апоптоза при беременности проводилось на уровне плацентарных структур, и практически полностью не изученными остаются характеристики апоптоза клеток иммунной системы. Известно, что при беременности естественно усиливаются процессы активации лимфоцитов и макрофагов [Van Nieuwenhoven A.L.V. et al., 2003]. В тоже время чрезмерная активация эффекторных клеток является одним из механизмов развития патологического иммунного ответа при осложнениях беременности. В связи с этим можно предположить, что апоптоз является важным фактором, ограничивающим накопление активированных клонов клеток. Регуляция апоптоза осуществляется различными механизмами, в том числе и опосредовано при воздействии эндогенных факторов роста [Chen W.J. et al., 2001; Shooner C. et al., 2005]. Среди всего комплекса цитокинов, участвующих в регуляции гестации, особо выделяется TGF- β . Все три его изоформы экспрессируются на уровне плацентарных тканей, причем, как показывают исследования в плацентах третьего триместра доминирующей изоформой является TGF- β 2 [Lyll F. et al., 2001]. Исследуя апоптоз регулирующее действие TGF- β Shooner C. с соавт. (2005) показали, что он регулирует процессы выживания и гибели децидуальных стромальных клеток, но практически не изученным остается вопрос о влиянии TGF- β 2 на апоптоз лимфоцитов и макрофагов, инфильтрирующих децидуальную ткань.

Целью нашей работы было исследовать апоптоз-регулирующие свойства TGF- β 2 при воздействии на лимфоциты и макрофаги лейкоцитарного инфильтрата зрелой плаценты.

Материалы и методы и исследования

Материалом для исследования служили клетки лейкоцитарного инфильтрата децидуальной оболочки 15 плацент 38-40 недель гестации от женщин с физиологической беременностью. Мононуклеарные клетки лейкоцитарного инфильтрата децидуальной оболочки плаценты получали простым механическим методом. Кусочки децидуальной ткани отмывали в большом объеме физиологического раствора, а затем механически

гомогенизировали. Полученную массу заливали 100 мл RPMI 1640 и фильтровали через 8 слоев плотной марли, клетки осаждали 5 мин центрифугированием при 1500 об/мин. Все выделенные клетки ресуспендировали в 6 мл RPMI 1640, наслаивали на градиент плотности фиколл-урографина (d-1,078) и центрифугировали при 1500 об/мин 30 минут). Клетки из интерфазы RPMI 1640 – фиколл-урографин ресуспендировали в 3 мл PBS и осаждали центрифугированием при 1500 об/мин 5 мин.

Для оценки влияния TGF- β 2 на показатели апоптоза проводили культивирование эксплантов децидуальной ткани в течение 20 часов при 37°C в 5% CO₂ в среде RPMI-1640 без добавления фактора роста и с TGF- β 2 в концентрации 5 нг/мл). Далее проводили процедуру выделения лейкоцитов выше описанным способом.

При проведении двухцветной проточной цитофлюориметрии мы использовали Annexin V kit (CALTAG LABORATORIES, США). Исследование проводили на проточном цитофлюориметре FACSCan (Beckton-Dickinson, США) в программе CellQuest Pro. Лимфоцитарный и макрофагальный гейты строили с учетом экспрессии клетками CD14 и CD45 АГ (LeucoGATE, Becton-Dickinson). При этом лимфоцитарный гейт включал более 96% клеток с фенотипом CD45+CD14-, а макрофагальный гейт - более 90% CD14+CD45+ клеток. В исследуемых гейтах определяли содержание AnnexinV+PI- (AnnV+PI-), AnnexinV+PI+(AnnV+PI+) и PI+AnnexinV- (PI+AnnV-) клеток.

Для проведения RT-PCR децидуальные мононуклеарные клетки разделяли на лимфоциты и макрофаги с использованием позитивной селекции с анти-CD14 антителами (CALTAG LABORATORIES, США), магнитными частицами Dynabeads M-280 sheep anti-mous IgG (DynaL Biotech ASA, Норвегия) на магнитном сепараторе Dynal MPC-S (DynaL Biotech ASA, Норвегия). Тотальную РНК выделяли из клеток феноловым методом. РНК переводилась в комплементарную ДНК с использованием рендом-гексамеров и обратной транскриптазы (Promega, США). Ген-специфичные праймеры и зонды человеческого β 2-микроглобулина (housekeeper gene) и XIAP для количественной RT-PCR были произведены в национальном научном центре гематологии (Москва, Россия). RT-PCR и детекцию флюоресцентного сигнала проводили с помощью амплификатора с оптической насадкой iCycler iQ (BIO-RAD Laboratories, США). Проводили количественную оценку уровня экспрессии мРНК XIAP, используя серию 10-кратных разведений контрольных образцов. В каждом образце экспрессию XIAP стандартизировали относительно уровня экспрессии гена домашнего хозяйства (β 2-микроглобулина).

Результаты и обсуждение

По данным аннексинового теста около 28% децидуальных лимфоцитов и 55% децидуальных макрофагов связывали AnnexinV. Децидуальные лимфоциты находились преимущественно на ранних этапах апоптоза

(AnnexinV⁺PI⁻), а в популяции макрофагов наоборот преобладало содержание AnnexinV⁺PI⁺ клеток (таблица 1).

Таблица 1. Влияние TGF-β2 на параметры аннексинового теста децидуальных лимфоцитов и макрофагов.

Показатель	Лимфоциты			Макрофаги		
	Исх. уровень	Контроль	TG F-β2	Исх. уровень	Контроль	TGF-β2
AnnV ⁺ PI ⁻	16,9±1,0	19,5±2,1	12,4±1,7* ^x	14,8±1,7	9,5±0,9**	15,0±1,8 ^{xx}
AnnV ⁺ PI ⁺	8,7±0,8	5,4±1,5	7,6±1,9	40,2±4,0	51,0±1,6**	45,2±2,3 ^x
AnnV ⁻ PI ⁺	2,8±0,6	2,8±0,2	4,6±0,7* ^x	3,3±0,8	7,4±1,3**	6,2±1,2 [*]

*-p<0.05, **p<0.02 достоверность различий по сравнению с исходным уровнем

^x- p<0.05, ^{xx} p<0.02 достоверность различий по сравнению с контролем после 24-часовой инкубации

Суточная инкубация лимфоцитов без стимуляции ростовым фактором не вызывала значительных изменений в содержании клеток, находящихся на различных этапах апоптоза (p>0.05 во всех случаях). Однако при стимуляции децидуальных лимфоцитов TGF-β2 через 24-часовую инкубацию происходило снижение количества AnnexinV+PI⁻ клеток и повышение уровня погибших PI+AnnexinV⁻ клеток как по сравнению с исходным уровнем, так и с показателями в контроле (p<0.05 в обоих случаях). Инкубация с TGF-β2 не вызывала изменений в содержании AnnexinV+PI⁺ лимфоцитов (p>0.05 по сравнению с исходным уровнем и с контрольными значениями). Инкубация в децидуальных макрофагах без стимуляции фактором роста приводила к снижению уровня AnnexinV+PI⁻ клеток и повышению содержания AnnexinV+PI⁺ и PI+AnnexinV⁻ клеточных фракций (p<0.02 во всех случаях). По сравнению с исходным уровнем воздействие TGF-β2 на децидуальные макрофаги не вызывало достоверных изменений в содержании AnnexinV+PI⁻ и AnnexinV+PI⁺ макрофагов, но незначительно увеличивало уровень погибших клеток (p>0.05, p>0.05 и p<0.05, соответственно). Однако, по сравнению с 24-часовым контролем, стимуляция клеток TGF-β2 определяла снижение содержания AnnexinV+PI⁺ (p<0.02) и повышение содержания AnnexinV+PI⁻ (p<0.05) клеток. При этом уровень PI+AnnexinV⁻ макрофагов после стимуляции TGF-β2 был таким же высоким, как и 24-часовом контроле (p>0.05).

RT-PCR анализ показал, что TGF- β 2 в равной степени стимулировал экспрессию мРНК XIAP в популяциях децидуальных лимфоцитов (5.98 ± 0.81 в контроле и 25.07 ± 2.99 после стимуляции TGF- β 2, $p < 0.001$) и макрофагов (5.50 ± 1.50 в контроле и 22.20 ± 1.63 после стимуляции TGF- β 2, $p < 0.001$). XIAP является наиболее эффективным среди всех IAP белков, ингибирующих апоптоз, связываясь только с активными формами каспазы - 3 и -7, на не с и зимогенными формами. По нашим данным TGF β 2 в концентрации 5 нг/мл проявлял выраженное апоптоз-ингибирующее действие в значительной степени обусловленное стимуляцией экспрессии мРНК XIAP.

Известно, что трансформирующий фактор роста является мультифункциональным цитокином способным регулировать клеточный цикл, митоз и апоптоз различных типов клеток, причем в литературе в большей степени описываются его апоптоз-индуцирующие эффекты [Chen W.J. et al., 2001; Shooner C. et al., 2005]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что TGF- β 2 может играть иную роль в регуляции апоптоза лейкоцитов на уровне децидуальной оболочки плаценты, а действие его на различные клеточные типы представляется неоднозначным. Возможно это определяется исходным уровнем активации клеток, особенностями экспрессии рецепторов к TGF- β . Как видно из приведенных данных TGF- β 2 блокировал ранние-обратимые этапы апоптоза децидуальных лимфоцитов, но способствовал небольшому росту числа погибших клеток. В то время как воздействие его на децидуальные макрофаги было иным и приводило к стимуляции ранних этапов их апоптоза, но подавлению его необратимых этапов. Проведенные нами исследования позволяют утверждать, что апоптоз-ингибирующее действие TGF- β 2 на апоптоз децидуальных лейкоцитов в значительной степени определяется индукцией синтеза XIAP.

Заключение

1. 24-часовая инкубация плацентарных эксплантов с TGF- β 2 приводит к угнетению ранних этапов апоптоза децидуальных лимфоцитов и поздних этапов апоптоза децидуальных макрофагов.
2. TGF- β 2 в концентрации 5 нг/мл стимулирует экспрессию мРНК XIAP в децидуальных лимфоцитах и макрофагах.

Список использованных источников

1. Chen W.J., Jin W., Tian H., Sicurello P., Frank M., Orenstein J.M., Wahl S.M., Requirement for Transforming Growth Factor1 inControlling T Cell apoptosis // The J. Exp. Med.- 2001.- Vol.194.- P.439–453.
2. Lyall F., Simpson H., Bulmer J.N., Barber A., Robson S.C. Transforming growth factor- β expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction // Am. Soc. Invest. Pathol.- 2001.- Vol.159.- P.1827-1838.

3. Shooner C., Caron P.-L., Fréchet-Frigon G., Leblanc V., Déry M.-C., Asselin E. TGF-beta expression during rat pregnancy and activity on decidual cell survival // *Reprod. Biol. Endocrinol.*- 2005.- Vol.3.- P.20.

4. Van Nieuwenhoven A.L.V., Heineman M.J., Faas M.M. The immunology of successful pregnancy // *Human Reproduction Update.*- 2003.- Vol.9.- P.347-357.

Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Панова И.А., Довгалюк Ю.П.

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МЕМБРАННОЙ ФОРМЫ FasL ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ МОНОЦИТАМИ И ДЕЦИДУАЛЬНЫМИ МАКРОФАГАМИ ПРИ СЗРП

ФГУ «Ив НИИ МцД им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий», Иваново, Россия

Введение

Синдром задержки внутриутробного развития плода (СЗРП) является одним из важных признаков плацентарной недостаточности (ПН). По данным Э.К. Айламазяна и соавт. (2007) при плацентарной недостаточности СЗРП отмечается в 60% случаев.

Одним из механизмов формирования плацентарной недостаточности и задержки развития плода является апоптоз клеток различных плацентарных структур (Austgulen R. et al., 2004; Arroyo J.A. et al., 2008). Показано, что при СЗРП усиливается апоптоз тканей ворсинчатого цитотрофобласта и синцитиотрофобласта (Austgulen R. et al., 2004). Существует мнение, что апоптоз клеток плаценты при СЗРП определяется усилением синтеза проапоптотического белка p53 и NFκB каспазы-3, а также снижением синтеза антиапоптотических белков Bcl-2 и XIAP (Ishihara N. et al., 2002; Detmar J. et al., 2008; Arroyo J.A. et al., 2008). Однако, имеющиеся в литературе данные, не в полной мере освещают механизмы инициации апоптоза клеток плаценты при СЗРП. Известно, что индукция апоптоза осуществляется различными путями, в том числе при взаимодействии Fas молекул с их лигандом (FasL). Клетки трофобласта экспрессируют молекулы Fas (Ishihara N. et al., 2002), следовательно, Fas-FasL путь индукции апоптоза может играть важную роль в усилении апоптоза клеток плаценты при СЗРП.

Целью работы было оценить содержание FasL-позитивных моноцитов в периферической крови женщин с СЗРП в зависимости от срока беременности, степени тяжести и эффективности лечения данного осложнения беременности, и уровень FasL+ макрофагов в децидуальной оболочке плаценты матерей, родивших детей с СЗРП.

Материалы и методы исследования

Клинико-лабораторное обследование всем женщинам проводилось при поступлении в стационар акушерской клиники ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий». В контрольную группу вошли 16 женщин с неосложненным течением беременности в сроке 37-40 недель гестации, родивших детей без перинатальной патологии.

В основную группу женщин вошли 34 женщины в 28-40 недель беременности, имевшие на момент обследования диагноз СЗРП по данным ультразвукового и клинического обследования. Из них 18 женщин при обследовании по данным УЗИ имели отставание плода в развитии на 1-2 недели (1 степень) и 16 - на 3-4 недели гестации (2 степень). У 16 женщин с СЗРП на момент обследования отмечался гестоз 1 степени, у 9 – угроза прерывания беременности, в 12 случаях – признаков гестоза и угрозы прерывания беременности не отмечалось. Всем женщинам с диагнозом СЗРП проводилась стандартная терапия, включающая препараты для улучшения плодово-плацентарного кровообращения, антиагреганты, препараты метаболической терапии. При оценке состояния плода после рождения диагноз СЗРП был выставлен 19 новорожденным (1 степени в 12 случаях, 2 степени – в 7). 15 новорожденных из основной группы при рождении не имели признаков СЗРП.

Для анализа взаимосвязи исследуемого показателя FasL+ периферических моноцитов с позитивным эффектом от проводимой терапии задержки развития, нами была выделена подгруппа женщин, обследовавшихся в 28-36 недель беременности (14 женщин). Проводимый курс лечения СЗРП у женщин данной подгруппы составил не менее 3 недель. У 6 обследованных женщин дети не имели диагноза СЗРП при рождении. Тогда как во время беременности, по данным УЗИ, у 5 из них имела место задержка развития плода 1 степени, а у 1 женщины – 2 степени. Проводимую терапию в этих случаях мы расценивали как эффективную. У 8 женщин родились дети с СЗРП по степени тяжести соответствующей или превышающей данный показатель у матери во время беременности. В этих случаях мы расценивали проведенную терапию как неэффективную.

Для исследования уровня периферических моноцитов, экспрессирующих FasL, использовали гепаринизированную венозную кровь. Выделение клеток из децидуальной оболочки плаценты осуществляли механическим безферментативным методом. Выделением фракции мононуклеарных клеток из периферической крови и лейкоцитарного инфильтрата децидуальной оболочки плаценты проводили методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина (d-1,078).

Иммунологическое обследование проводили методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител фирмы Caltag (США) на проточном цитофлюориметре FACScan (Becton Dickinson,

США). В каждом образце анализировали не менее 10000 клеток. Анализ результатов проводили в программе "CellQuest Pro". Для определения границ моноцитарного и макрофагальных гейтов клетки метили анти-CD45 и анти-CD14 мАТ (Becton Dickinson, США). При анализе результатов моноцитарный и макрофагальный гейты включали не менее 93-96% клеток с фенотипом CD45+CD14+.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в целом для всей группы женщин, имевших по данным клинико-лабораторного обследования СЗРП, было характерным достоверное повышение содержания CD95L+ периферических моноцитов по сравнению с показателями контрольной группы ($31,16 \pm 1,96\%$ в контрольной группе и $43,49 \pm 2,36\%$ в группе с СЗРП, $p < 0,001$). Причем, данный показатель в группе женщин с СЗРП прогрессировал с увеличением срока гестации и составил: $35,76 \pm 3,20\%$ в 28-32 недели беременности; $39,75 \pm 3,57\%$ в 33-36 недель; $43,26 \pm 3,04$ в 37-40 недель.

В периферической крови женщин, родивших детей с СЗРП 1 степени, показатель содержания FasL+ моноцитов составил $39,80 \pm 2,85\%$, а при 2 и 3 степени СЗРП – $43,19 \pm 3,24\%$ ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно по сравнению с показателями контрольной группы). То есть отмечается выраженная тенденция к росту данного показателя при повышении степени тяжести СЗРП.

Исследуя взаимосвязь между уровнем периферических FasL+ моноцитов у матери и ответом на проводимую терапию СЗРП, мы установили, что в группе женщин с высокоэффективным лечением исходный уровень FasL+ моноцитов не имел значительных отличий по сравнению с показателями контрольной группы и составил $36,83 \pm 2,29\%$ ($p > 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы). В тех случаях, когда мы не отмечали благоприятного эффекта от лечения СЗРП, уровень FasL+ периферических моноцитов был максимальным и в среднем составил $53,23 \pm 5,78\%$ ($p < 0,01$ по сравнению с показателями контрольной группы и $p < 0,05$ по сравнению с показателями при эффективном лечении).

В лейкоцитарном инфильтрате децидуальной оболочки плацент женщин контрольной группы уровень FasL+ макрофагов составил $42,46 \pm 2,30\%$ от общего содержания макрофагов, в то время как в основной группе с СЗРП (диагностированном на момент поступления женщины в стационар для лечения) этот показатель был $51,22 \pm 2,59\%$ ($p < 0,02$). При рождении детей с СЗРП 1 степени в децидуальной оболочке плаценты уровень FasL+ макрофагов составил $49,18 \pm 2,18\%$, при 2 степени СЗРП – $53,88 \pm 4,16\%$ ($p < 0,05$ по сравнению с показателями контрольной группы в обоих случаях). Положительный эффект от проводимого лечения СЗРП сопровождался более низким уровнем FasL+ макрофагов в децидуальной оболочке плаценты, соответствовавшим таковому в контрольной группе ($43,76 \pm 3,33\%$, $p > 0,05$ по сравнению с контрольной группой). При

неэффективном лечении СЗРП данный показатель был повышен не только по сравнению с показателями контрольной группы, но и с показателями в группе с эффективным лечением СЗРП ($54,25 \pm 3,30\%$, $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$ по сравнению с группой эффективного лечения).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что при СЗРП отмечаются общие закономерности в экспрессии FasL молекул периферическими моноцитами и децидуальными макрофагами. И в периферической крови матери, и в децидуальной оболочке плаценты при СЗРП повышается содержание FasL+ моноцитов/макрофагов. Наибольшие изменения в содержании этих клеточных популяций отмечаются при 2 и 3 степенях СЗРП, а также в группе женщин с неэффективной терапией СЗРП. Следует отметить, что при наличии положительного эффекта от лечения СЗРП и в периферической крови и в децидуальной оболочке плаценты уровень FasL+ моноцитов и макрофагов практически не отличаются от показателей контрольной группы.

С одной стороны такое усиление экспрессии FasL периферическими моноцитами и децидуальными макрофагами при СЗРП может защищать их от Fas-индуцированного апоптоза и способствовать удлинению жизненного цикла активированных клеток. Это может приводить к изменению системной и локальной продукции цитокинов, нарушению процессов межклеточного взаимодействия и изменению характера процессов иммунорегуляции, способствующих развитию СЗРП. С другой стороны на локальном уровне взаимодействие FasL-позитивных макрофагов с молекулами Fas на поверхности клеток трофобласта может индуцировать усиленный апоптоз клеток плаценты, приводя к формированию плацентарной недостаточности.

Заключение

1. При синдроме задержки развития плода в периферической крови беременной женщины в III триместре беременности и в лейкоцитарном инфильтрате децидуальной оболочки плаценты возрастает содержание моноцитов и макрофагов, экспрессирующих молекулы FasL.

2. Выраженность изменений в экспрессии FasL молекул периферическими моноцитами и децидуальными макрофагами коррелирует со степенью СЗРП при рождении.

3. Положительный эффект от стандартной терапии СЗРП отмечается при исходном уровне FasL+ периферических моноцитов, соответствующем нормативным значениям, и при отсутствии достоверных изменений в содержании FasL+ макрофагов в децидуальной оболочке плаценты.

Список использованных источников

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 1200с.
2. Arroyo J.A., Winn V.D. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta // Semin. Perinatol.- 2008.- Vol.32(3).- P.172-177.
3. Austgulen R., Isaksen C.V., Chedwick L., Romundstat P., Vatten L., Craven C. Pre-eclampsia: associated with increased syncytial apoptosis when the infant is small-for-gestational age // J. Reprod. Immunol.-2004.- Vol.61.- P.39-50.
4. Detmar J., Rennie M.Y., Whiteley K.J., Qu D. et al. Fetal growth restriction triggered by polycyclic aromatic hydrocarbons is associated with altered placental vasculature and AhR-dependent changes in cell death // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.- 2008.- Vol.295(2).- P.519-530.
5. Ishihara N., Matsuo H., Murakoshi H., Laoag-Fernandez J.B., Samoto T., Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2002.- Vol.186.- P.158-166.

Елисеева М.А., Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С.

ИССЛЕДОВАНИЕ IN VITRO ВЛИЯНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ЛИКОПИД НА ЭКСПРЕССИЮ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМИ МАРОФАГАМИ ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

*ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова
Росмедтехнологий», Иваново, Россия*

Введение

Наружный генитальный эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. По данным разных авторов, в общей популяции эндометриозом страдает приблизительно 5-10% женщин репродуктивного возраста, при этом эндометриоз встречается у 30-40% женщин с бесплодием неясного генеза (2). Несмотря на многолетние исследования до сих пор нет единого мнения о патогенетических механизмах развития эндометриоза и ассоциированного с ним бесплодия. К настоящему времени показано, что развитие и рост эндометриоидных очагов в перитонеальной полости происходят на фоне значительных иммунных нарушений. Как в периферической крови, так и в перитонеальной жидкости женщин с наружным генитальным эндометриозом были выявлены значительные изменения функционального состояния ЕК клеток, усиление продукции провоспалительных цитокинов и факторов роста, а также аутоиммунные нарушения (2). Полученные многочисленные данные

свидетельствуют также и о выраженных нарушениях функции перитонеальных макрофагов при эндометриозе (4). Установлено, что при эндометриозе значительно увеличивается общее количество макрофагов в перитонеальной полости, усиливается их активация и продукция ими цитокинов, что создает благоприятные условия для эктопического роста эндометрия (2). Однако до сих пор остается не ясным, почему макрофаги женщин с эндометриозом, несмотря на высокий уровень их активации, не способны к адекватному ответу на внедрение и рост эктопической ткани в перитонеальной полости (4). Данные последних лет свидетельствуют о возможном нарушении функционирования так называемых «рецепторов-мусорщиков» и различных интегринавых молекул на поверхности макрофагов при эндометриозе (4). В настоящее время наиболее распространенным методом лечения эндометриоза является хирургический метод. Полученные данные о значительных иммунных нарушениях у женщин с эндометриозом свидетельствуют о перспективности поиска и разработки новых медикаментозных методов лечения данного заболевания, основанных на применении иммуномодулирующих препаратов. Одним из препаратов, оказывающих влияние на клетки моноцитарно-макрофагальной системы, является Ликопид, относящийся к иммуномодуляторам микробного происхождения. В состав этого препарата входит глюкозаминмурамилдипептид (ГМДП). ГМДП является минимальным биологически активным компонентом пептидогликанов, входящих в состав клеточной стенки всех бактерий (1). В экспериментальных исследованиях показано, что ГМДП является сильным активатором врожденного и адаптивного иммунного ответа, что определяет выраженный клинический эффект препарата Ликопид при применении у пациентов с различными хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями, а также при различных аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит и псориаз (1). Для лечения женщин с наружным генитальным эндометриозом Ликопид ранее не применяли.

Цель. В связи с этим целью данного исследования было установить особенности экспрессии «рецепторов-мусорщиков» и адгезионных молекул перитонеальными макрофагами женщин с наружным генитальным эндометриозом и в экспериментах *in vitro* определить влияние ГМДП на функциональное состояние макрофагов.

Материалы и методы исследования

Было проведено обследование 52 женщин с наружным генитальным эндометриозом, поступивших в гинекологическую клинику ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова Росмедтехнологий» для проведения диагностического лапароскопического исследования по поводу болевого синдрома или бесплодия. 15 здоровых фертильных женщин, поступивших на хирургическую стерилизацию, составили контрольную группу. Учитывая тот факт, что у большинства

обследованных женщин наружный генитальный эндометриоз сочетался с бесплодием, для дифференцированного анализа факторов, участвующих в развитии эндометриоза и нарушений фертильности при нем, нами было проведено обследование 20 женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (группа сравнения). Материалом для исследования служила перитонеальная жидкость. Выделение обогащенной популяции перитонеальных макрофагов проводили стандартным методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина. Экспрессию рецепторов на поверхности макрофагов оценивали с помощью моноклональных антител (Caltag Laboratories, USA) методом проточной цитометрии на приборе FACScan (Becton Dickinson). Анализ результатов проводили с помощью программного обеспечения CellQuest Pro. Для определения влияния ГМДП, входящего в состав препарата Ликопид, на функциональное состояние перитонеальных макрофагов, обогащенную популяцию макрофагов женщин с наружным генитальным эндометриозом инкубировали в среде RPMI 1640, содержащей ГМДП в концентрации 2 мкг/мл в течение 24 часов при 37⁰С и 5% CO₂. Показатели макрофагов, инкубировавшихся в тех же условиях только в среде RPMI 1640, использовали в качестве контроля. После окончания срока культивирования макрофаги отмывали в среде RPMI 1640 в течение 10 мин и затем определяли экспрессию поверхностных рецепторов с помощью моноклональных антител методом проточной цитометрии.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в перитонеальной жидкости женщин с наружным эндометриозом было снижено относительное содержание макрофагов, экспрессирующих на своей поверхности адгезионные молекулы CD11b и CD49e, по сравнению с показателями здоровых фертильных женщин. Нами была проведена оценка характера экспрессии «рецепторов-мусорщиков» SR-A (CD204) и SR-B (CD36) перитонеальными макрофагами при эндометриозе. Установлено, что уровень CD204⁺ макрофагов в перитонеальной жидкости женщин с наружным эндометриозом был ниже аналогичного показателя у здоровых женщин. Количество макрофагов, экспрессирующих на своей поверхности CD36 молекулы, в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом достоверно не отличалось от такового у женщин контрольной группы. Проведение сравнительного анализа параметров, характеризующих экспрессию поверхностных рецепторов перитонеальными макрофагами женщин с эндометриозом и трубно-перитонеальным бесплодием, показало, что содержание в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом CD36⁺ и CD204⁺ макрофагов было ниже, чем у женщин с трубным бесплодием. Достоверных отличий в экспрессии макрофагами адгезионных молекул и «рецепторов-мусорщиков» в группах женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и здоровых женщин нами выявлено не было. Таким образом, отличительной чертой перитонеальных макрофагов при

наружном генитальном эндометриозе являлось угнетение экспрессии интегриновых молекул и сниженный уровень экспрессии «рецепторов-мусорщиков». Следует отметить, что эти изменения были, по-видимому, связаны именно с наличием у женщин эндометриоидных очагов и не определялись нарушением фертильности у них, так как подобных изменений при бесплодии, обусловленном трубно-перитонеальным фактором, мы не выявили. Можно предположить, что выявленный нами при эндометриозе низкий уровень экспрессии адгезионных молекул, определяющих взаимодействие клеток с другими клетками и с белками внеклеточного матрикса, может вести к нарушению адекватного взаимодействия перитонеальных макрофагов с другими клетками, в том числе и с измененными клетками собственного организма, к которым относятся клетки эндометриоидных очагов. Все это, по-видимому, создает благоприятные условия для развития и роста эктопического эндометрия. Особого внимания заслуживает выявленное нами нарушение экспрессии «рецепторов-мусорщиков» перитонеальными макрофагами при эндометриозе. Изначально «рецепторы-мусорщики» были идентифицированы как макрофагальные рецепторы, отвечающие за связывание и интернализацию липопротеинов низкой плотности (3). К настоящему времени показано, что эти рецепторы взаимодействуют с гораздо более широким спектром лигандов, в том числе с апоптотическими клетками, фосфолипидами и компонентами различных патогенов, инициируя сигнальный каскад реакций, регулирующих активацию макрофагов (3). «Рецепторы-мусорщики» вовлекаются в выполнение перитонеальными макрофагами функции по удалению клеточного дебриса и апоптирующих клеток, которые накапливаются в перитонеальной полости в результате постоянного процесса внедрения антигенного и/или чужеродного материала (3). Выявленное нами нарушение экспрессии рецепторов этого класса может вести к угнетению клиренса фрагментов рефлюксного эндометрия из перитонеальной полости у женщин с эндометриозом. Таким образом, снижение экспрессии функциональных молекул перитонеальными макрофагами женщин с наружным генитальным эндометриозом может играть важную роль в патогенетических механизмах развития наружного генитального эндометриоза. Для определения возможности коррекции выявленных нарушений функционального состояния перитонеальных макрофагов при эндометриозе мы провели серию экспериментов *in vitro* по изучению влияния ГМДП (препарата Ликопид) на уровень экспрессии функциональных рецепторов на поверхности макрофагов. Было установлено, что после 24-часовой инкубации перитонеальных макрофагов женщин с наружным генитальным эндометриозом с ГМДП происходило достоверное увеличение экспрессии макрофагами CD36 и CD204 молекул. Выраженных изменений в экспрессии адгезионных молекул CD11b и CD49e после воздействия на клетки ГМДП мы не отмечали. Таким образом, ГМДП, содержащийся в препарате Ликопид, нормализовал изначально сниженную экспрессию «рецепторов-мусорщиков» перитонеальными макрофагами при

эндометриозе. Известно, что «рецепторы-мусорщики» относятся к группе PRR рецепторов (патоген-распознающих рецепторов), реагирующих с так называемыми PAMP (патоген-ассоциированными молекулярными образцами), в число которых входят высоко консервативные структуры микроорганизмов. Наиболее известными PAMP являются бактериальный липополисахарид, липотейхоевые кислоты, пептидогликан, бактериальная ДНК, двуспиральная РНК и глюканы (1). Учитывая то, что ГМДП также является одним из лигандов, относящихся к PAMP структурам, можно предположить, что дополнительная стимуляция ГМДП приводила к усилению экспрессии рецепторов, реагирующих с PAMP, в том числе и к усилению экспрессии «рецепторов-мусорщиков» на поверхности перитонеальных макрофагов женщин с наружным генитальным эндометриозом. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости проведения дальнейшего исследования влияния ГМДП на функцию перитонеальных макрофагов при наружном генитальном эндометриозе для уточнения возможности использования этого препарата в лечении данного гинекологического заболевания.

Заключение

1. При наружном генитальном эндометриозе снижена экспрессия интегриновых молекул (CD11b и CD49e) и «рецепторов-мусорщиков» (CD36 и CD204) на поверхности перитонеальных макрофагов.

2. После 24-часовой инкубации перитонеальных макрофагов женщин с наружным генитальным эндометриозом с ГМДП отмечалось увеличение экспрессии макрофагами CD36 и CD204 молекул.

Список использованных источников

1. Козлов И.Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета//сб. трудов «Ликопид в комплексном лечении и профилактике иммунодефицитных состояний.- Москва, 2005.-С.6-18.

2. Gazvani R., Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis //Reproduction.-2002.-V.123.- P.217-226.

3. Moore K., Freeman M. Scavenger receptors in atherosclerosis. Beyond lipid uptake//Atheroscler Thromb Vasc Biol.-2006.-Vol.26.-P.1702-1711.

4. Sidell N., Nan S.W., Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis //Ann. New York Acad. Sci.-2002.-Vol.955.-P.159-173.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У БЕРЕМЕННЫХ

ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им.В.Н.Городкова Росмедтехнологий», г.Иваново, Россия

Введение

Болезни мочеполовой системы, среди которых преобладают хронические воспалительные заболевания верхних отделов мочевыводящих путей (почек), занимают ведущее место в структуре экстрагенитальной патологии [2, 3]. Значимость данной группы заболеваний в формировании осложнений беременности и родов у матери, здоровья новорожденного определяется качеством оказываемой лечебно-диагностической помощи, своевременность и эффективность которой определяются рядом факторов, среди которых немаловажное значение имеет характер течения заболевания.

Целью исследования явилось определение факторов риска развития обострения хронического воспалительного заболевания почек (ХВЗП) во время беременности на основании ретроспективного исследования медико-социальной характеристики родильниц.

Материалы и методы исследования

С использованием результатов анализа данных, полученных путем выкопировки из первичной медицинской документации женской консультации (ф.025/у; ф.111/у; ф.113/у) и анкетирования 300 родильниц с ХВЗП, поступивших для родоразрешения в акушерскую клинику ФГУ «ИвНИИ материнства и детства им.В.Н.Городкова», определены факторы риска развития обострения экстрагенитальной патологии во время беременности. В основу построения экспертной положена прогностическая модель, базирующаяся на формуле Байеса для независимых признаков, метода последовательного анализа Вальда и оценке информативности на основе информационной меры Кульбака с использованием рекомендаций, предложенных Е.В.Гублером (1990) [1].

Результаты и обсуждение

Для прогнозирования обострений ХВЗП у беременных в ходе социологического исследования и анализа данных медицинской документации были выявлены 12 факторов риска обострения ХВЗП во время беременности, рассчитаны величины их информативности и проведено ранжирование (Таблица 1).

Из представленных данных следует, что более информативными у

беременных с ХВЗП являются медико-биологические факторы риска обострений, суммарная доля которых от общей информативности составила 53,0%. Среди вышеназванной группы факторов риска ведущими являются: манифестация заболевания во время беременности и срок с момента диагностики заболевания до трех лет, суммарная информативность которых составила 47,2% от общей.

Среди социально-гигиенических факторов риска обострения ХВЗП у беременных с ХВЗП ведущими являются: наличие в анамнезе обследования по поводу ХВЗП в условиях стационара и отсутствие диспансерного наблюдения, суммарная информативность вышеназванных факторов риска составила 65,5% от общей информативности.

Таблица 1 – Факторы риска развития обострений ХВЗП во время беременности

Наименование фактора	Основная группа	Контрольная группа	Ix	P
Медико-биологические				
ХВЗП впервые диагностировано во время беременности	46,9	13,0	94,4	<0,05
Длительность заболевания менее 3-х лет	47,5	17,1	67,5	<0,05
Возраст моложе 25	64,4	40,7	23,7	<0,05
ХВЗП диагностировано в возрасте старше 20 лет	44,6	26,0	21,8	<0,05
Первобеременные	55,4	43,9	5,8	<0,05
Первородящие	76,8	65,0	4,3	<0,05
Социально-гигиенические				
Низкая медицинская активность	18,7	1,7	87,4	<0,001
Обследование по поводу ХВЗП в специализированном стационаре	29,9	11,4	39,0	<0,05
Студентка или безработная	30,5	13,8	28,7	<0,01
Низкая медицинская информированность	33,3	20,3	14,0	<0,05
Неполное высшее или неполное среднее и среднее образование	58,2	41,5	12,3	<0,01
Вне зарегистрированного брака	31,1	19,5	11,7	<0,05

Определение факторов, оказывающих статистически достоверное влияние на возникновение обострений ХВЗП у беременных женщин, позволило перейти к построению прогностической таблицы их риска (Таблица 2).

Таблица 2 - Прогностическая таблица оценки индивидуального риска развития обострений ХВЗП во время беременности

Факторы риска	Градации факторов	ПК
1	2	3
Медико-биологические		
ХВЗП впервые диагностировано во время беременности	Да	5,6
	Нет	-2,1
Длительность заболевания менее 3-х лет	Да	4,4
	Нет	-2,0
1	2	3
Возраст моложе 25	Да	2,0
	Нет	-2,2
ХВЗП диагностировано в возрасте старше 20 лет	Да	2,3
	Нет	-1,3
Первобеременные	Да	1,0
	Нет	-1,0
Первородящие	Да	0,7
	Нет	-1,8
Социально-гигиенические		
Медицинская активность	Низкая	10,3
	Средняя	0,7
	Высокая	- 2,0
Обследование по поводу ХВЗП проводилось в специализированном стационаре	Да	4,2
	Нет	-1,0
Студентка или безработная	Да	3,4
	Нет	-0,9
Медицинская информированность	Низкая	2,1
	средняя	- 1,3
	высокая	- 1,3
Неполное высшее, неполное среднее и среднее образование	Да	1,5
	Нет	-1,5
Отсутствие юридической регистрации брака	Да	2,0
	Нет	-0,7
поправочный прогностический коэффициент = 1,44		

Точность экспертной системы (апостериорно) составила для группы благоприятного прогноза – 93,5%, для группы неопределенного благоприятного прогноза – 57,5%, для группы неопределенного неблагоприятного прогноза – 87,1%, для группы неблагоприятного прогноза – 88,0%.

Использование прогностической таблицы предполагает установление при первом обращении женщины в женскую консультацию по поводу беременности градаций факторов риска по результатам сбора анамнестических данных, оценки информированности беременных об имеющемся у них заболевании почек (Таблица 3).

Таблица 3 - Шкала бальной оценки информированности беременных с ХВЗП

Критерии	1 балл	2 балла	3 балла
Информированность о наличии заболевания	Не знает о наличии заболевания	Сомневается в наличии заболевания	Знает о наличии заболевания
Информированность о клинических симптомах заболевания	<3 симптомов	3-5 симптомов	>5 симптомов
Информированность о методах диагностики	1-2 метода	3-4 метода	>5 методов
Информированность о лекарственных препаратах	Ни одного	1-3 препарата	>3 препаратов из разных фармакологических групп
Информированность о возможном влиянии заболевания на течение беременности, родов и здоровье новорожденного	Не влияет	Влияет, но не существенно	Влияет

Оценка уровня информированности проводится по сумме набранных баллов: 5–8 баллов – низкий уровень информированности; 9–12 баллов – средний; 13–15 баллов – высокий.

Также с использованием шкалы бальной оценки проводится оценка медицинской активности беременных до наступления данной беременности (Таблица 4).

Таблица 4 – Шкала бальной оценки медицинской активности беременных с ХВЗП

критерии	1 балл	2 балла	3 балла
Явка на диспансерный осмотр	Не являлась	Нерегулярно	Регулярно
Госпитализация в стационар	Отказывалась	Иногда отказывалась	Не отказывалась
Выполнение врачебных назначений	Не выполняла (самолечение)	Не в полном объеме	В полном объеме
Источники информации	Знакомые, родственники СМИ	Акушер-гинеколог	Уролог Нефролог Терапевт

Оценка уровня медицинской активности проводится по сумме набранных баллов: 4–6 баллов – низкий уровень медицинской активности, 7-9 баллов – средний и 10-12 баллов – высокий.

С использованием прогностической таблицы рассчитывается сумма прогностических коэффициентов из которой вычитается поправочный прогностический коэффициент, в результате определяется риск развития обострений ХВЗП у беременной и определяется группа медицинского наблюдения (Таблица 5).

Таблица 5 - Критерии эффективности лечебно-диагностических мероприятий у беременных с ХВЗП*

Интервал прогноза	Прогноз	Цель и содержание лечебно-оздоровительных мероприятий
1	2	3
сумма ПК < -13,0	Благоприятный	Отсутствие обострений Диагностические исследования: консультация уролога (нефролога) при взятии на учет, анализ мочи при каждой явке. Основные лечебно-оздоровительные мероприятия: гигиена беременной; режим труда и отдыха; диета; физиопсихопрофилактическая подготовка к родам, ультрафиолетовое облучение; витаминотерапия; бандаж.
сумма ПК от -13,0 до 0	Неопределенный благоприятный	Отсутствие и ранняя диагностика обострений Диагностические исследования: те же, при выявлении изменений в анализе мочи проведение анализа мочи по Нечипоренко и бактериологического анализа средней порции мочи, консультации нефролога (рекомендации по диагностике и лечению). Основные лечебно-оздоровительные мероприятия: те же.
сумма ПК от 0 до 12 сумма ПК >12	Неопределенный неблагоприятный Неблагоприятный	Ранняя диагностика обострения Диагностические исследования: те же, анализ мочи еженедельно в сроке 22-28 недель, при выявлении изменений в анализе мочи проведение анализа мочи по Нечипоренко и бактериологического анализа средней порции мочи и консультация нефролога (рекомендации по диагностике и лечению). Основные лечебно-оздоровительные мероприятия: те же, курсы фитотерапевтических препаратов в сроке 22-28 недель

*Показаниями к госпитализации беременных с ХВЗП являются: уточнение диагноза (дневной стационар), обострение; присоединение позднего гестоза, угроза прерывания беременности; гипотрофия плода (круглосуточный стационар). В 37-38 недель беременности – дородовая госпитализация для решения вопроса о родоразрешении.

Экспериментальная апробация технологии прогнозирования, профилактики и ранней диагностики обострений ХВЗП во время беременности позволила снизить частоту обострений ХВЗП в 2,3 раза, что позволяет рекомендовать её для внедрения в практику работы женских консультаций.

Список использованных источников

1. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Ленинград.: Медицина, 1990. – 176 с.

2. Суханова Л.П., Скляр М.С., Уткина Г.Ю. Современные тенденции репродуктивно-демографического процесса и организации службы родовспоможения в России // Здоровоохранение Российской Федерации. 2008. №.5- С.37-42.

3.Шехтман М.М. Акушерская нефрология. М.: Триада-Х, 2000.- 260 с.

Проценко Е.В., Перетятко Л.П., Рачкова О.В., Борзова Н.Ю.,
Новоселова Н.И.

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н.Городкова Росмедтехнологий», г. Иваново, Россия

Введение

Неспецифическая вирусно-бактериальная инфекция у беременных неблагоприятно влияет на течение беременности, родов и послеродового периода; создает благоприятный фон для реализации задержки внутриутробного развития плода; способствует рождению детей с экстремально низкой массой тела и мертворождению; служит причиной дисплазий органов и дисфункций систем [2, 3]. Частота трансплацентарного заражения плода, по литературным данным [5], составляющая от 5 до 60%, зависит от характера возбудителя, сроков беременности, состояния иммунной системы у матери и плода. В структуре смертности новорожденных инфекционная патология занимает ведущие места, обеспечивая от 11 до 45% перинатальных потерь [2, 3]. Поэтому решение задачи, связанной с разработкой эффективных методов диагностики и лечения инфекции у беременных, особенно в тех случаях, когда она протекает без отчетливой клинической симптоматики, весьма своевременно и актуально.

Целью настоящего исследования явилось изучение структурных особенностей последов при различных способах лечения инфекции у беременных, направленное на разработку эффективных мер профилактики трансплацентарного инфицирования плода.

Материал и методы

Проведено макроскопическое описание, органометрия и обзорное гистологическое исследование 47 последов 38-40 недель гестации. Группу сравнения составили 15 плацент от женщин с неосложненным течением беременности, в анамнезе у которых нет указаний на наличие очагов

хронической инфекции либо перенесенную острую инфекцию при беременности. В основную группу (32 наблюдения) включены последы от женщин, проходивших стационарное лечение в акушерской клинике по поводу инфекции, проявившейся в виде плацентита и многоводия в сроки гестации 28-36 недель. В зависимости от способа профилактики трансплацентарного инфицирования плода основная группа была разбита на две подгруппы. В первую вошли 16 плацент от женщин, получавших антибактериальный препарат из группы макролидов (ровамицин в терапевтической дозе 3 млн. МЕ три раза в сутки в течение 7-10 дней [4]); во вторую подгруппу - 19 последов от женщин, принимавших указанный антибиотик в сочетании с лимонтаром [1], обладающим антиоксидантным и антигипоксантным эффектами. Лимонтар применялся курсом 10 дней в терапевтической дозе 0,25 г в сутки. Оценку структурных особенностей, компенсаторных и адаптивных процессов в последах осуществляли на тканевом уровне, используя парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Вычисляли сосудистый индекс -коэффициент васкуляризации терминальных ворсин, для чего проводили морфометрию плацент посредством системы анализа изображений «ВидеоТест Мастер Морфология - 4.0». Упомянутый показатель представляет собой математическое отношение процентного выражения доли сосудов (С%) к сумме процентных долей эпителия (Э%) и стромы терминальных ворсин (СТВ%).

$$СИ = С\% : (Э\% + СТВ\%)$$

Результаты морфологического исследования плацент ретроспективно сопоставили с клиническими данными обследования беременных на наличие инфекции методами иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР), ультразвукового исследования плацент и общего анализа крови, произведенного с помощью гематологического анализатора для определения лейкоцитов abx-Beга.

Результаты и обсуждение

При неосложненной беременности (группа сравнения) органомерические параметры плацент соответствовали следующим значениям: масса – $470,5 \pm 23,84$ г; объем - $450 \pm 21,03$ см³; площадь материнской поверхности – $153,2 \pm 14,03$ см². Макро- и микроскопически выявлены различные варианты нарушений маточно-плацентарного кровообращения: мелкоочаговые, занимающие не более 2% площади ворсинчатого хориона, субхориальные псевдоинфаркты (26,7% наблюдений); краевые микроотслойки (20%); мелкоочаговые хронические геморрагические инфаркты на периферии плацентарной площадки (6,7%); в одном случае – тромбоз межворсинчатого пространства. Нарушения созревания ворсинчатого хориона по диссоциированному типу констатированы в 25% случаев. Компенсаторные и адаптивные процессы равномерно распределялись во всех анатомических отделах плацентарной

площадки и на тканевом уровне были представлены, в основном, гиперплазией терминальных ворсин (ТВ), пролиферацией синцитиотрофобласта с образованием синцитиальных почек (СП), формированием синцитио-капиллярных мембран (СКМ), гиперплазией капилляров ворсин в сочетании с дилатацией и полнокровием последних. Сосудистый индекс (СИ), объективно отражающий степень васкуляризации терминальных ворсин, в различных отделах плацент изменялся от 0,50 до 0,53.

У беременных, последы которых вошли в основную группу, при ультразвуковом исследовании в 15 наблюдениях (46,9%) выявлено умеренное многоводие (от 230 до 281 мл амниотической жидкости в четырех произвольных карманах); в 21 случае (65,6%) диагностирован плацентит. До начала терапии у всех женщин диагностирована неспецифическая вирусно-бактериальная инфекция, которая в 26 наблюдениях (81,3%) сочеталась с активной хламидийной и в 10 (31,3%) - с уреоплазменной инфекцией. В общем анализе крови отмечался умеренный лейкоцитоз от 8,5 до 13,1 г/л.

Повторное ультразвуковое исследование беременных, проведенное после курса лечения, позволило констатировать уменьшение частоты диагностики плацентита и умеренно выраженного многоводия в 1,5 раза. Количество лейкоцитов в периферической крови достоверно ($p < 0,05$) снизилось до нормальных цифр у 87,5% пациенток.

Плаценты первой основной подгруппы отличались от таковых группы сравнения и второй основной подгруппы по следующим органометрическим параметрам - массе ($499,67 \pm 18,67$ г); объему ($490,33 \pm 18,92$ см³) и площади материнской поверхности ($252,13 \pm 12,31$ см²) достоверно большими значениями ($p < 0,05$), что позволило предположить существование в последах структурных особенностей, а именно – патологически измененных зон, существенно понижающих уровень метаболических процессов в последах. Гистологически в плацентах выявлены нарушения созревания ворсинчатого хориона: по диссоциированному типу (56%) и типу промежуточных недифференцированных ветвей (16,7%). Достоверно ($p < 0,001$) увеличилось количество случаев с констатацией нарушений маточно-плацентарного кровообращения в виде истинных хронических геморрагических инфарктов (40%), занимающих до 15% площади ворсинчатого хориона, и множественных мелкоочаговых субхориально и центрально расположенных псевдоинфарктов в центральных, парацентральных и краевых отделах плацентарной площадки (66,7%). Перечисленные изменения в последах рассматриваемой подгруппы сочетались с неспецифическим вирусно-бактериальным воспалением. Последнее носило экссудативный характер, локализовалось в базальном (100%), париетальном (100%) отделах децидуальной оболочки и хориальной пластинке (42%) и сопровождалось продуктивным сосудистым виллузитом (47%), экссудативным сосуидисто-стромальным фуникулитом (37%). Адаптивные и компенсаторные процессы, как правило, носили очаговый

характер, распределяясь преимущественно в краевых отделах плацентарного диска, и были слабо (62,5%) либо весьма умеренно (37,5%) выражены на фоне дефицита специализированных терминальных ворсин. Преобладали гиперплазия синцитиальных почек и цитотрофобласта. Очаговая гиперемия ворсинчатого дерева с диапедезными кровоизлияниями в строму ворсин, сопровождавшиеся достоверным ($p < 0,5$) уменьшением сосудистого индекса до 0,46, по нашему мнению, свидетельствовали о несостоятельности адаптивных и компенсаторных процессов в плацентах изучаемой подгруппы.

Органометрические параметры плацент II основной подгруппы - масса $500,4 \pm 20,7$ г и объем $485,0 \pm 20,91$ см³ не имели достоверных различий с аналогичными показателями I основной подгруппы. Однако площадь материнской поверхности последов ($294,9 \pm 12,31$ см²) оказалась достоверно больше таковой плацент I основной подгруппы ($p \leq 0,05$) и, соответственно, группы сравнения ($p \leq 0,001$), что, по-видимому, можно объяснить компенсаторным ростом терминальных якорных ворсин, внедряющихся в базальную пластинку и способствующих ее расширению. Оценка зрелости ворсинчатого хориона позволила выявить нарушение созревания (вариант промежуточных недифференцированных ворсин) в 25% наблюдений, что достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем в I основной подгруппе, и не отличается от аналогичного параметра группы сравнения.

В плацентах изучаемой подгруппы обнаружены периферические хронические геморрагические инфаркты, занимающие до 11-13% площади ворсинчатого хориона (33,3%), и мелкоочаговые псевдоинфаркты (40%). Данные показатели отражают уменьшение доли расстройств маточно-плацентарного кровообращения, приходящейся на II основную подгруппу, по сравнению с I основной.

Во всех последах данной подгруппы (100%) выявлен очаговый экссудативный базальный и париетальный децидуит в сочетании с плацентарным хориоамнионитом и субхориальным интервиллузитом (40%), продуктивным сосудистым виллузитом стволых и промежуточных ворсин (40%), сосудисто-стромальным фуникулитом (40%). Характер воспаления в последах демонстрирует тенденцию уменьшения доли последов с признаками гематогенной вирусной и восходящей бактериальной инфекции у женщин, принимавших ровамицин в сочетании с лимонтаром, по сравнению с пациентками, лечившимися только ровамицином.

Компенсаторные и адаптивные процессы в последах второй основной подгруппы, как и группы сравнения, представлены во всех анатомических отделах плацент, включая центральные, чего не наблюдалось в последах первой основной подгруппы. Отчетливо выраженная гиперплазия терминальных ворсин и капилляров, а также периферическое расположение последних наряду с дилатацией и полнокровием, способствовали увеличению сосудистого индекса до 0,57 ($p < 0,5$). Сосудистые перестройки, сопровождающиеся гиперплазией синцитиальных почек и цитотрофобласта,

несомненно, направлены на повышение эффективности обмена между матерью и плодом.

Таким образом, при вирусно-бактериальной инфекции у беременных в зависимости от способа лечения пациенток обнаружены следующие структурные особенности плацент. У женщин с традиционной антибактериальной терапией наряду с нарушениями созревания ворсинчатого хориона и хроническими расстройствами маточно-плацентарного кровообращения встречаются слабо либо умеренно выраженные компенсаторные процессы, сосредоточенные преимущественно в периферических отделах плацентарной площадки, в сочетании с низким уровнем адаптивных процессов (СИ: 0,46). В последах пациенток с комбинированной терапией реже диагностируются нарушения созревания ворсинчатого хориона и расстройства маточно-плацентарного кровообращения, а компенсаторно-адаптивные процессы носят распространенный характер и сопровождаются эффективной сосудистой перестройкой (СИ: 0,57).

Список использованных источников

1. Использование препарата «Лимонтар» для лечения плацентарной недостаточности: Информационное письмо / В.М. Сидельникова, Т.И. Водолазская, И.А. Комисарова, Е.М. Чиркова. – М., 2000. – 8 с.

2. Канн Н.Е., Орджоникидзе Н.В. Современные представления о внутриутробной инфекции // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 3-5.

3. Сидорова И.С., Макаров И.О., Воеводин С.М. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции в различные периоды беременности // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 3-5.

4. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. – СПб., 2002. – 350 с.

Посисеева Л.В., Сотникова Н.Ю., Речистова И.В., Веденеева М.В., Анциферова Ю.С., Полумискова Е.В.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ФАГОЦИТОВ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЖИДКОСТИ, С НАСТУПЛЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММЫ ЭКО

*ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства имени В.Н.Городкова
Росмедтехнологий», Иваново, Россия*

Введение

Несмотря на достигнутый прогресс в акушерстве и гинекологии за последние десятилетия, проблема бесплодия в супружеских парах до

настоящего времени остается одной из наиболее сложных и социально значимых. Доля бесплодных браков на территории России колеблется от 8 до 17,5% и в настоящее время не имеет тенденции к снижению (1). В 42,6-65,3% случаев бесплодие в браке обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины, в 40-50% - мужчины, в 27,7-48,4% - нарушениями обоих супругов. Приблизительно в 0,1-25% случаев причину бесплодия выявить не удастся (В.И Кулаков, 2006 г.). Важнейший и принципиальный этап в лечении бесплодия - разработка и внедрение в клиническую практику ЭКО. Частота наступления беременности, по данным разных центров ЭКО, находится в пределах 20-40% (1). По данным большинства исследователей, для обеспечения высокой эффективности программы ЭКО необходимо уточнение патогенетических механизмов бесплодия, в том числе оценка овариального резерва и особенности функционирования фагоцитов крови и фолликулярной жидкости. Макрофаги идентифицированы во всех тканях женской репродуктивной системы, включая яичники, матку, фаллопиевы трубы и молочные железы, что позволяет предположить их важную роль в регуляции процессов репродукции (2). В последние годы возрос интерес исследователей к роли макрофагов в обеспечении нормального функционирования яичников. Считают, что регуляция процессов роста фолликулов в яичниках осуществляется не только половыми стероидными гормонами, но и макрофагами, благодаря их трофическим функциям. Показано, что макрофаги фолликулярной жидкости способны к продукции разнообразных факторов роста, что определяет их участие в регуляции процессов клеточной пролиферации, роста и апоптоза фолликулов (2). Однако особенности функционального состояния макрофагов, локализованных в фолликулах, экспрессия ими специфических рецепторов и продукция цитокинов, а также взаимосвязь этих показателей от успехов различных этапов ЭКО в настоящее время изучены мало. Уточнение механизмов функционирования овариальных макрофагов позволит разработать критерии прогноза наступления беременности у женщин с бесплодием при проведении ЭКО.

В связи с этим целью нашего исследования было определить особенности фенотипа и внутриклеточной продукции цитокинов макрофагами фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием в зависимости от успеха ЭКО.

Материалы и методы исследования

Было проведено обследование 51 женщины с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором и наружным генитальным эндометриозом, которым проводилось экстракорпоральное оплодотворение. Выбор схемы стимуляции суперовуляции проводили с учетом овариального резерва пациенток, который оценивали на основании определения сывороточного содержания ингибина В. Материалом для исследования

служила фолликулярная жидкость. Обогащенную популяцию макрофагов фолликулярной жидкости получали методом скоростного центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина. Экспрессию функциональных молекул (HLA-DR, CD11b, CD16, CD49e, CD119, CD86) и внутриклеточную экспрессию цитокинов (IL-8, IL-1p¹, IFN γ) определяли с помощью моноклональных антител (Caltag Laboratoris, USA) методом проточной цитометрии.

Результаты и обсуждение

Анализ данных показал, что в целом все женщины, которым планировалось проведение ЭКО, вне зависимости от этиологии бесплодия, характеризовались сниженными показателями сывороточного содержания ингибина В. Полученные результаты позволяют говорить об угнетении овариального резерва при бесплодии, связанным как с трубно-перитонеальным фактором, так с наружным генитальным эндометриозом. Однако при ретроспективной оценке показателей сывороточного содержания ингибина В в зависимости от успеха наступления беременности после проведения ЭКО нами не удалось выявить взаимосвязи между уровнем ингибина В в крови и частотой наступления беременности. У женщин как с низкими, так и с высоким значениями ингибина В наступление беременности было отмечено в одинаковом проценте случаев (30,8% и 28%, соответственно). При проведении дифференцированной оценки фенотипа и цитокинового профиля макрофагов фолликулярной жидкости женщин с бесплодием в зависимости от успеха последующего наступления беременности после ЭКО был выявлен ряд закономерностей. Так, для женщин, у которых беременность не наступила, было характерно более низкое содержание в фолликулярной жидкости макрофагов, экспрессирующих на своей поверхности адгезионные молекулы CD49e и сигнальные молекулы CD86, по сравнению с аналогичными показателями женщин, у которых наступления беременности отмечено не было. При изучении характера продукции и рецепции одного из важных провоспалительных цитокинов - IFN γ было установлено, что в случаях неуспеха беременности экспрессия рецепторов IFN γ (CD119 молекул) овариальными макрофагами была снижена, тогда как внутриклеточная продукция самого IFN γ , напротив, была значительно повышена по сравнению с таковыми показателями у женщин, характеризующихся успешным наступлением беременности после проведения ЭКО. Кроме того, нами было выявлено, что неуспех беременности был ассоциирован с высоким уровнем в фолликулярной жидкости женщин с бесплодием макрофагов, продуцирующих внутриклеточно IL-1 β . Таким образом, для женщин, у которых беременность после проведения ЭКО не наступила, были характерны такие особенности овариальных макрофагов, как снижение их адгезионной активности и угнетение экспрессии молекул, проводящих активирующие сигналы в клетку. По-видимому, неуспех беременности после

проведения ЭКО определялся высоким уровнем локального воспаления, о чем свидетельствовала повышенная продукция одного из важнейших медиаторов воспаления - IL-1(3 макрофагами фолликулярной жидкости. Отмеченный нами дисбаланс в продукции и рецепции другого провоспалительного цитокина - IFN γ может приводить к накоплению в фолликулярной жидкости IFN γ , что также, по-видимому, способствует развитию локального воспаления, препятствующего наступлению беременности после проведения ЭКО.

Анализ данных, характеризующих особенности функционального состояния овариальных макрофагов в зависимости от качества эмбриона в процессе ЭКО, показал, что неудовлетворительное качество эмбрионов чаще отмечалось у женщин, характеризующихся сниженным содержанием в фолликулярной жидкости макрофагов, экспрессирующих на своей поверхности CD 11b и CD86 молекулы, при повышении уровня IFN γ -позитивных макрофагов. Таким образом, к неблагоприятным прогностическим критериям качества эмбриона можно отнести угнетение экспрессии интегриновых и сигнальных молекул на поверхности овариальных макрофагов. По-видимому, данные изменения определяют нарушение взаимодействия макрофагов фолликулярной жидкости с другими клетками и компонентами внеклеточного матрикса, что оказывает негативное влияние на процессы функционирования яичников и созревание яйцеклеток.

Заключение

1. Женщины с бесплодием, обусловленным трубно-перитонеальным фактором и генитальным эндометриозом, характеризуются сниженным содержанием ингибина В в сыворотке крови.

2. Показатели, характеризующие функциональное состояние макрофагов фолликулярной жидкости, могут служить в качестве прогностических критериев качества эмбриона и наступления беременности после проведения ЭКО.

3. Критериями низкого качества эмбриона являются сниженные показатели содержания в фолликулярной жидкости CD11b $^+$ и CD86 $^+$ макрофагов и повышенная внутриклеточная продукция IFN γ овариальными макрофагами.

4. Критериями отсутствия беременности после проведения ЭКО являются сниженные значения экспрессии CD49e, CD 119, CD86 молекул овариальными макрофагами при повышенной внутриклеточной продукции ими IL-1f3 и IFN γ .

Список использованных источников

1. Бесплодный брак /под ред. В.И.Кулакова.- Москва, издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006 .- 610 с.
2. Wu R., Van der Hoek K.H., Ryan N.K., Norman R.J., Robker R.I. Macrophage contribution to ovarian function// Hum Reprod.-2004.-Vol.10.-РД19-133.

РЕГИОНАРНЫЕ МЕТОДЫ АНЕСТЕЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

ГУО «БелМАПО», ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г.Минск, Республика Беларусь

Введение

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее тяжелых заболеваний, существенно влияющих на течение и исходы беременности и родов. В настоящее время СД 1 типа рассматривается как многофакторное заболевание, причинами развития которого являются как факторы внешней среды, так и генетическая предрасположенность, опосредованная несколькими группами генов. Несмотря на очевидный прогресс в лечении данной патологии, достигнутый благодаря внедрению человеческих генно-инженерных инсулинов, аналогов инсулина, новых схем инсулинотерапии, расширению средств и методов самоконтроля, обучению пациентов, беременность и роды у женщин с сахарным диабетом по-прежнему относятся к группе высокого риска. Это обусловлено тем, что гормональные и метаболические особенности гестационного процесса оказывают настолько мощное дестабилизирующее, декомпенсирующее влияние на состояние углеводного и липидного обмена, что даже современные достижения диабетологии не всегда позволяют достичь желаемого метаболического контроля. Возрастает опасность кетоацидоза, тяжелых гипогликемий, прогрессирования диабетических осложнений у матери, диабетической фетопатии. Перинатальная смертность у женщин с СД 1 типа, по-прежнему остается высокой в связи с высокой частотой диабетической фетопатии. Разработка алгоритма анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при родоразрешении беременных с сахарным диабетом играет важную роль и позволяет повысить эффективность и безопасность анестезии у данного контингента больных.

Некупированный болевой синдром у беременных с сахарным диабетом таит опасность острых расстройств углеводного обмена и в первую очередь тяжелой гипергликемии и кетоацидоза. Адекватная антиноцицептивная защита на всех этапах ведения и родоразрешения в значительной степени нивелирует эти патологические сдвиги.

В связи с этим, целью исследования явилось внедрение в практическое здравоохранение регионарных методов обезболивания родов и операций кесарево сечение у беременных женщин с СД, а также оценка эффективности данных методов.

Материалы и методы исследования

В РНПЦ «Мать и дитя» на основе анализа клинического материала успешного ведения беременных с диабетом разработан алгоритм анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии периоперационного периода, который включает:

Предоперационная подготовка :

- Интегрированное ведение врачами 3-х специальностей: акушер-гинеколог, анестезиолог-реаниматолог, эндокринолог;
- Коррекция углеводного обмена (диета, инсулинотерапия);
-Родоразрешение через естественные родовые пути;
- Планирование родовозбуждения в сроке доношенной беременности и при условии клинико-метаболической компенсации диабета;

Ведение беременных во время родов: мониторинг ЭКГ, НАД, SpO₂, кардиотокография (КТГ), измерение уровня гликемии, КОС, кетонурии (через 1-2 часа), оценка уровня боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). С началом родов проводится постоянная инфузия глюкозы (5-6 гр\ч) с инсулином (1ЕД на 4гр глюкозы).

Методика аналгезии: эпидуральный катетер устанавливался заблаговременно на уровне L3-L4. Анестетик – 0,1% раствор ропивакаина плюс суфентанил 0,5-1,0 мкг/мл, первое введение 10-15 мл, последующие по 5 мл через 2,5-3 часа, или при усилении боли более 3 баллов по ВАШ. Условия начала обезболивания: регулярная родовая деятельность, раскрытие шейки до 4 см.

Результаты и обсуждение

Методика была применена у 12 пациенток.

Продлённая эпидуральная аналгезия (ПЭА) при родах через естественные родовые пути у беременных с диабетом явилась высокоэффективным методом обезболивания, обеспечила благоприятное течение 1-го и 2-го периода родов. Эффективное обезболивание способствовало стабильному течению сахарного диабета классов А2-В при родоразрешении через естественные родовые пути, что выражается в компенсированном клинико-метаболическом состоянии и отсутствии острых нарушений углеводного обмена.

Родоразрешение путем операции кесарево сечение.

Спинальная анестезия во время операции кесарева сечения при сочетании беременности и тяжелого класса сахарного диабета позволяет эффективно решить целый ряд задач: стабильная гликемия и кислотно-основное состояние, устойчивая гемодинамика, антиноцицептивная защита и минимальный риск осложнений со стороны плода.

Предоперационная подготовка:

- компенсация углеводного обмена, сердечно-сосудистых расстройств и нефропатии,

•условия готовности к операции: гликемия 3,5-8 ммоль/л, гликированный гемоглобин менее 6,5%, стабильная гемодинамика, кислотно-основное состояние (КОС) и водно-электролитный обмен,

Преинфузия кристаллоидными растворами в объеме до 500 мл. Во время операции продолжается инфузия глюкозы (5-7 гр/ч) с инсулином (1 ЕД на 4 гр. глюкозы). Далее выполняется спинальная анестезия бупивакаином (0,5% р-р в дозе 2,0-2,4 мл). Коррекция гипотензии осуществляется фенилэфрином (8-16 мкг/кг/час). Обязательный мониторинг: уровень сознания по шкале ком Глазго, оценку гемодинамики и волемии (АД, ЧСС и анализ ритма, ЦВД – по показаниям), пульсоксиметрия, анализ КОС, газов крови, температура, почасовой диурез, контроль гликемии во время операции- ежечасно, после операции – 1 раз в 3ч. Методика применена у 26 пациенток.

Заключение

Внедрение регионарных методов обезболивания у беременных с тяжелым классом сахарного диабета позволяет добиться высокой эффективности спинальной анестезии у 100% больных, обеспечить качественное обезболивание, стабильность гомеостаза, хорошие условия для выполнения операции и уменьшить число осложнений (гипогликемия, гипергликемия, кетоацидоз) на 25%.

Список использованных источников

1. Интенсивная инсулиноterapia при различных типах сахарного диабета у беременных /Ланцева О.Е., Бородина В.Л., Ковалева Т.Г. и др.//Вестн. Рос. ассоц. акуш. – 1997. -№3. – с.89-95.
2. Кобозева Н.В., Гурина В.И. Перинатальная эндокринология. – М., 1989.- 245с.
3. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии / В.И. Кулаков [и др.]. – М.: Триада-Х, 2000. – 384 с.
4. Женило В.М., Азнаурьян П.А., Абрамов Ю.Б. Современные представления о функционировании ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма// Вестник интенсивной терапии.-2000.-№2.-с.30-36.
5. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. – Петрозаводск, 1997.-397 с.
6. Кобозева Н.В., Гурина В.И. Перинатальная эндокринология. – М., 1989.- 245с.
7. Профилактика послеоперационных венозных тромбэмболических осложнений. – М., 2000. – 20 с.
8. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М.: Триада, 1999. – 816 с.
9. Watkins E.J., Dresner M., Calow C.E. Severe vasovagal attack during regional anaesthesia for cesarean section // Br. J. Anaesth.-2000.-Jan.-№84(1).-P. 118-20.
10. H. K. Eltzschig, E. S. Lieberman, and W. R. Camann Regional Anesthesia and Analgesia for Labor and Delivery N. Engl. J. Med., January 23, 2003; 348(4): 319 - 332.

ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ

ГУО «БелМАПО», ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

В современном акушерстве основными факторами, определяющими уровень перинатальной заболеваемости и смертности, являются экстрагенитальная патология, акушерские кровотечения и септические состояния. Недооценка физиологических изменений у беременных при планировании и проведении анестезии может иметь фатальные последствия для матери и плода. В структуре экстрагенитальной патологии особое место занимают заболевания сердца в виде некоррегированных врожденных и приобретенных пороков сердца, осложненные легочной гипертензией (ЛГ).

Результаты и обсуждение

Для дальнейшего решения рациональной тактики ведения беременных с ЛГ необходимо четко диагностировать данное состояние и определить причину его возникновения. Диагноз ЛГ устанавливается по уровню среднего давления в легочной артерии - более 25 мм рт.ст. в покое и более 30 мм рт.ст. при физической нагрузке. Но повышение давления в легочной артерии это лишь верхушка айсберга, один из явных, но не единственный признак. Легочная гипертензия - это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит в развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

В клинической практике используется классификация, принятая в Венеции в 2003 году.

Клиническая классификация легочной гипертензии (Венеция, 2003г.)

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):

1.1. Идиопатическая ЛГ (ИЛГ)

1.2. Семейная ЛАГ

1.3. Ассоциированная с:

1.3.1. коллагеновыми сосудистыми заболеваниями

1.3.2. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)

1.3.3. портальной гипертензией

1.3.4. ВИЧ-инфекцией

1.3.5. лекарственными и токсическими воздействиями

1.3.6. другими (поражения щитовидной железы, болезнь Гоше, болезнь накопления гликогена, наследственная геморрагическая

телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные болезни, спленэктомия)

1.4. Ассоциированная со значительным поражением вен или капилляров:

1.4.1. Легочная веноокклюзионная болезнь

1.4.2. Легочный капиллярный гемангиоматоз

1.5. Персистирующая ЛАГ новорожденных

2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца :

2.1. поражение левого желудочка

2.2. поражения клапанов левого желудочка

3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и /или гипоксемией

3.1. хроническая обструктивная болезнь легких

3.2. интерстициальные заболевания легких

3.3. нарушения дыхания во время сна

3.4. альвеолярная гиповентиляция

3.5. высокогорная ЛГ

3.6. нарушения развития легких

4. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний:

4.1. тромбоэмболическая обструкция проксимальных ЛА

4.2. тромбоэмболическая обструкция дистального русла ЛА

4.3. нетромботические легочные эмболии (опухолы, паразитарные заболевания, инородные тела)

5. Смешанные формы

саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов (аденопатия, опухоли, фиброзирующий медиастит)

В нашей клинической практике мы чаще всего встречаемся с ЛГ развившейся в связи с наличием врожденных пороков сердца (системно-легочные шунты), реже первичная ЛГ, а также ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний.

При характеристике врожденных системно легочных шунтов мы учитываем тип и размеры дефекта, наличие или отсутствие экстракардиальных аномалий и статус коррекции врожденного порока сердца. Все эти факторы вносят вклад в развитие ЛГ, синдрома Эйзенменгера и определяют прогноз больных.

По данным литературы ЛГ развивается почти у всех больных с ОАП, у 50% больных с ДМЖП при диаметре дефекта более 1см и 10% больных с ДМПП при диаметре дефекта более 2см. У больных с малыми и средними размерами дефекта ЛГ развивается только у 3% больных.

Стратегия диагностики ЛГ подразделяется на несколько этапов. Этапы диагностики ЛГ.

I. ЛГ- предварительный диагноз

- анамнестические сведения

- клинические признаки и симптомы
 - симптомы прогрессирования ЛГ
 - симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями
 - физикальное обследование
- II. верификация диагноза ЛГ
- ЭКГ
 - Холтеровское мониторирование ЭКГ
 - ЭХОКГ
 - рентгенография органов грудной клетки (по показаниям)
 - Оценка гемодинамики инвазивно
- III. установление клинического класса ЛГ
- ФВД
 - МРТ сердца и крупных сосудов (по показаниям)
 - тест 6-минутной ходьбы
- IV. оценка ЛГ:
- анализы крови (общий, биохимический, КОС, коагулограмма), тест на ВИЧ
 - уровень Д-димеров
 - доплеровское исследование проходимости глубоких вен нижних конечностей
 - УЗИ внутренних органов
 - УЗИ плода и КТГ
 - оценка ФК

Как правило, этого объема обследований достаточно для верификации диагноза и уточнения функционального класса. При необходимости дополнительно может быть выполнена рентгенография органов грудной клетки. В наш стационар беременные поступают, как правило, с уже установленным диагнозом ЛГ, некоторые даже с данными биопсии легких, согласно которых решается вопрос о возможности и целесообразности коррекции пороков сердца. Такие тесты как вентиляционно- перфузионная сцинтиграфия легких, компьютерная томография, МРТ сердца и крупных сосудов, ангиопульмонография мы рекомендуем выполнять при необходимости после родоразрешения.

Практически все клинические симптомы ЛГ, выявляемые при сборе анамнеза и осмотре больных, неспецифичны. Основные клинические симптомы – одышка при физической нагрузке и в покое, слабость, снижение толерантности к нагрузке с развитием беременности, плохо локализованные боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния. Характер жалоб обусловлен прогрессированием сердечной недостаточности вследствие физиологических изменений, возникающих в организме беременной женщины. Однако эти естественные сдвиги приобретают патологический характер на фоне компрометированного кровообращения у пациенток с ЛГ. Одним из основных адаптационных механизмов является прогрессирующее увеличение внутрисосудистого объема и преднагрузки.

Вместе с тем, параллельно включаются механизмы, обеспечивающие работу сердца в таком режиме. При увеличении ОЦК повышается сократительная способность миокарда, ЧСС, минутный объем кровообращения и уменьшается системное сосудистое сопротивление. Уже к 10-12 неделе сердечный выброс может увеличиться на 25-35%, а пик нагрузки на сердечно-сосудистую систему приходится к 29-32 неделе, и именно в этот срок чаще всего наблюдается декомпенсация кровообращения у беременных с патологией сердца. Что касается легочного кровотока, то при физиологическом течении беременности не отмечается изменения давления в легочной артерии и правых отделах сердца. Это обусловлено снижением легочного сосудистого сопротивления и увеличением емкости системы малого круга. Однако у беременных с ЛГ не происходит снижения давления в ЛА, как правило оно увеличивается на фоне увеличивающегося ОЦК. Ухудшение состояния обусловлено, главным образом, двумя основными причинами: относительным снижением сердечного выброса и нарушенным транспортом кислорода вследствие реверсии шунта и/или возрастании степени ЛГ. Дебютным признаком, как правило, является одышка, однако, приступов удушья обычно не наблюдается. При наличии беременности многие пациентки связывают одышку с появлением дополнительного круга кровообращения и увеличившейся нагрузкой на сердечную мышцу.

Эхокардиография (ЭХОКГ) один из наиболее ценных неинвазивных методов диагностики ЛГ, так как не только позволяет оценить уровень систолического давления в легочной артерии, но и классифицировать причину ЛГ. С помощью этого метода диагностики можно исключить или подтвердить поражения митрального, аортального клапанов, болезни миокарда, врожденные пороки с шунтированием крови слева направо, приводящие к развитию ЛГ.

У большинства больных с ЛГ (74%) определяется трикуспидальная регургитация. В исследованиях установлена корреляционная связь (0,57-0,93) между давлением, измеренным при ЭХОКГ и во время катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии.

У пациентов с ЛГ выявляется расширение полостей правого предсердия и правого желудочка (ПЖ), утолщение передней стенки ПЖ, изменяется характер движения межжелудочковой перегородки: в систолу она смещается парадоксально в сторону правого желудочка. ЭХОКГ позволяет определить врожденные пороки сердца (системно-легочные шунты).

Для оценки тяжести ЛГ и динамики клинического состояния на фоне развития беременности и проводимой терапии необходимо исследование функциональных резервов. Наиболее распространенным для изучения толерантности к физическим нагрузкам является тест 6-минутной ходьбы. Тест 6-минутной ходьбы (6-МХ) - простой доступный тест, имеющий прогностическое значение для пациентов ЛГ. Дистанция в тесте 6-МХ обратно коррелирует с функциональным классом (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом

артериальной крови более чем на 10% во время теста 6-МХ указывает на повышенный риск смерти. Дистанция в тесте 6-МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных ЛГ.

Шилкина Е.В., Акалович С.Т.

Оценка содержания растворимого рецептора рCXCR2 в комплексе с другими цитокинами в моче при физиологически протекающей беременности и беременности с инфекцией уrogenитального тракта.

*УЗ «Воложинская ЦРБ», Воложин, Беларусь
ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии» МЗ РБ, Минск, Беларусь*

Введение

Решающую роль в благополучном развитии беременности играет формирование иммунологического равновесия в системе мать-плацента-плод. Клинические и экспериментальные данные современных исследований свидетельствуют о том, что цитокины и их рецепторы, участвуя в регуляции воспалительного и иммунного ответа, играют важную регуляторную роль при беременности. Адаптация иммунной системы матери к развитию генетически чужеродного плода сопровождается морфологическими и функциональными изменениями состава клеток и продуцируемых ими цитокинов.

Изучение цитокинового статуса беременных женщин может иметь важное значение в доклиническом прогнозировании неблагоприятного течения и исхода беременности, так как цитокиновый статус отражает состояние иммунных клеток (1,2,3).

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) является основным хемотактическим фактором для нейтрофильных лейкоцитов при воспалении. Своё действие на клетки ИЛ-8 оказывает через мембранные рецепторы CXCR1 и CXCR2. Рецептор CXCR2 наряду с ИЛ-8 связывается с большинством α -хемокинов, управляющих миграцией нейтрофильных лейкоцитов. Описанная недавно растворимая форма рецептора CXCR2 (рCXCR2) появляется при активации нейтрофилов в результате фагоцитоза или действия ФНО *in vitro* и обнаруживается в биологических жидкостях организма в норме и при патологии (6,7). Растворимый рецептор фактора некроза опухолей α (ФНО) р55 в отличие от самого лиганда длительно циркулирует в крови и является более стабильным маркёром системных и локальных воспалительных реакций. Концентрация р55 коррелирует с пиковым уровнем ФНО и

отражает истинную биологическую активность одного из основных провоспалительных цитокинов (4,5).

Цель исследования: определение концентрации растворимых форм рецептора ИЛ-8 второго типа (pCXCR2) и рецептора ФНО p55, а также самих лигандов ИЛ-8 и ФНО в моче беременных женщин, оценка изменения цитокинового статуса в зависимости от срока гестации и наличия инфекции урогенитального тракта.

Материалы и методы исследования

Проанализированы образцы мочи 34 беременных женщин, в том числе 11 женщин с наличием острой или обострением хронической инфекции урогенитального тракта (кольпит диагностирован у 3-х, гестационный пиелонефрит – у 1-ой, инфекция мочевыводящих путей – у 4-х, инфекция мочевыводящих путей в сочетании с кольпитом – у 3-х женщин). Контрольную группу составили 10 здоровых небеременных женщин того же возраста. Определение уровня pCXCR2, p55, ИЛ-8 проводили с помощью ИФА на основе полученных моноклональных антител по методикам, разработанным в лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии».

Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ Статистика 6.0. Статистические различия между группами данных при малых выборках определяли с помощью U-теста Манн-Уитни для непараметрических данных. Определение зависимости между группами определяли с помощью коэффициента Спирмена (R). Различия считали достоверными при значении $P < 0,05$. В тексте указаны значения средней \pm стандартная ошибка средней.

Результаты и обсуждение.

Изучение концентрации растворимого рецептора ФНО p55 в образцах мочи при физиологически протекающей беременности выявило достоверную корреляцию ($R = 0,71$, $P < 0,001$, $n = 23$) уровня p55 со сроком гестации. Значимое ($P < 0,01$) повышение концентрации p55 наблюдается только в третьем триместре беременности. Рост содержания растворимого рецептора p55 отражает рост активности ФНО со сроком беременности и служит своеобразным буфером, позволяющим сохранить равновесие в системе материнский организм – плод и избежать реакций, опосредованных мощным провоспалительным цитокином. Необходимо отметить, что определение концентрации самого ФНО в образцах мочи беременных женщин не информативно: в 9 проверенных образцах уровень ФНО был ниже чувствительности ИФА (менее 100 пг/мл).

Анализ концентраций недавно описанного растворимого рецептора ИЛ-8 pCXCR2 в моче беременных женщин также позволил выявить достоверную корреляцию ($R = 0,79$, $P < 0,01$, $n = 13$) роста концентрации

pCXCR2 со сроком гестации. В отличие от p55 заметный рост уровня pCXCR2 наблюдается уже со второго триместра ($48,5 \pm 15,8$ нг/мл против $30,6 \pm 11,1$ нг/мл в первом триместре) и достигает к концу беременности уровня $91,4 \pm 9,3$ при физиологически протекающей беременности.

На основании полученных данных можно предположить, что увеличение уровня растворимого рецептора ИЛ-8 pCXCR2 может быть связано с ростом активности нейтрофилов, поскольку именно на полиморфно-ядерных нейтрофилах экспрессируется наибольшее количество рецепторов ИЛ-8, которые при активации ФНО и фагоцитарных стимулов протеолитически отщепляется и переходит в растворимую форму. В пользу высказанного предположения свидетельствует наличие тесной положительной корреляции ($R = 0,91$, $P < 0,001$, $n = 13$) между растворимыми рецепторами pCXCR2 и p55, последний из которых, как отмечалось выше, отражает рост концентрации ФНО.

Концентрация ИЛ-8, одного из лигандов рецептора CXCR2, колебалась в диапазоне от менее 10 до 271 пг/мл ($n = 16$) и не коррелировала со сроком гестации физиологически протекающей беременности, но достоверно отличалась ($P < 0,05$) от группы беременных женщин с инфекцией мочевыводящих путей ($675,3 \pm 205,2$ пг/мл, $n = 10$).

Предварительные данные, полученные при анализе мочи беременных с острой инфекцией мочевыводящих путей, показали существенное отличие цитокинового профиля от наблюдаемого при не осложненной беременности соответствующего срока гестации. В частности выявлено, что кольпит в первом триместре беременности сопровождается повышением в моче концентраций pCXCR2 ($49,7 \pm 3,0$ нг/мл против $30,6 \pm 11,1$ нг/мл при физиологически протекающей беременности, $P = 0,13$) и p55 ($10,4 \pm 0,8$ нг/мл против $2,8 \pm 1,2$ нг/мл, $P = 0,049$).

Заключение

Наши результаты свидетельствуют о том, что наиболее информативным для оценки цитокинового профиля физиологически протекающей беременности является определение растворимого рецептора ФНО p55 и растворимого рецептора ИЛ-8 pCXCR2, концентрация которых в образцах мочи тесно коррелирует со сроком гестации. Отличие наблюдаемого уровня цитокинов и их рецепторов от характерного для данного срока беременности может свидетельствовать о наличии урогенитальной инфекции или других нарушений и иметь значение в доклиническом прогнозировании неблагоприятного течения и исхода беременности.

Список используемых источников

1. Caballero-Campo P., Dominguez F., Coloma J., Meseguer M., Remohi J., Pellicer A., Simon C. // Mol. Hum. Reprod. 2002. Vol. 8. P. 375-384.

2. Simon C., Gimeno M.J., Mercader A., Frances A., Garcia-Velasco J., Remohi J., Polan M.L., Pellicer A. // *Mol. Hum. Reprod.* 1996. Vol. 2. P. 405-424.
3. Vigano P., Mangioni S., Pompei F., Chiodo I. // *Placenta.* 2003. Vol. 24. Suppl. B. P. 56-61.
4. Simon C., Caballero-Campo P., Garcia-Velasco J., Pellicer A. // *J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 38. P. 169-193.
5. Kayisli U. A., Mahutte N.G., Arici A. // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2002. Vol. 47. P. 213-221.
6. Mukaida N., Shiroo M., Matsushima K. // *J. Immunol.* 1989. Vol. 143. P. 1366-1371.
7. Baggiolini M., Dewald B., Moser, B. // *Adv. Immunol.* 1994. Vol. 55. P. 97.

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Ясинская Л.И., Богданович И.П.

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ КАК ФАКТОР НАРУШЕНИЯ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ

ГУО «БелМАПО», ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

В настоящее время в практике детского невролога достаточно часто встречаются дети раннего возраста с задержкой психомоторного и речевого развития, у которых в последствии формируются интеллектуально-мнестические нарушения, которые могут существенно осложнить его адаптацию в обществе и потребовать специальных реабилитационных мероприятий [2,3]. Одной из причин таких состояний является снижение функции щитовидной железы, проявляющееся гипотироксинемией. Наиболее чувствительной к недостатку тиреоидных гормонов является центральная нервная система [3,4,5]. Это приводит к замедлению развития мозга, уменьшению количества нейронов и глиальных клеток, снижению плотности аксонов и синапсов, нарушению содержания миелина, что сказывается на психомоторном, речевом и интеллектуальном развитии ребенка [1,4]. Особенно это касается недоношенных детей, которые относятся к группе высокого риска по транзиторному гипотиреозу [1, 3,5].

Целью настоящего исследования явилось выявление у детей с задержкой психомоторного и речевого развития признаков гипотироксинемии и её влияние на дальнейшее развитие ребенка.

Материалы методы исследования

Проанализированы отдельные клинические признаки неврологического дефицита, сопровождающиеся гипотироксинемией, у 5 детей с задержкой психомоторного и речевого развития в возрасте от 6 месяцев до 1,5 лет, проходивших курс реабилитации в РНПЦ «Мать и дитя» (г. Минск) на основании осмотра невролога, офтальмолога, ЭЭГ-исследования, ультразвукового исследования головного мозга. Мальчиков было 2 детей, девочек - 3 детей.

Результаты и обсуждение

При тщательном клинико-неврологическом осмотре у всех детей отмечались отдельные неврологические нарушения, которые настораживали

в плане развития врожденного гипотиреоза, что способствовало дальнейшему лабораторному обследованию.

При оценке функции черепных нервов у одного ребенка наблюдалось сходящееся косоглазие паретического характера, которое требовало динамического наблюдения офтальмолога, часто регистрировался преходящий симптом Грефе. Кохлеопальпебральный рефлекс отмечался у всех детей достаточно хорошо. Бульбарных нарушений не было.

Исследование двигательной сферы выявило у троих детей – нарушение мышечного тонуса по типу гипотонии, у двоих – мышечную дистонию с тенденцией к гипертонусу. Вместе с тем нарушения мышечного тонуса были негрубыми и поддавались коррекции расслабляющим массажем, ЛФК. Сухожильно-надкостничные рефлексы были симметрично повышенными у всех детей, особенно коленные и ахилловы рефлексy, у 3 детей отмечались расширенные рефлексогенные зоны, и даже клонус стопы – у одного ребенка. Рефлекс Бабинского выявлялся у всех детей с обеих сторон. Брюшные рефлексy вызывались с обеих сторон, были симметричными. Для двух детей характерным было запрокидывание головы назад с плохой группировкой плечевого пояса. Выявлена слабая опора, неспособность переворачиваться. У двоих детей даже после 6 месяцев сохранялся ладонно-ротовой рефлекс Бабкина.

Однако, несмотря на наличие двигательных нарушений, больше беспокоило нарушение умственного развития. Отмечалась вялость, эмоциональная бедность, улыбка редкая, дети игрушками интересовались слабо. Снижение познавательных функций проявлялось в отсутствии внимания, не понимании простых речевых просьб, снижении голосовой активности, что напоминало симптоматику при аутизме. При этом дети хорошо различали интонацию голоса, обращавшегося к ним.

При лабораторном исследовании крови на гормоны щитовидной железы было выявлено выраженное повышение концентрации ТТГ свыше 40 мкМЕ/мл (при норме 0,39-5,15), а уровень Т3 и Т4 отмечался в пределах нормы либо сниженным. После консультации эндокринолога был выставлен диагноз врожденного гипотиреоза.

Приводим описание случая врожденного гипотиреоза у ребенка с задержкой психомоторного развития.

Ребенок Б.И., 5 месяцев. Поступил с жалобами на задержку развития, проявляющуюся отсутствием навыков, характерных для детей данного возраста. Реакция на окружающее значительно снижена, ребенок не дифференцирует своих и чужих, игрушками не интересуется, не гулит, самостоятельно не переворачивается.

Из анамнеза известно, что мальчик родился от II беременности, протекавшей на фоне кольпита, II срочных родов с нормальными ростовесовыми показателями. С рождения отмечалась задержка общего развития, множественные стигмы дизэмбриогенеза: макроглоссия, короткая шея, разные по форме уши.

Ребенку неоднократно проводилось курсовое лечение по месту жительства витаминными, ноотропными и сосудистыми препаратами. Однако отставание в развитии сохранялось.

При поступлении по соматическому статусу состояние было удовлетворительным. Большой родничок 2,5x2,5 см, не напряжен. Окружность головы 43 см. Зрачки равновеликие. Взгляд не фиксирует. За игрушкой прослеживает фрагментарно. Выражены симптомы орального автоматизма. Не уверенно удерживает голову, слабо тянет ее при тракции за руки. В вертикальном положении провисает. Гипотония, гиперрефлексия. Опора кратковременная на передние отделы стоп. Эмоциональная бедность, заторможенность. Звук не локализует. В состоянии покоя рот открыт, углы губ опущены.

Электроэнцефалографическое исследование выявило выраженные диффузные изменения с заинтересованностью стволовых структур, свидетельствующие о нарушении формирования возрастного коркового ритма.

На компьютерной томограмме головного мозга – умеренное расширение переднего субарахноидального пространства с асимметрией боковых желудочков, что не исключает субатрофический процесс в веществе головного мозга.

При осмотре глазного дна: диски зрительных нервов сероватые, четкие. Артерии сетчатки сужены, вены – умеренно расширены. Частичная атрофия зрительных нервов обоих глаз.

УЗИ щитовидной железы: Гипоплазия левой доли щитовидной железы? Суммарный объем щитовидной железы соответствует возрастной норме.

При исследовании сыворотки крови на тиреоидные гормоны выявлено: ТТГ >40мкМЕ/мл, Т₄ 14,00 нмоль/л, Т₃ 2,00 нг/мл.

Ребенок был консультирован детским эндокринологом, выставлен диагноз: Врожденный первичный гипотиреоз на фоне нормального объема щитовидной железы. Задержка психомоторного развития. Врожденные особенности развития.

Заключение

Таким образом, ранние клинические проявления у детей первых месяцев жизни весьма неспецифичны, а возможность легких и стертых форм затрудняет диагностику врожденного гипотиреоза на ранних этапах и требует динамического лабораторного обследования детей [3,5]. Наличие резистентности к проводимой нейропротекторной терапии у детей с задержкой психомоторного развития должно настораживать в плане наличия врожденного гипотиреоза. Поздно начатое лечение L-тироксином не всегда приводит к регрессу неврологической симптоматики, так как в центральной нервной системе больных детей происходят необратимые изменения.

Список используемых источников

1. Пальчик А.Б. Эволюционная неврология / Изд.: Питер, 2002. – 384 с.
2. Петунина Н.А. Синдром гипотиреоза //Русский медицинский журнал. – 2005. – Т.13. -№ 6. – С. 295-301.
3. Филимонова Н.А., Строков И.А., Шилин Д.Е. и др. Неврологические нарушения при врожденном гипотиреозе // Неврологический журнал. – 2006. - № 1. – С. 13 – 17.
4. Энциклопедия детского невролога / Под ред. Г.Г. Шанько.- Минск: «Беларуская энцыклапедыя», 1993. – С. 89- 90
5. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism results and perspectives // Hormone Res. – 1997. – Vol. 48. – P. 51 – 61.

Шишляева С.В.

ВПС у новорожденных. Пути снижения перинатальных потерь.

Брестский областной родильный дом, г. Брест, Республика Беларусь

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) – сложное заболевание сердечно-сосудистой системы, достаточно распространенная патология, которая вызывает разнообразные изменения всего организма и является основной причиной смерти детей до 1 года и причиной 40% перинатальных потерь. Частота ВПС по печатным источникам составляет более 30 % от числа всех пороков развития. По Брестскому областному родильному дому за последние 3 года она составила в среднем 47 % от всех случаев врожденных пороков развития.

Встречается более 90 вариантов ВПС и множество их сочетаний, что обуславливает многообразие клинических форм, сложность топической и дифференциальной диагностики.

Согласно приказу Министерства здравоохранения РБ № 776 от 13.06.2006 года определены пороки сердца, наличие которых является показанием для перевода беременных женщин и детей в РНПЦ «Кардиология»:

1. Синдром гипоплазии левых отделов сердца
2. Транспозиция магистральных сосудов
3. Атрезия легочной артерии (тетрада Фалло с атрезией легочной артерии)
4. Критическая коарктация аорты
5. Перерыв дуги аорты
6. Общий артериальный ствол

7. Стеноз, атрезия аортального клапана
8. Варианты единственного желудочка сердца.
9. Тотальный аномальный дренаж легочных вен

У части больных ВПС не представляет жизненной угрозы в раннем возрасте. Небольшие дефекты МЖП, межпредсердные соединения, ОАП с возрастом могут иногда спонтанно уменьшаться и закрываться полностью. Но часть ВПС считается критическими для периода новорожденности, 1/3 таких детей умирает после рождения в первые часы, дни и недели жизни.

Цель: Определить значимость эхокардиографии в ранней диагностике пороков сердца у новорожденных, степени нарушения гемодинамики с целью выбора метода лечения и оптимального срока хирургической коррекции, что влияет на снижении перинатальной и детской смертности.

Материала и методы исследования

Ультразвуковая техника и внедрение в практику ультразвуковых методик дает возможность с высокой точностью неинвазивно диагностировать пороки и заболевания сердечно-сосудистой системы в перинатальном периоде жизни. Для этого предлагается единый «Стандарт перинатальной эхокардиографии», который позволит с максимальной точностью поставить диагноз плоду или ребенку. Необходимо:

- оценить размеры, расположение камер сердца и магистральных сосудов
- провести анатомически точную диагностику дефектов перегородок сердца
- обнаружить сбросы крови
- оценить а-в клапаны
- изучить внутрисердечную гемодинамику
- оценить сократительную способность миокарда
- поставить топический диагноз

Основная роль в решении этих задач принадлежит акушерам-гинекологам и неонатологам, которые первыми могут выявить либо заподозрить порок сердца, направить беременную или новорожденного в специализированное учреждение для родоразрешения и при необходимости для хирургической коррекции.

Результаты и обсуждение

Работу нашего учреждения здравоохранения - Брестского областного родильного дома уже невозможно представить без УЗИ в неонатологии, в том числе и без эхокардиографии, играющих основополагающую роль в постановке диагнозов, проведении дифференциальной диагностики в контроле за качеством проведения лечебных мероприятий.

С помощью метода УЗИ мы проводим как скрининговые обследования, так и тонкие диагностические мероприятия, такие как импульсная, постоянная и цветная двухмерная доплерография. Проведение врачами эхокардиографии требует особых навыков специальной подготовки, а также наличия у них опыта работы и четкого знания анатомических и физиологических особенностей организма, а также наличия современной аппаратуры с высокой разрешающей способностью.

УЗИ для новорожденных мы проводили на аппаратах экспертного класса ALOKA – 5500 и ALOKA – α10, которые позволяют проводить все вышеперечисленные исследования, а также методику 3-х мерной реконструкции изображения сердца. В процессе обследования использовали мультисекторные датчики с частотой от 5 до 10 МГц.

Основную часть врожденных пороков развития, в том числе исключительно все ВПС мы смогли диагностировать с помощью эхокардиографии.

Показания для проведения эхокардиографии:

1. Клинические проявления

- сердечные шумы
- нарушения ритма сердца
- цианоз и бледность кожных покровов
- RDS

2. Анамнестические

- ВПС у матери, отца, старших братьев и сестер, коллагенозы во время беременности

- сахарный диабет у матери

- заболевание краснухой в раннем сроке беременности

- прием оральных контрацептивов на ранних сроках беременности.

За истекшие 3 года в нашем родильном доме проведено 1680 эхокардиографических исследований, диагностировано 204 ВПС, что составляет 12,14 % от всех исследований.

При анализе структуры ВПС, наибольшее количество – 158 составляют пороки бледного типа с артериовенозным шунтом, 14 – пороки с препятствием кровотоку и клапанные пороки (коарктация и стенозы), 32 – пороки синего типа с венозно-артериальным шунтом (аномалия Эбштейна, болезнь Фалло, ТМС, синдром гипоплазии левого желудочка сердца, аномальный дренаж легочных вен).

Анализ структуры ВПС

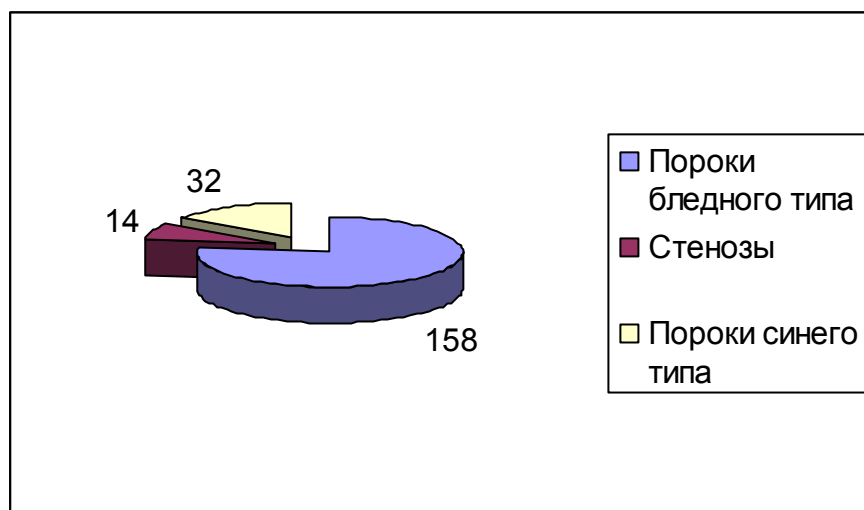


Рисунок 1 - Структура выявленных ВПС бледного типа с а-в шунтом

Дефект межжелудочковой перегородки -- 139 детей
 Общий артериальный проток -- 10 детей
 Дефект межпредсердной перегородки -- 7 детей
 Общий атриовентрикулярный канал -- 5 детей

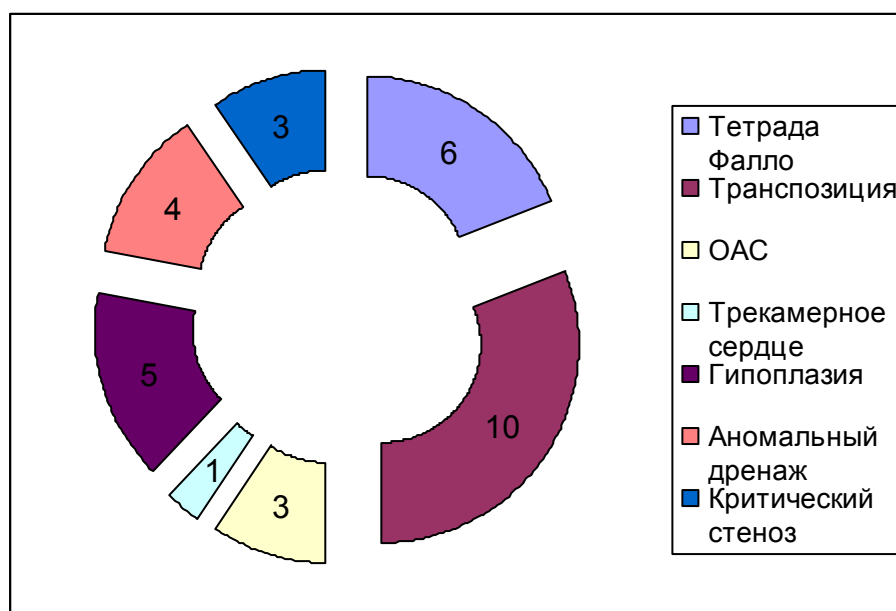


Рисунок 2 - Структура выявленных ВПС синего типа

По результатам наших исследований за 2006 – 2008 годы у новорожденных наиболее часто выявлялись ВПС бледного типа – ДМПП. Дефекты были представлены различными диаметрами, расположенными

перимембранозно и в мышечных частях, не создающих условий для объемной перегрузки правого желудочка. В 12 случаях лоцировались множественные дефекты межжелудочковой перегородки. Общий артериальный проток часто сочетался с септальными и другими пороками.

Структура пороков препятствующих току крови (стенозы и клапанные пороки) распределилась следующим образом:

- стеноз аорты, аортального клапана и коарктация аорты (7 случаев)
- стеноз легочной артерии (3 случая)
- недостаточность трикуспидального клапана (1 случай)
- аномалия Эбштейна (3 случая)

В 32 случаях лоцировались врожденные пороки сердца синего типа. Именно среди детей данной группы наблюдается самая высокая летальность. По литературным данным больше половины из них умирает в периоде новорожденности, а 80% из них в первые полгода жизни. При проведении эхокардиографии данной группы детей нами были диагностированы:

- тетрада Фалло (6 случаев)
- транспозиция магистральных сосудов (10 случаев)
- общий артериальный ствол (3 случая)
- общее предсердие (1 случай)
- гипоплазия левого желудочка (5 случаев)
- аномальный дренаж легочных вен (4 случая)
- критический стеноз аорты (3 случая)

За период 2006 – 2008 годов 8 детей умерли в первые часы жизни. Причем у троих имели место критические стенозы аорты и гипоплазия левых отделов, а у остальных ВПС сочетались с МВПР. Тяжесть порока синего типа обусловлена быстрым нарастанием легочной гипертензии, недостаточностью кровообращения и гипоксией тканей, в том числе головного мозга.

Категория детей со сложными пороками синего типа требует принятия неотложных мер хирургического характера. В результате за последние три года из Брестского областного родильного дома в РНПЦ «Кардиология» переведено 10 детей:

- гипоплазия левого желудочка – 1,
- транспозиция магистральных сосудов – 5,
- аномальный дренаж легочных вен -1,
- общий артериальный ствол -1,
- стеноз аорты и легочной артерии – по 1 случаю

Заключение

Таким образом, подтверждена на практике диагностическая значимость эхокардиографии как инструментального неинвазивного метода исследования в диагностике ВПС у новорожденных. Это позволяет своевременно оказывать квалифицированную терапевтическую и

хирургическую помощь с первых минут жизни, обеспечивая тем самым снижение показателей перинатальной смертности, инвалидности и улучшение качества жизни больных детей.

Солнцева А.В.¹, Сукало А.В.¹, Дорофеева¹ Т.Ю.
Вязова Л.С.², Бараш О.Б.², Князькина О.Б.²

ОПЫТ ВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА С ТРАНЗИТОРНЫМ НЕОНАТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

¹*Белорусский государственный медицинский университет,*
²*Городской детский эндокринологический центр*
г. Минск, Республика Беларусь

Неонатальный сахарный диабет (НСД) относится к редким (1:300000 – 1:400000 новорожденных) заболеваниям обмена с постнатальной панкреатической β -клеточной дисфункцией и характеризуется гипергликемией и гипоинсулинемией [2,3].

Более 90% случаев НСД составляют две основные клинические формы [2]: транзиторная (ТНСД) и перманентная (ПНСД). Для ТНСД характерно кратковременное, до 3 – 6 месяцев жизни, снижение активности β -клеток поджелудочной железы, с последующей ремиссией [3]. В момент манифестации заболевания при отсутствии характерных признаков дисморфогенеза сложно клинически разграничить транзиторную и перманентную формы НСД.

Установлено, что в основе развития НСД лежат нарушения участка хромосомы 6q24 и активация мутации в генах, кодирующих гликолитические ферменты, глюкокиназу и две белковые субъединицы (Kir6.2 и SUR1) панкреатического КАТФ канала панкреатических β -клеток [3]. Выявлены мутации ряда генов (IPF1, PTF1A, FOXP3, E1F2AK3, HNF1B, GLIS3), которые могут вызывать полиорганные поражения, включая НСД [2,3]. Определение генетических аномалий позволяет дифференцировать транзиторную и перманентную формы неонатального диабета в периоде новорожденности.

ТНСД чаще сочетается с внутриутробной задержкой роста (ВУЗР) [1,5]. Для транзиторного варианта характерна более ранняя манифестация. Сразу после рождения ребенка наблюдаются гипергликемия, гипоинсулинемия, дегидратация. Метаболический ацидоз выражен незначительно. Начальная доза инсулина меньше у больных ТНСД по сравнению с перманентной формой [3,5]. Отсутствуют островковые аутоантитела и гаплотипы класса II HLA. У большинства детей с ТНСД в течение года заболевание переходит в фазу ремиссии, часть пациентов имеет постоянное нарушение толерантности к углеводам и/или рецидив заболевания в подростковом или взрослом возрастах [3].

ПНСД встречается реже, чем транзиторная форма заболевания. Для него характерно увеличение показателей гликемии в динамике и отсутствие периода ремиссии [3]. В 50% случаев ПНСД связан с мутациями SUR1 и Kir6.2 субъединиц K_{ATP} канала. Это имеет важное практическое значение: 90% больных с доказанными Kir6.2 и SUR1 мутациями успешно переводятся на прием препаратов [1,3,4,5].

Инсулинотерапия показана новорожденным с НСД, имеющим внутриутробную задержку роста; при манифестации заболевания; кетоацидозе; отсутствии подтвержденных мутаций SUR1 и Kir6.2 субъединиц панкреатического K_{ATP} канала [2]. Существуют разные схемы инсулинотерапии при НСД. Одни авторы рекомендуют использование препаратов инсулина длительного/среднего действия ультраленте или НПХ для избежания гипогликемических состояний [4]. Для базового профиля перспективны аналоговые препараты пролонгированного действия, но они официально не разрешены для применения у новорожденных и детей раннего возраста. Другие авторы используют непрерывное введение инсулина короткого/сверхкороткого действия в дозе 0,05 – 0,1 ЕД/кг/час [2,3]. Рекомендуемые целевые уровни гликемии должны находиться в интервале от 3,5 до 10 - 12 ммоль/л. Суточная доза инсулина составляет 0,3 – 1,4 ЕД/кг [2].

Ввиду редкой встречаемости и диагностики данного заболевания в педиатрической практике приводим наше наблюдение.

Пациентка Х., 21 день, переведена в отделение интенсивной терапии и реанимации 2 ГДКБ г. Минска из ГУ РНПЦ "Мать и дитя" с диагнозом: Транзиторная гипергликемия. Неонатальный сахарный диабет? Субклинический гипотиреоз? Маленькая к сроку гестации. Энцефалопатия новорожденного смешанного генеза тяжелой степени. Гипертензионный синдром. Синдром общемозговых нарушений с дистонией. Синдром вегетовисцеральных дисфункций. Ангиопатия сетчатки. ВПС: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), период первичной адаптации, $СН_0$. Двухсторонний мегауретер. Варусная установка стоп. Врожденные особенности развития.

Ребенок от 1-й беременности, 1-х родов кесаревым сечением в сроке 277 дней. Беременность протекала на фоне первичного гипотиреоза (медикаментозная компенсация), анемии, хронической внутриматочной гипоксии плода, синдрома задержки развития плода (с 38 недель). В 27 недель мать перенесла герпетическую инфекцию. Масса тела ребенка при рождении 2200 г, рост 45 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Девочка на 6-е сутки переведена в палату интенсивной терапии в тяжелом состоянии, обусловленном повышением уровней гликемии 25,7 – 27,5 – 11,4 ммоль/л. На фоне терапии препаратом инсулина короткого действия из расчета 0,04 – 0,1 ЕД/кг/час, скорость титрования 3 мл/час, гликемические профили характеризовались большой вариабельностью: 5,81 – 24,71 – 27,64 – 9,87 – 17,45 – 18,92 – 1,97 ммоль/л.

Общеклинические анализы без патологии.

При гормональном обследовании уровни С-пептида – 80,7 пмоль/л (норма 160 – 1100), антитела к глютаматдегидрогеназе – 0,04 (норма до 1,0), Т₄ свободного – 20,0 пмоль/л (норма 12 – 22), тиреотропного гормона – 5,94 мМЕ/л (норма 0,27 – 4,2). При повторном исследовании показатель тиреотропного гормона соответствовал 4,87 мМЕ/л (норма 0,39 – 6,16), первоначально повышенный уровень данного гормона расценен как транзиторный субклинический гипотиреоз. Уровни инсулина не определялись, так как ребенок в момент обследования находился на постоянной титрации экзогенного инсулина.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы: без патологии.

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия, ЧСС 176 в минуту. S-тип ЭКГ. Низковольтная ЭКГ в отведениях от конечностей.

Эхо-кардиограмма: ВПС: ДМПП со значительным лево-правым шунтом, объемной перегрузкой правого желудочка и левого предсердия.

Компьютерная томография органов мочевыводящей системы: признаки 2-х стороннего уростатического расширения мочевыводящих путей обеих почек (больше слева) на фоне переполненного мочевого пузыря.

Нейросонография: минимальная асимметрия передних рогов боковых желудочков. Субэпидимальные кисты с обеих сторон. Минимальная внутричерепная гипертензия.

Пациентка осмотрена неврологом. Заключение: энцефалопатия новорожденного смешанного генеза тяжелой степени. Гипертензионный синдром. Синдром общемозговых нарушений с дистонией. Синдром вегетативно-висцеральных дисфункций.

Консультирована детским урологом: двухсторонний мегауретер.

При ортопедическом обследовании выявлена варусная установка стоп.

Осмотрена кардиологом. Диагноз: ВПС: ДМПП. Период первичной адаптации, СН₀.

Консультирована генетиком: врожденные особенности развития. Гипергликемия неясной этиологии.

При офтальмологическом обследовании установлена ангиопатия сетчатки.

Ребенок получал инфузионную терапию, амоксиклав, эскузан, пирацетам, солкосерил, церебролизин, антистафилококковый γ -глобулин, фурагин, проводилась титрация инсулина короткого действия.

Для уточнения диагноза и коррекции лечения пациентка была переведена во 2 ГДКБ г. Минска.

Данные проведенного лабораторно-инструментального обследования в 2 ГДКБ г. Минска: в общих анализах крови на фоне приема гемофера (2 мг/кг/сутки) сохранялись низкие показатели гемоглобина 92 – 112 г/л, гипохромия +, анизацитоз +; уровни сывороточного железа составляли 14,9 – 21,7 мкмоль/л. Значения печеночных ферментов, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, электролитов крови соответствовали возрастным нормам.

В общих анализах мочи удельный вес колебался от 1003 до 1011, периодически отмечалась глюкозурия; кетоны отсутствовали; содержание белка составляло 0 - 0,033г/л; наблюдалась лейкоцитурия (35 – 40 в поле зрения).

В копрограмме рН 5 (норма 4,8 – 5,8), нейтральный жир ++, мыла ++, жирные кислоты ++, слизь +.

При исследовании кислотно-щелочного состояния - без патологии.

Гормональное обследование: С-пептид – 350,0 пмоль/л (норма 160 – 1100), антитела к глютаматдегидрогеназе – 0,36 (норма до 1,0), Т₄ свободный – 15,8 пмоль/л (норма 12 – 22), кортизол – 305,9 нмоль/л (160 – 560).

УЗИ почек: эхоскопически атония чашечно-лоханочной системы слева. Эхопризнаки пузырно-мочеточникового рефлюкса не определяются. Объем остаточной мочи превышает физиологическую норму.

УЗИ внутренних органов: эхоскопически незначительная гепатомегалия.

Микционная цистография: рентгенологически двусторонний ПМР: слева 2 степени, справа 3 – 4 степени. Левосторонний мегауретер.

Девочка осмотрена урологом. Диагноз: рефлексирующий мегауретер. Слева уретерогидронефроз 4 степени. ПМР справа 2 степени. Для определения дальнейшей тактики лечения рекомендована плановая госпитализация через 6 месяцев в урологическое отделение; проведение профилактической антибактериальной терапии фурагином в возрастной дозировке в течение 6 месяцев.

На основании динамического наблюдения, результатов проведенного клинико-лабораторного обследования у пациентки подтвержден диагноз НСД. Ребенок переведен на терапию инсулином средней продолжительности действия НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) (препарат “Протофан НМ” “Ново Нордиск, Дания”) из расчета 0,25 ЕД/кг в дозе 0,25 ЕД 3 раза в сутки подкожно.

Уровни гликемии при выписке из эндокринологического отделения соответствовали 11,6 – 14,5 – 3,5 – 8,2 – 5,7 – 10,8 ммоль/л. При этом отмечалось снижение разовой (0,2 ЕД) и суточной (0,17 ЕД/кг) доз препарата “Протофан НМ”. Рекомендована схема инсулинотерапии при выписке: 4-00 – 0,2 ЕД; 13-00 – 0,2 ЕД; 22-00 – 0,2 ЕД.

Масса тела ребенка при выписке (возраст 1,5 месяца) составила 3450 г, рост 50 см.

В 2 месяца на амбулаторном приеме у нашей пациентки по дневнику самоконтроля отмечалось периодическое снижение уровней гликемии до 3,6 – 2,5 ммоль/л. Среднесуточные значения глюкозы крови не превышали 6,8 - 7,2 ммоль/л. Показатель гликированного белка (фруктозамина) составил 265 мкмоль/л, что соответствовало степени хорошей метаболической компенсации.

С учетом полученных лабораторных данных проведена коррекция дозы препарата “Протофан НМ”. Суточная доза инсулина снизилась до 0,07

ЕД/кг при режиме введения: 4-00 – 0,1 ЕД; 13-00 – 0,1 ЕД; 22-00 – 0,1 ЕД под контролем гликемии.

С 2,5 месяцев ребенок не нуждался в инсулинотерапии, уровни гликемии находились в пределах от 3,6 до 6,7 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина составил 3,7 % (норма 4,0 – 6,2 %). На момент последнего осмотра эндокринолога девочка в 5 месяцев имеет рост 63 см, вес 6500, физическое развитие среднее гармоничное. Ребенок не получает инсулинотерапию, уровни гликемии в пределах 3,5 – 6,5 ммоль/л.

Таким образом, на основании проведенных клиничко-лабораторных обследований, динамики заболевания у данной пациентки выставлен диагноз: транзиторный неонатальный сахарный диабет.

Представленное клиническое наблюдение указывает на гетерогенность групп сахарного диабета – метаболического заболевания, которое может манифестировать в любом возрасте, начиная с периода новорожденности. Генетические факторы играют важную роль в развитии НСД. Выявление структурных нарушений 6 хромосомы, мутаций в KCNJ11 и ABCC8 генах (SUR1 и Kir6.2 субъединицах) позволяет дифференцировать транзиторную и перманентную формы заболевания в неонатальном периоде, помочь в выборе адекватных методов лечения.

Список используемых источников

1. Codner E., Flanagan S., Ellard S. et al. // Diabetes Care. – 2005. - Vol. 28. – P. 758-759.
2. Hattersley A., Bruining J., Shiell J. et al. // Ped. Diabetes. – 2006. – Vol.7 – P.352-360.
3. Polak M., Cave H. // Orphanet J. Rare Dis. – 2007. – Vol. 2. – P. 2-12.
4. Shild J.P., Gardner R.J., Wadsworth E.J. et al. // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. – 1997. - Vol. 76. – P. 39-42.
5. Zung A., Glaser B., Nimri R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. - Vol. 89. – P. 5504-5507.

О.В. Козлякова, Л.П. Касько, Г.А. Шишко, М.В. Артюшевская,
В.В. Кирковский, А.К. Королик

Возможности пролонгирования беременности при изосерологической несовместимости между матерью и плодом по системе Rh-Нг

БелМАПО, кафедра акушерства и гинекологии, кафедра неонатологии и
медицинской генетики. БГМУ, лаборатория гемо- и лимфосорбции,
г.Минск

Среди клинических форм иммунологически обусловленной патологии беременных важное место занимает гемолитическая болезнь плода и новорожденного, в частности, развивающаяся при изосерологической несовместимости по системе резус. Являясь основной причиной развития тяжелой гипербилирубинемии и анемии в раннем неонатальном периоде, гемолитическая болезнь представляет серьезную опасность для жизни, нормального развития ребенка и может послужить причиной его инвалидизации (билирубиновая энцефалопатия, нейросенсорная глухота, задержка психомоторного развития, гиперкинетическая форма детского церебрального паралича с задержкой психического и речевого развития, мышечная гипертония) [1,3].

По данным «Отчетов о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (форма № 32), за период 2001-2007 гг. в Республике Беларусь отмечен рост заболеваемости новорожденных гемолитической болезнью, возникающей в результате изоиммунизации организма женщины по системе Rh-Нг и АВО, с 5,5 до 5,9 на 1000 родившихся живыми, а у недоношенных детей – с 4,7 до 10,2 [2]. Увеличение данных показателей в нашем регионе связано, прежде всего, с отсутствием своевременной профилактики путем введения анти-Rh₀(D)-иммуноглобулина. За рубежом использование анти-Rh₀(D)-иммуноглобулина на протяжении более 30 лет в антенатальном периоде, после родов, а также в случаях прерываний беременности у резус-отрицательных женщин первой беременности в сроках более 5-7 недель привело к снижению частоты сенсбилизаций до 0,1%-0,2% [3].

Как известно, основным методом гемолитической болезни плода является внутриутробное заменное переливание крови плоду [4]. Однако, при отсутствии возможности проведения такого инвазивного вмешательства, одним из методов лечения резус-иммунизации по-прежнему остается плазмаферез, так как позволяет элиминировать антитела типа IgG в

крови матери и, тем самым, снизить концентрацию материнских антител [4,5].

По мнению Ruma M.S., Moise K.J., Kim E. et al. (2007) при удалении больших объемов плазмы развивается ребаунд-синдром, сопровождающийся увеличением уровня антирезус-антител [5]. С целью профилактики ребаунд-синдрома в постаферезном периоде авторы указывают на возможность использования препаратов, содержащих общие человеческие иммуноглобулины (IgG) (Гамма В.В., Веноиммун, Октагам) [5]. К сожалению, на сегодняшний день не накоплен опыт использования данных препаратов у беременных.

Целью настоящей работы явилась оценка возможности пролонгирования беременности у пациенток с резус-иммунизацией и высоким риском развития гемолитической болезни плода при использовании в постаферезном периоде иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного применения «Гамма В.В.» (страна производитель Индия, регистрационный номер 7026/04/08), «Веноиммун» (страна производитель Украина, регистрационный номер 8379/07).

Механизм действия препаратов обусловлен блокадой Fc-рецепторов клеток ретикулоэндотелиальной системы плода, тем самым ингибированием гемолиза плода; конкурентным взаимодействием иммуноглобулинов с аутоантителами за Fc-рецептор на клетках крови, а также на клетках органов и тканей; конкурентным взаимодействием растворимых Fc-рецепторов с мембранными рецепторами фагоцитов за циркулирующие IgG.

Объектом исследования явились беременные с резус-иммунизацией и высоким риском развития гемолитической болезни плода, а также их новорожденные дети.

Диагноз резус-иммунизации у беременных формировался в соответствии с МКБ X пересмотра.

В зависимости от методов проводимой терапии, все пациентки были разделены на группы:

1-я группа включала 18 пациенток с резус-иммунизацией и высоким риском развития гемолитической болезни плода, у которых в комплексное лечение включали процедуры среднеобъемного плазмафереза (с удалением от 30 до 50% ОЦП) и внутривенное введение Иммуноглобулина человеческого нормального для внутривенного применения (Гамма В.В., Веноиммун) в постаферезном периоде. У этих пациенток все дети родились с гемолитической болезнью – **1_n группа**.

Во **2-ю группу** вошли 24 беременных женщины с резус-иммунизацией и высоким риском развития гемолитической болезни плода с включением среднеобъемного плазмафереза. Все дети от матерей данной группы имели гемолитическую болезнь – **2_n группа**.

Процедуры плазмафереза проводили по среднеобъемной методике с удалением от 30% до 50% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). ОЦП у беременных оценивался исходя из расчета 40 мл/кг массы тела. Плазмаферез выполнялся по дискретной методике в количестве от 3 до 6 процедур с

интервалами между процедурами 3-7 дней. Средний объем эксфузированной плазмы колебался в пределах 635 ± 85 мл за один сеанс.

После последней процедуры плазмафереза (ПФ) проводилась иммуномоделирующая терапия с использованием «Гамма В.В.» у 9 беременных женщин и «Веноимуна» у 2 беременных женщин. Дозировка препарата рассчитывалась в количестве 400 мг на кг массы тела. Общую дозу вещества вводили внутривенно капельно очень медленно, начиная с 5 капель в минуту в течение трех дней постаферезного периода.

После родов оценивались некоторые параметры лабораторного мониторинга новорожденных (уровень общего билирубина в пуповинной крови, почасовой прирост билирубина), а также частота заменных переливаний крови у детей с ГБН.

При включении плазмафереза по среднеобъемной методике у беременных **2 группы** через 1-3 недели наблюдался повышенный синтез антирезус-антител, который проявлялся ростом титра антител на 1-2 разведения. Данные представлены в таблице.

Таблица – Уровень антирезус-антител у беременных с резус-иммунизацией до плазмафереза и после, Me (P25%-P75%)

Группы беременных	Уровень антирезус-антител (титры)				
	до ПФ	после ПФ	через 1 неделю после ПФ	через 2 недели после ПФ	через 3 недели после ПФ
1 группа (n=18)	1:32 (1:16-1:128)*	1:8 (1:4-1:32)	1:8 (1:4-1:32)	1:8 (1:4-1:32)	1:8 (1:4-1:32)
2 группа (n=24)	1:32 (1:16-1:64)*	1:8 (1:4-1:16) ^o	1:8 (1:4-1:16)	1:16 (1:8-1:32)	1:16 (1:8-1:32)

Примечания:

- * - достоверные различия по сравнению с показателями после ПФ, через 1 неделю после ПФ, через 2 недели после ПФ, через 3 недели после ПФ;
- ^o – достоверные различия по сравнению с показателями через 1 неделю после ПФ и через 2 недели после ПФ, через 3 недели после ПФ.

Вероятно, повышение уровня антирезус-антител во второй группе беременных с резус-иммунизацией обусловлено кратковременным действием самой процедуры плазмафереза. Повышение уровня антирезус-антител у данной категории пациенток через 1-3 недели обосновывало необходимость проведения повторных курсов эфферентной терапии через 2-3 недели.

У беременных **1 группы** достоверных различий по уровню титра антител через 2 недели после ПФ по сравнению с данными сразу после проведения плазмафереза не наблюдалось. По нашему мнению, это связано с введением «Гамма В.В.» и «Веноимуна». Данные препараты содержат Ig G с распределением подклассов аналогично тому, что наблюдается в нормальной человеческой сыворотке. Попадая в кровоток беременной женщины с резус-иммунизацией, препарат проникает через гемато-плацентарный барьер, блокирует Fc-рецепторы ретикуло-эндотелиальной

системы плода, что позволяет игибировать гемолиз эритроцитов ребенка. Эффект замедления продукции антирезус-антител организмом матери, возможно, связан с так называемыми механизмами обратной связи, когда иммунная система беременной женщины идентифицирует введенные иммуноглобулины, как соответствующие заложенной иммунологической программе, и замедляет синтез своих собственных антител. Это приводит к стабилизации сниженного уровня антирезус-антител, оказывающих непосредственное патологическое воздействие на эритроциты плода и, следовательно, позволяет увеличивать интервалы между повторными курсами ПФ до 3-4 недель с учетом периода полувыведения препарата 3-4 недели.

Следует отметить, что все беременности завершились благоприятно.

Известно, что высокий уровень общего билирубина в сыворотке крови новорожденного является фактором риска развития билирубиновой энцефалопатии.

Выявлены достоверные различия по уровню общего билирубина в пуповинной крови у детей с гемолитической болезнью 1_n группы по сравнению с таковыми показателями в группе 2_n: 69,8 (56,5-78,6) против 72,3 (56,8-81,5) с гемолитической болезнью ($p < 0,05$).

Принимая во внимание, что для определения тактики лечения ГБН имеет значение не только уровень общего билирубина, но и динамика почасового прироста, нами проанализирован почасовой прирост билирубина в первые часы жизни ребенка. Выявлены достоверные различия по почасовому приросту билирубина между детьми 1_n и 2_n группами: 3,8 (2,7-6,9) против 8,5 (3,7-9,8), $p < 0,05$.

Из 42 детей с ГБН заменные переливания крови потребовалось провести 14 младенцам (33,3%), причем в 1_n группе новорожденных частота заменных переливаний крови была ниже по сравнению с данным показателем в 2_n группе: 4 (22,2%) и 10 (41,7%) соответственно, $p > 0,05$.

Таким образом, совместное применение иммуномоделирующей терапии и среднеобъемного плазмафереза (с удалением от 30 до 50% ОЦП) в комплексном лечении беременных с резус-иммунизацией при высоком риске развития гемолитической болезни плода дает возможность пролонгировать беременность до сроков рождения жизнеспособного ребенка, способствует снижению уровня общего билирубина в пуповинной крови, а также показателей почасового прироста билирубина у новорожденных младенцев, позволяя, при этом, уменьшить кратность проведения курсов плазмафереза у таких пациенток.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Митря, И.В. Оптимизация методов диагностики, профилактики и лечения резус-сенсibilизации / И.В. Митря, Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский // Вестн. службы крови России. – 2006. – № 1. – С. 7-10.

2. Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам за 2007 год (Форма № 32) / утв. пост. Мин-ва статистики и анализа Респ. Беларусь от 14.09.2001 №77 – Минск, 2001. – 15с.
3. Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn / ed. by G. Mhairi [et al.]. – 6th ed., 2005. – Chapt. 46. – P.1177-1181.
4. Bowman, J.M. RhD Hemolytic disease of the newborn / J.M. Bowman // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 339. – P.1775-1777.
5. Combined plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of severe maternal red cell alloimmunization / M.S. Ruma [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196, № 2. – P. 138-140.

Шишко Г.А.¹, Крастелева И.М.¹, Акалович С.Т.³, Устинович Ю.А.¹, Артюшевская М.В.¹,
Войтенко Н.Н.²

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ p55 В МОЧЕ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА

¹ГУО «БелМАПО», г. Минск, Республика Беларусь;

²Фонд развития молекулярной гематологии и иммунологии, г. Москва, Россия;

³ГУ «Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии»
МЗ РБ, г. Минск, Республика Беларусь

Введение

До настоящего времени нет четких общепризнанных критериев системного воспалительного ответа (СВО) у новорожденных детей и роль медиаторов воспаления у них изучена недостаточно[1]. Еще больше спорных вопросов возникает при попытках диагностики СВО у недоношенных новорожденных, хотя достаточно много исследований посвящено воспалительному ответу таких пациентов, связывая степень его выраженности с тяжестью манифестации мультисистемной дисфункции, частотой развития стойких отдаленных последствий, таких как, например, бронхолегочная дисплазия.

Критерии СВО, используемые у взрослых, неприменимы в неонатологии, во-первых, в силу возрастных различий нормативных

показателей витальных функций (частоты сердечных сокращений, частоты дыхания). Во-вторых, тахикардия и нарушения ритма могут быть проявлениями пограничного состояния адаптации, а тахипноэ являться следствием респираторного дистресс-синдрома. В-третьих, пиретические реакции не типичны для новорожденных, а гипотермия может быть следствием неадекватного ухода. И, в-четвертых, при интерпретации общего анализа крови следует учитывать значительную возрастную вариабельность нормативных показателей формулы белой крови у новорожденных.

Одним из диагностических и прогностических критериев развития инфекционного процесса считается изменение уровней медиаторов иммунного ответа, в первую очередь, провоспалительных цитокинов, лежащих в основе запуска каскада воспалительных реакций острой фазы. Основным медиатором апоптоза, воспаления и иммунного ответа является фактор некроза опухоли (ФНО). Участие ФНО в тех или иных патологических процессах легко диагностируется благодаря тому, что связывание ФНО со специфическими клеточными рецепторами, в основном р55, приводит к их протеолитическому отщеплению с поверхности клеток-мишеней и переходу в растворимую форму, легко выявляемую в крови, моче, спинномозговой жидкости, внутриматочном секрете и др. жидких средах организма. Рецептор ФНО р55 экспрессируется на поверхности всех типов клеток. Он циркулирует в крови не менее суток, и являются стабильным маркером системных и локальных воспалительных, некротических и прочих патологических реакций, опосредованных ФНО [2, 4].

Цель исследования: определить диагностическую значимость уровня растворимого рецептора р55 в моче недоношенных новорожденных при патологическом течении раннего неонатального периода.

Материал и методы исследования

Обследовано 26 недоношенных новорожденных детей (12 мальчиков, 14 девочек), средний гестационный возраст (ГВ) которых составил $32,72 \pm 0,46$ (26-36) нед. Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни составила $6,11 \pm 0,34$ (от 1 до 8) баллов, масса тела при рождении – от 700 до 2980 ($1932,69 \pm 110,18$) граммов. У всех детей в 1-3 сутки жизни определялся уровень р55 в моче методом иммуноферментного анализа (ИФА) на основе моноклональных антител, разработанного ранее в лаборатории РНПЦ ГТ клеточной и молекулярной иммунологии [3].

Группой сравнения явились 15 здоровых доношенных новорожденных детей у которых на основании исследования был установлен предельный нормальный уровень р55 в моче, который составил 28,9 нг/мл. Критериями включения в группу сравнения явились: отсутствие хронической

соматической и гинекологической патологии у матерей, неосложненное течение беременности и родов, а также физиологическое течение раннего периода адаптации у новорожденных детей. Эти дети родились в срок гестации от 38 до 40 ($39,80 \pm 0,29$) нед., имели оценку по шкале Апгар 8/9 баллов при рождении, не имели соматических и неврологических нарушений и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 5-7 сутки после рождения.

Недоношенные дети были разделены на 2 группы: с высоким содержанием р55 в моче (от 29 нг/мл и выше) и нормальным (до 29 нг/мл).

Достоверность результатов оценивали непараметрическими методами с определением U-теста Манна-Уитни и парного теста Колмогорова-Смирнова при помощи пакета статистического анализа «STATISTICA-6» (StatSoft). Результаты считали достоверными при значении $P < 0,05$. Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка (SE).

Результаты и обсуждение

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что повышение уровня р55 в моче недоношенных новорожденных свыше 29 нг/мл достоверно ассоциировалось с более выраженными клиническими проявлениями нарушения ряда витальных функций, что потребовало достоверно более длительного курса антибактериальной терапии, продолжительной инфузионной терапии и фототерапии неонатальной гипербилирубинемии, а также большей длительности пребывания на искусственной вентиляции легких у данной группы детей.

Зависимость продолжительности лечения недоношенных детей от уровня р55 в моче отражена в таблице.

Таблица 1 - Продолжительность потребовавшегося лечения в зависимости от уровня р55, определенного в моче недоношенных детей.

ПОКАЗАТЕЛЬ	НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ		P
	уровень р55 \leq 29 нг/мл (n=14)	уровень р55 \geq 29 нг/мл (n=12)	
Среднее значение р55, нг/мл	15,19 \pm 1,91	80,91 \pm 14,50	<0, 01
Антибактериальная терапия, сут	21,07 \pm 1,96	33,50 \pm 3,18	<0,05
Инфузионная терапия, сут.	13,14 \pm 1,62	28,50 \pm 6,59	<0,001
ИВЛ, час	41,16 \pm 30,47	214,37 \pm 83,07	<0,001
СРАР, час	48,11 \pm 15,29	75,43 \pm 14,27	<0,001

Фототерапия, час	32,4±6,49	83,00±15,15	<0,0001
------------------	-----------	-------------	---------

Заключение

Полученные данные позволяют рассматривать уровень рецептора p55 в моче у недоношенных детей как важный критерий тяжести патологических процессов в раннем неонатальном периоде и прогностический критерий длительности необходимой терапии для коррекции мультисистемной дисфункции.

Список использованных источников

1. Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, А.С. Симбирцев, и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей //International Journal on Immunorehabilitation, April 2000, Vol 2, N1, pp. 175-185.
2. Кирковский Л.В., Акалович С.Т., Чалый Ю.В., Кирковский В.В. Роль интерлейкина 8, дефензинов, фактора некроза опухоли и его рецепторов в процессе реализации воспалительной реакции // Медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С.
3. Петевка Н.В., Нашкевич Н.Н., Тихонов И.И. и др. Иммуноферментный метод определения растворимого p55 рецептора ФНО человека // Клиническая аллергология и иммунология. Иммунодиагностика и иммунореабилитация: Сб. трудов 2-й Международной конференции и 1 съезда БААКИ. - Минск-Витебск, 1998. - С.193-195.
4. Austgulen R., Liabakk N.-B., Lien E., Espevik T. Increased Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor- α Receptors in Serum from Pregnant Women and in Serum and Urine Samples from Newborns // *Pediatr. Res.* – 1993. – Vol. 33. – P. 82-86.

Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Давыдулина И.Г., Печкурова О.Н.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У ДЕТЕЙ С РЕТИНОПАТИЕЙ НЕДОНОШЕННЫХ

*ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Введение

В связи с использованием новых технологий в реанимации и интенсивной терапии новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела значительно увеличилась выживаемость этих детей и резко возросла частота ретинопатии недоношенных [1]. Повышение выживаемости глубоконедоношенных новорожденных сопровождается ростом частоты выявления у них патологических состояний, обусловленных перинатальными проблемами [2, 3]. Исследование факторов риска, разработка методов диагностики, профилактики и лечения ретинопатии

недоношенных (РН) является одной из значимых проблем современной неонатологии [4, 5].

Ведущее место среди заболеваний, приводящих к инвалидности по органам зрения, занимает РН, встречающаяся только у недоношенных детей.

Частота РН коррелирует с тяжестью общего состояния новорожденного и в первую очередь за счет развития респираторного дистресс-синдрома (РДС), требующего проведения оксигенотерапии и ИВЛ.

Одним из факторов, возможно влияющим на развитие РН, является световое воздействие на незрелую сетчатку, так как в естественных условиях васкулогенез сетчатки завершается внутриутробно, при отсутствии света. Недоношенный ребенок после рождения при выхаживании попадает в условия избыточной освещенности.

Важнейшей особенностью глаза у недоношенного ребенка, определяющей как само возникновение РН, так и тяжесть ее проявлений, является незавершенность васкуляризации сетчатки. Процесс нормального эмбрионального ангиогенеза сетчатки в основном завершается лишь к моменту срочных родов. Наличие аваскулярных зон на периферии глазного дна не относится к заболеванию, свидетельствует о незавершенности ангиогенеза и является одним из основных факторов риска развития РН [3].

К группе риска по возникновению РН относятся недоношенные дети с массой тела при рождении менее 2000 г и сроком гестации до 34 недель.

Ретинопатию недоношенных классифицируют: по локализации патологического процесса; по его протяженности; по стадии; по активности течения. Выделяют 5 стадий РН и две фазы заболевания – активную или острую и рубцовую [5].

При выборе сроков начала осмотра ребенка врачом-офтальмологом рекомендуется учитывать не возраст после рождения, а постконцептуальный возраст (суммируя срок гестации и возраст в неделях после рождения). В соответствии с клиническим протоколом обследование следует проводить врачом-офтальмологом начиная с 31 недели постконцептуального возраста (обычно – через 3-4 недели после рождения) и осматривать ребенка каждые 2 недели до завершения васкуляризации или появления первых признаков РН. При наличии признаков РН осмотр проводят еженедельно до полного регресса заболевания или стихания активности процесса.

Активная фаза ретинопатии завершается или спонтанным самопроизвольным регрессом в первых двух стадиях заболевания или фазой рубцевания с разной степенью выраженности изменений на глазном дне вплоть до тотальной отслойки сетчатки.

Мероприятия по снижению инвалидности по органам зрения можно разделить на:

профилактические - позволяющие либо предотвратить возникновение РН, либо своевременно выявить стадии оптимальные для проведения лечения.

лечебные - позволяющие добиться стабилизации и регрессирования пролиферативного процесса.

Цель исследования: Изучить факторы риска развития ретинопатии и течение неонатального периода у недоношенных новорожденных, получавших интенсивную терапию по поводу патологии перинатального периода.

Материал и методы исследования

Проведено клиническое обследование 55 недоношенных новорожденных, находившихся на стационарном лечении в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Выделены 3 группы детей с учетом патологии органа зрения:

1-я группа – 22 ребенка с ретинопатией недоношенных новорожденных

2-я группа- 11 новорожденных с преретинопатией

3-я группа- 22 новорожденных без ретинопатии (группа сравнения)

Клинический метод включал анализ акушерско-гинекологического анамнеза у матерей, особенностей течения беременности и родов, оценку физического развития, гестационной зрелости, массы тела при рождении, состояния при рождении, динамики состояния и развития основных патологических синдромов.

При обследовании детей учитывали состояние по шкале Апгар, объем первичной реанимации, протекание неонатального периода и перинатальную патологию. Проведена оценка физического развития недоношенных новорожденных и состояния органа зрения.

Статистическая обработка данных проводилась методами вариационной статистики. Достоверность различия средних величин определялась по критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе материнского анамнеза у новорожденных 1-й группы установлено, что настоящая беременность у половины матерей (50,0%) была второй, а у одной трети женщин (27,3%) было от 3 до 6 предыдущих беременностей. Возраст матерей составлял по средним данным $30,10 \pm 1,15$ года и колебался от 21 до 40 лет. Во второй группе возраст матерей по средним данным составлял $31,64 \pm 2,15$ года. Большинство детей этой группы 9(81,8%) родились от первых родов, из них каждый второй от первой беременности (45,5%).

Анализ анамнестических данных показал, что 14 (63,6%) женщин 1 группы и 5 (45,5%) 2-ой группы имели отягощенный акушерский анамнез в виде медицинских аборт и выкидышей. Медицинские аборты были у каждой третьей женщины первой группы (36,4%), а предыдущие беременности закончились выкидышами у каждой пятой (18,2%). Осложненное течение беременности отмечено в 100% случаев у матерей как первой, так и второй группы. Так в первой группе беременность протекала с угрозой прерывания в 1/3 случаев (36,4%), токсикоз отмечен у каждой четвертой (22,7%), анемия - у каждой пятой (18%). Во второй группе течение беременности осложнялось гестозом в 1/3 случаев (36,4%), угрозой

прерывания у каждой четвертой (27,3%), ОРВИ и анемией – у каждой третьей беременной (36,4%).

Экстрагенитальная патология отмечена у 18 (81,8%) женщин первой группы и 7 (63,6%) – второй группы. В первой группе в большинстве случаев отмечены заболевания желудочно-кишечного тракта (36,4%), мочевыводящей системы (18,2%) и артериальная гипертензия (9,1%). Во второй группе экстрагенитальная патология была представлена в основном артериальной гипертензией (18,2%) и нарушением жирового обмена (18,2%), в единичных случаях заболеванием почек и желчевыводящих путей.

Гинекологические заболевания имели место у 16 (72,7%) женщин 1-й группы и 3 (27,3%) – второй группы. Среди гинекологической патологии у матерей 1 группы чаще всего встречался кольпит микоплазменной или хламидийной этиологии 7 (31,8%), дисфункция яичников и хронический аднексит 5 (22,7%), фибромиома матки и полип цервикального канала в 4-х случаях (18,2%). У матерей второй группы хронический аднексит, кандидозный кольпит и уреоплазмоз отмечены в единичных случаях.

Большинство родов в первой группе произошло посредством кесарева сечения -14 (63,6%), при этом во всех случаях – экстренного. В 8-х случаях (36,4%) роды произошли естественным путем, но преждевременные. Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) и хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП) осложняли внутриутробное развитие плода в 1/3 случаев (31,8%).

Большинство родов во второй группе также произошло посредством экстренного кесарева сечения – 9 (81,8%). ХФПН имела место в 1/3 случаев (27,3%).

Гестационный возраст младенцев первой группы составил $28,61 \pm 0,47$ недель, из них 7 детей имели гестационный возраст до 27 недель (31,8%), 10 – гестационный возраст 27- 29 недель (45,5%) и 5 младенцев 30 - 32 недели гестации.

Масса тела при рождении у младенцев 1 группы составила по средним данным $1241,18 \pm 74,34$ г и колебалась в пределах от 830,0 г до 1850,0 г. Длина тела составила $37,33 \pm 0,91$ см, окружность головы - $27,38 \pm 0,73$ см и окружность груди $25,14 \pm 0,54$ см. При оценке физического развития недоношенных младенцев (по Polasek K.) установлено, что более половины новорожденных 12 (54,5%) имели физическое развитие соответствующее гестационному возрасту (25-75 центилей), 9 младенцев (40,9%) имели физическое развитие ниже среднего для данного гестационного возраста (10-25 центилей) и один ребенок был выше среднего для данного гестационного возраста (90 центилей).

Гестационный возраст младенцев второй группы составил $29,55 \pm 0,3$ недель. Масса тела при рождении составила по средним данным $1298,18 \pm 66,56$ г, длина тела $37,45 \pm 1,13$ см, окружность головы $28,18 \pm 1,07$ см и окружность груди $24,65 \pm 0,42$ см. Физическое развитие у большинства младенцев 7 (63,6%) соответствовало гестационному возрасту, ниже

среднего для данного гестационного возраста имели 3 (27,3%) младенцев и один ребенок был выше среднего для данного гестационного возраста.

Большинство детей первой группы 19 (86,4%) родились в тяжелом и крайне тяжелом состоянии и только 3 (13,6%) родились в состоянии средней тяжести. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила $3,18 \pm 0,43$ баллов, при этом 17 детей (77,3%) родились в тяжелой асфиксии, 4 детей (18,2%) – в умеренной асфиксии и только 1 ребенок имел оценку 8 баллов. С первых суток жизни переведены в отделение анестезии и реанимации с палатами интенсивной терапии новорожденных (АР с ПИТН) РНПЦ «Мать и дитя» 18 новорожденных (81,8%), со 2-х суток – еще 4 (18,2%). Диагноз при переводе: РДС, ДН II-III степени, асфиксия тяжелой степени при рождении; церебральная ишемия тяжелой степени; внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения (ВУИ БДУ).

У большинства детей второй группы 9 (81,8%) состояние при рождении было тяжелое и требовало проведения реанимационных мероприятий в виде ИВЛ с последующим переводом на СРАР. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила $4,64 \pm 0,44$ балла, при этом 5 (45,5%) детей родились в тяжелой асфиксии, 4 детей (36,4%) - в умеренной и только 2 детей имели оценку 7/8 баллов.

Большинство новорожденных второй группы 8 (72,7%) также были переведены в АР с ПИТН в первые сутки, остальные – в последующие (2-3 сутки). Основным диагнозом при переводе были: РДС; асфиксия тяжелой и умеренной степени при рождении; церебральная ишемия тяжелой и средней степени тяжести.

Все новорожденные получали оксигенотерапию (ИВЛ, СРАР и др.). Длительность ИВЛ в первой группе по средним данным составила $7,20 \pm 2,49$ суток. Длительность кислородотерапии у детей этой группы составила $27,91 \pm 5,07$ суток. Продолжительность пребывания в отделении реанимации составила $32,36 \pm 5,24$ койко-дня, после чего дети были переведены в педиатрическое отделение для недоношенных новорожденных на второй этап выхаживания. Общая продолжительность пребывания на стационарном лечении в РНПЦ «Мать и дитя» составила $67,68 \pm 4,58$ койко-дня.

Клинически у всех детей в первые сутки отмечалась неврологическая симптоматика в виде угнетения ЦНС и дыхательных нарушений в виде РДС. Длительность ИВЛ по средним данным у детей второй группы составила $1,63 \pm 0,49$ суток, кислородотерапия недоношенным младенцам проводилась $14,18 \pm 3,07$ суток. Продолжительность пребывания в отделении реанимации составила $22,27 \pm 2,50$ койко-дня, а общая продолжительность на стационарном лечении в РНПЦ составила $63,9 \pm 3,85$ койко-дня. Основным клиническим диагнозом у большинства детей второй группы 8 (72,7%) был ВУИ БДУ; врожденная пневмония - у 2 (18,2%) детей, пневмония новорожденного- у 1 (9,1%).

Анализ перинатальной патологии у детей первой группы показал, что основным клиническим диагнозом у большинства новорожденных 14 (63,6%) был ВУИ БДУ; врожденная пневмония - у 4 (18,2%) детей;

пневмония новорожденного (БГМ) – у 2 (9,1%); врожденный сепсис – у 2 (9,1%).

Все дети осмотрены окулистом, первоначальный осмотр приходился по средним данным на $31,8 \pm 0,06$ недель постконцептуального гестационного возраста (ПГВ).

РН I степени впервые была установлена у 12 (54,5%) младенцев в сроке 36 недель ПГВ; РН II степени – у 8 (36,4%); из них II-III степени – у 5 (22,7%) в среднем в 35 недель ПГВ; РН III степени установлена у 2-х детей (9,1%) в сроке 35,5 недель ПГВ, из них РН (III степени+) – у одного младенца в 35 недель постконцептуального гестационного возраста.

Третью группу (группу сравнения) составили 22 недоношенных младенца, находившихся на лечении в АР с ПИТН с перинатальной патологией и переведенных на второй этап выхаживания. Критериями включения в группу были дети, которые находились в это же время в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных, получивших интенсивную терапию в отделении реанимации по поводу патологии перинатального периода и не имевших заболеваний сетчатки глаза.

Новорожденные 3-й группы родились от матерей, средний возраст которых составил $30,82 \pm 1,62$ года. Большинство детей родились от первых родов 13 (59,1%), остальные от вторых и третьих – 9 (40,9%). Основной экстрагенитальной патологией в этой группе были заболевания желудочно-кишечного тракта и артериальная гипертензия (31,8%), заболевания почек и хронический тонзиллит – в единичных случаях. В подавляющем большинстве случаев (86,4%) женщины не имели хронических очагов инфекции, в том числе и мочеполовой системы. Среди гинекологической патологии у матерей чаще всего встречался хронический аднексит и эрозия шейки матки (36,4%), кольпит и миома матки – в меньшем проценте случаев (9,1%).

Беременность протекала с угрозой прерывания у половины женщин (50,0%), гестозы отмечены у каждой второй, ОРВИ и анемия – у каждой третьей. ХФПН и хроническая внутриматочная гипоксия плода имела место в 8-х случаях (36,4%).

Гестационный возраст младенцев 3 группы составил $32,09 \pm 0,37$ недель. Средняя масса при рождении $1760,0 \pm 91,79$ г, длина тела $42,41 \pm 0,86$ см, окружность головы $29,98 \pm 0,52$ см и окружность груди $27,37 \pm 0,69$ см.

Физическое развитие соответствовало гестационному возрасту у 15 новорожденных (68,2%), ниже среднего имели 5 новорожденных (22,7%). У 2-х новорожденных физическое развитие было выше среднего для данного гестационного возраста.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила $5,5 \pm 0,28$ балла, при этом в состоянии тяжелой асфиксии родился один ребенок, в умеренной – 12 (54,5%) и 9 младенцев имели оценку на первой минуте жизни 6 - 8 баллов. С первых суток жизни переведены в АР с ПИТН – 17 (77,3%), остальные в последующие сутки. Новорожденные третьей группы находились на ИВЛ в течение $1,59 \pm 0,86$ суток, а продолжительность

кислородотерапии составила $6,18 \pm 1,70$ суток. Продолжительность пребывания в АР с ПИТН составила $9,18 \pm 2,12$ койко-дня, а общая продолжительность пребывания на стационарном лечении составила $36,0 \pm 2,06$ койко-дня. Основным клиническим диагнозом у детей данной группы были: ВУИ БДУ - 54,5%; РДС (БГМ II-III ст.) - 22,7%; врожденная пневмония - 13,6%; пневмония новорожденного - в 2-х случаях (9,1%). При сравнительном анализе обследованных групп новорожденных установлено, что гестационный возраст у новорожденных группы сравнения был достоверно выше, чем в группе детей с ретинопатией недоношенных ($p < 0,001$) и преретинопатией ($p < 0,001$).

Масса тела при рождении и длина тела у младенцев третьей группы была достоверно выше, чем у младенцев с ретинопатией ($p < 0,001$) и преретинопатией ($p < 0,001$). Окружность головы у младенцев с ретинопатией была достоверно ниже, чем у детей без ретинопатии ($p < 0,02$), а окружность груди у детей обеих исследуемых групп была достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,001$, $p < 0,02$).

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у младенцев группы сравнения достоверно превышала показатель в группе с ретинопатией ($p < 0,001$), в группе с преретинопатией достоверных различий не отмечено. В тоже время оценка по Апгар у детей с преретинопатией была достоверно выше, чем в группе с ретинопатией ($p < 0,02$). Сравнительная характеристика обследованных групп детей представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика обследованных групп детей

Показатель	Группа 1 (n=22)	Группа 2 (n=11)	Группа 3 (n=22)
1	2	3	4
Гестационный возраст, нед.	$28,61 \pm 0,47$	$29,55 \pm 0,3$ $P_{3-4} < 0,001$	$32,09 \pm 0,37$ $P_{2-4} < 0,001$
Масса тела при рождении, г	$1241,18 \pm 74,34$	$1298,18 \pm 66,56$ $P_{3-4} < 0,001$	$1760 \pm 91,79$ $P_{2-4} < 0,001$
Длина тела, см	$37,33 \pm 0,91$	$37,45 \pm 1,13$	$42,41 \pm 0,86$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$
Окружность головы, см	$27,38 \pm 0,73$ $P_{2-4} < 0,02$	$28,18 \pm 1,07$	$29,98 \pm 0,52$
Окружность груди, см	$25,14 \pm 0,54$ $P_{2-4} < 0,02$	$24,65 \pm 0,42$	$27,37 \pm 0,69$
Апгар на 1 минуте, баллы	$3,18 \pm 0,43$	$4,63 \pm 0,44$ $P_{2-3} < 0,02$	$5,5 \pm 0,28$ $P_{2-4} < 0,001$
Длительность ИВЛ, сут.	$7,2 \pm 2,49$	$1,63 \pm 0,49$	$1,59 \pm 0,86$ $P_{2-4} < 0,05$
Длительность O ₂ терапии, сутки	$27,91 \pm 5,07$	$14,18 \pm 3,07$ $P_{2-3} < 0,05$	$6,18 \pm 1,7$ $P_{2-4} < 0,001$
Количество к/д	$67,68 \pm 4,58$	$63,9 \pm 3,85$ $P_{3-4} < 0,001$	$36 \pm 2,06$ $P_{2-4} < 0,001$
Количество к/д в ОАР с ПИТН	$32,36 \pm 5,24$	$22,27 \pm 2,50$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,001$	$9,182 \pm 2,12$ $P_{2-4} < 0,001$

Достоверно отличались и длительность проведения ИВЛ и продолжительность оксигенотерапии у детей группы сравнения и исследуемых групп. Длительность проведения ИВЛ и оксигенотерапии у новорожденных с ретинопатией была значительно больше по сравнению с группой без ретинопатии ($p < 0,05$ и $p < 0,001$). В группе детей с преретинопатией длительность ИВЛ не имела достоверных различий с сравниваемой группой, вместе с тем продолжительность кислородотерапии была достоверно меньше, чем в группе с ретинопатией ($p < 0,05$), однако превышала показатель группы сравнения.

Количество койко-дней, проведенных в АР с ПИТН в исследуемых группах значительно превышало показатель третьей группы ($p < 0,001$). Кроме того, показатель в группе с преретинопатией достоверно превышал показатель пребывания младенцев в реанимации с ретинопатией ($p < 0,05$). Общее количество койко-дней, проведенных на стационарном лечении в РНПЦ в обеих исследуемых группах значительно превышало показатель в группе сравнения ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ показал, что у детей без ретинопатии гестационный возраст был более 32 недель, они имели более высокую массу тела и оценку по шкале Апгар на первой минуте жизни. Длительность ИВЛ в этой группе не превышала 2-х суток, а общая продолжительность кислородотерапии не превышала 7 суток. Вместе с тем, количество дней проведенных в отделении реанимации и общее количество дней, проведенных в стационаре, были значительно меньше, чем в группах детей с ретинопатией и преретинопатией.

Заключение

Таким образом, факторами предрасполагающими к развитию ретинопатии недоношенных, является тяжелое общее состояние ребенка, обусловленное прежде всего перинатальными факторами, а также незрелостью недоношенного ребенка.

Основным клиническим диагнозом у недоношенных с ретинопатией был РДС, ВУИ БДУ, врожденная пневмония и врожденный сепсис. У большинства (91%) новорожденных наблюдалось поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, ВЖК отмечено у 41%, геморрагический синдром развился у каждого пятого ребенка (18,2%). У большинства младенцев был установлен диагноз РН I степени (54,5%), РН II степени – у 36,4%, РН III степени – 9,1% (у одного ребенка - РН III+). Преретинопатия установлена у 20% новорожденных.

Физическое развитие детей с РН и преРН соответствовало гестационному возрасту у большинства (57,5%), ниже среднего имела одна треть младенцев и выше среднего - 2 ребенка.

Факторами высокого риска возникновения ретинопатии недоношенных являются низкая масса при рождении, гестационный возраст менее 30

недель, патологические состояния раннего неонатального периода (СДР, асфиксия, ВУИ, пневмония, поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза), а также длительность кислородотерапии.

Список использованных источников

- 1 Сайдашева Э.И. Факторы риска, прогнозирование, ранняя диагностика и профилактика ретинопатии недоношенных // Автореф. дисс. канд. мед. наук.-1998. -С.3-10.
- 2 Антонов А.Г. Пути снижения неонатальных потерь // Материалы IV конгр. педиатров России.- М. - 2000. -С.1-3.
- 3 Байбарина Е.Н. Профилактика развития ретинопатии недоношенных, при лечении детей, находящихся в критическом состоянии. – М. - 2003. - С.5 -10.
- 4 Сидоренко Е.И. Комбинированное поражение структур глаза и головного мозга у детей при ретинопатии недоношенных // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.-1999.- Т: 44.- № 6.-С.17-19.
- 5 Ревта А.М. Ретинопатия недоношенных // Новое в офтальмологии.- 2000.- № 4.-С. 35-41.

Вильчук К.У., Гнедько Т.В., Лашина Н.Б.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С УСТАНОВЛЕННЫМИ ФОРМАМИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Введение

Клиническая картина патологии, обусловленная внутриутробными инфекциями, полиморфна и создает дифференциально-диагностические трудности. Дифференциальную оценку состояния новорожденных с внутриутробными инфекциями осуществляют по определенному алгоритму, включающему клинико-anamnestические данные, функциональные, инструментальные методы исследования, серологические, молекулярно-биологические методы диагностики. Данные серологического исследования у новорожденных вскоре после рождения обычно сложны для интерпретации, поскольку до 75% женщин имеют IgG к цитомегаловирусу и передают их через плаценту, поэтому высокий титр антител не может говорить о врожденной или приобретенной инфекции. Кроме того, известно, что только 50% детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией вырабатывают антитела класса IgM.

Поражение сердечно-сосудистой системы при внутриутробном инфицировании зависит от времени инфицирования. При инфицировании на

раннем сроке высока вероятность развития пороков сердца, возможно формирование эндокардиального фиброэластоза. Для более позднего заражения характерны признаки миокардита (нарушение сократительной функции миокарда, увеличение размеров сердца, подвижности стенок желудочков, признаки сердечной недостаточности). Среди возбудителей врожденного кардита цитомегаловирус стоит на 3-м месте после вирусов Коксаки (чаще тип В) и аденовирусов (наиболее часто типы 2 и 5). Проспективные исследования показали, что у 90% детей врожденная цитомегаловирусная инфекция протекала после рождения бессимптомно, и клинические проявления легкой степени в настоящее время встречаются чаще, чем классический синдром. [5]

При сочетании постгипоксических изменений в миокарде с постинфекционным поражением остается открытым вопрос разработки дифференциально-диагностических критериев, разделяющих два вида патологии. У новорожденных, перенесших асфиксию различной степени тяжести, изменяются функции автоматизма, возбудимости и проводимости сердечной мышцы, понижается сократительная способность. О степени субэндокардиальной ишемии свидетельствует положение сегмента ST и отклонения в морфологии зубца T, что указывает на выраженные гипоксические изменения. Аналогичная графика ЭКГ встречается при воспалительных поражениях миокарда. Изменения сегмента ST и зубца T при врожденных кардитах варьируют в широких пределах: у некоторых больных они приближаются по своей структуре к таковым при фиброэластозе, в других – зубцы T с рождения бывают изоэлектричными или положительными, при этом сегмент ST незначительно смещен ниже изолинии. Следовательно, особое внимание следует уделить молекулярно-биологическим методам диагностики.

Целью исследования явилась оценка состояния сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей фоне уточненных форм внутриутробных инфекций.

Материалы и методы исследования

Комплексная оценка показателей сердечно-сосудистой системы проведена у 17 новорожденных детей с установленными формами внутриутробных инфекций, находившихся на стационарном лечении в ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Проведен анализ ante - и интранатальных факторов инфицирования (акушерско-гинекологический анамнез, наличие у женщины хронических урогенитальных заболеваний, патологическое течение беременности, инфекции во время беременности, осложнения течения родов) у новорожденных детей с уточненными формами внутриутробных инфекций. Выявление указанных признаков позволило отнести новорожденного в группу риска по внутриутробному инфицированию. [4]

Электрическая активность сердца изучалась у новорожденных детей на основании записи 12 общепринятых и дополнительных грудных отведений - отдаленных правых и левого, на электрокардиографах Shiller AT-1, Laser Jet 4 (Hewlett Packard), Sicard 460 (Siemens).

Сократительная способность оценивалась с помощью стандартной эхокардиографии с использованием М-,В-, доплеровского режимов, цветового доплеровского картирования и тканевого доплера на аппаратах Toshiba-apple ViVid (General electric, Dimension).

HSV, CMV, Toxoplasma, Rubella virus определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппарате «Амплификатор» (Amplified Biosystems 7300 Real-Time PCR system), производства США, наборами фирмы «Ампли Сенс», РФ.

Иммуноглобулины А,М,Г к Toxoplasma gondii, Cytomegalovirus, Rubella virus, Herpes simplex virus, Chlamydia trachomatis определяли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе «ТЕСАН», производства Австрия.

Определение общих иммуноглобулинов А,М,Г проводили турбидиметрическим методом на аппарате «Hitachi-911», производства Германия-Япония, наборами фирмы «Spinreact» и др.

Для статистической обработки данных использовали стандартные пакеты прикладного статистического анализа (Statistica for Windows 6,0). Для количественных показателей рассчитывалось среднее значение \bar{X} и стандартная ошибка среднего m .

Результаты и обсуждение

Анализ поражений сердечно-сосудистой системы не производился у новорожденных детей при наличии асфиксии тяжелой степени (0-3 балла) - дети находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (4 случая). В данной группе детей затруднялась трактовка электрокардиографических и ультразвуковых параметров в силу применения кардиотонической коррекции. В исследуемую группу не входили дети с сочетанием внутриутробной инфекции с врожденными пороками сердца. Во всех случаях имело место сочетание внутриутробной инфекции с постгипоксическим синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы (асфиксия средней степени тяжести встречалась у всех новорожденных детей).

У детей исследуемой группы основным клиническим диагнозом являлась: врожденная цитомегаловирусная инфекция-10 новорожденных детей (58,82%), внутриутробная инфекция стафилококковой этиологии-2 случая (11,76%), внутриутробная инфекция стрептококковой этиологии-1 случай (5,88%), врожденный токсоплазмоз-1 новорожденный ребенок (5,88%), врожденная краснуха-1 новорожденный ребенок (5,88%), сочетанная форма-внутриутробная инфекция хламидийной и герпетической этиологии-2 ребенка (11,76%).

Проведен анализ ante - и интранатальных факторов инфицирования у новорожденных детей с уточненными формами внутриутробных инфекций (в таблице представлены наиболее часто встречаемые отклонения в течение беременности и родов). Акушерско-гинекологический анамнез (мед. аборт в анамнезе матери 4 случая), наличие у женщины хронических урогенитальных заболеваний: (кольпит - 6 случаев, пиелонефрит - 5 случаев), патологическое течение беременности (угроза прерывания - 4 случая, внутриутробная задержка роста плода - 3 случая, хроническая внутриутробная гипоксия плода - 4 случая), инфекции во время беременности: (ОРВИ, острый фарингит, ангина - 11 случаев), осложнения течения родов (преждевременное излитие околоплодных вод - 4 случая, зеленые околоплодные воды - 4 случая). У исследуемой группы новорожденных детей проводилась оценка состояния при рождении (масса тела, гестационный возраст и оценка по шкале Апгар).

Таблица 1 Характеристика новорожденных детей с установленными формами внутриутробных инфекций ($M \pm m$)

Показатели	абс. значения
Масса, г.	2567,50±799,96
Гестационный возраст, нед.	36,48±2,60
Апгар -1 минута, баллы	6,75±1,22
Апгар - 5 минута, баллы	6,50±3,12

Таблица 2. Частота ante- и интранатальных факторов инфицирования

Факторы	Число детей	
	абс.	%
Мед. аборт в анамнезе матери	4 случая	(23,52%)
Кольпит	6 случаев	(35,29%)
Пиелонефрит	5 случаев	(29,41%)
Угроза прерывания	4 случая	(23,52%)
Внутриутробная задержка роста плода	3 случая	(17,64%)
Хроническая внутриматочная гипоксия плода	4 случая	(23,52%)
ОРВИ, о. фарингит, ангина	11 случаев	(64,70%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	4 случая	(23,52%)
Зеленые околоплодные воды	4 случая	(23,52%)

Среди анте- и интранатальных факторов инфицирования, позволяющих отнести новорожденного ребенка в группу риска по развитию внутриутробной инфекции, наиболее часто встречались острые респираторные вирусные инфекции, перенесенные во время беременности и наличие у женщин хронических урогенитальных заболеваний.

У новорожденных детей проводился анализ электрокардиограмм и ультразвукового исследования сердца.

Проведен анализ электрокардиограмм новорожденных детей с уточненными формами внутриутробных инфекций.

Таблица 3. Показатели электрокардиограмм новорожденных детей с уточненными формами внутриутробных инфекций (M±m)

Показатели электрокардиограммы	группа (n=17)
ЧСС (уд/мин)	152,50±24, 69
Продолжительность интервала PQ, сек	0,11±0,02
Продолжительность интервала QRS, сек	0,08±0,01
Угол A°	104,36

У детей, перенесших внутриутробную инфекцию в сочетании с асфиксией средней степени тяжести, отмечался более широкий диапазон колебаний сердечного ритма - выраженная синусовая тахикардия (ЧСС=140 уд/мин и выше) встречалась у 11 детей.(64,70%).

Изменялась также и функция проводимости сердечной мышцы, процессы возбуждения по миокарду желудочков были замедлены - интервал QRS был расширен по сравнению с возрастной нормой (N=0,04-0,045 сек.), отмечается также удлинение предсердно-желудочковой проводимости - интервала PQ, который составил 0,11±0,02 сек (при N=0,08-0,1 сек).

Изменения функции автоматизма, возбудимости и проводимости сердечной мышцы новорожденных, выявленные при индивидуальном анализе, могли возникнуть в результате отклонений в регуляции деятельности сердца на фоне дисфункции вегетативной нервной системы, вызванной асфиксией. Определенное влияние на сдвиги биоэлектрической активности сердца оказывает дисбаланс электролитов, в частности, снижение внутриклеточного калия, нарушения обмена биогенных аминов, окислительно - восстановительных процессов в миокарде, нарушения липидного обмена. [3]

Однако эти изменения могут встречаться и при «легких» формах внутриутробных инфекций у новорожденных детей (при генерализованных формах поражения миокарда более выражены).

Ультразвуковые параметры сердца (фракция укорочения (ФУ), фракция выброса (ФВ), характеризующие сократительную способность миокарда, определялись у новорожденных детей с уточненными формами внутриутробных инфекций в сочетании с постгипоксическим синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы (данные представлены в таблице 4).

Таблица 4. Ультразвуковые параметры сердца у новорожденных детей с уточненными формами внутриутробных инфекций (M±m)

Ультразвуковые параметры сердца	группа (n=17)
ФУ, %	33,17±4,86
ФВ, %	64,42±7,03

Изменений в сократительной способности миокарда не отмечено, т.к. представленные в таблице ультразвуковые параметры сердца не выходят за рамки возрастной нормы (фракция укорочения и фракция выброса:

N ФУ=30-36 % , N ФВ= 58-80 %).

Заключение

1. Сочетание основного заболевания инфекционного характера с постгипоксическим синдромом дезадаптации сердечно-сосудистой системы усугубляет поражение сердца у новорожденных детей.

2. Среди анте - и интранатальных факторов инфицирования, позволяющих отнести новорожденного ребенка в группу риска по развитию внутриутробной инфекции, наиболее часто встречались острые респираторные вирусные инфекции, перенесенные во время беременности и наличие у женщин хронических урогенитальных заболеваний.

3. В исследуемой группе новорожденных детей отмечались изменения предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости. При ультразвуковом исследовании сердца не было отмечено значительных изменений в сократительной способности миокарда. Следовательно, изменения показателей ЭКГ могут быть единственными при легком поражении миокарда.

6. Оценку показателей электрокардиограмм у новорожденных детей необходимо проводить с учетом лабораторной верификации этиологического фактора внутриутробной инфекции.

Список использованных источников

1. Кожарская, Л.Г., Качан, Г.Л. Патопфизиология сердечно-сосудистой системы у новорожденных (учебно-методическое пособие для врачей).- С.15-19.
2. Мазо, Р.Э. Кардиология детского возраста.- С.34-46.
3. Ломако, Л.Т. Кровообращение у новорожденных, перенесших гипоксию.- С.12-42.
4. Гнедько, Т.В. Критерии диагностики внутриутробного инфицирования у новорожденных детей.- С.1-7.
5. Крючко, Д.С. Кардиальные проявления цитомегаловирусной инфекции у новорожденных.- Российский вестник перинатологии и педиатрии, 4, 2006.- С.15-19.

Гнедько Т.В., Сахарова Е.М., Дивакова Т.Н.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЭРИТРОПОЭТИНА (ЭПОЭТИНА БЕТА) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г.Минск, Республика Беларусь

Введение

В связи с развитием перинатальных технологий в Республике Беларусь отмечается рост выживаемости недоношенных детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении. При выхаживании таких младенцев перед неонатологами стоит задача сохранить в удовлетворительном состоянии жизненно важные функции, чтобы обеспечить в дальнейшем хорошее качество жизни детей и снижение среди них процента инвалидов. Одной из проблем, способствующих нарушению жизненных функций, при выхаживании недоношенных является развитие у них в первые два месяца жизни ранней анемии недоношенных.

Ранняя анемия недоношенных – это нормоцитарная, нормохромная, гипоренегаторная анемия, носящая транзиторный характер, вследствие перестройки регуляции эритропоэза и временного нарушения выработки эритропоэтина.

По данным литературы клинически выраженная ранняя анемия встречается у 20% недоношенных детей 32-34 недель гестации, у 65% - с гестационным возрастом 29-31 неделя и у 75 - 100% младенцев с гестационным возрастом менее 28 недель. Современные подходы определяют данное состояние как выраженную форму «физиологической анемии новорождённых»[1]. К концу второго месяца динамика показателей красной крови имеет общие закономерности у доношенных и недоношенных детей. Так, у доношенных детей независимо от качества питания, происходит максимальное снижение концентрации гемоглобина до 85-100

г/л к 8-12 неделе жизни, у недоношенных падение гемоглобина до 70-100 г/л наблюдается несколько раньше - на 6 неделе жизни [1,3]. У доношенных детей такие изменения уровня гемоглобина компенсируются увеличением выработки эритропоэтина и вызваны перестройкой регуляции эритропоэза, быстрым увеличением массы тела и интенсивным ростом сосудистого русла. У недоношенных младенцев уровень эритропоэтина недостаточен, в связи с сохранением фетального типа выработки эритропоэтина печенью в первые недели жизни [1,3]. Падение гемоглобина у них связывают также с быстрым увеличением массы тела после рождения, наличием сопутствующих неблагоприятных анте- и постнатальных факторов [1,3].

У детей со сроком гестации менее 32 недель снижение уровня гемоглобина может носить выраженный характер - до 60-70 г/л., в сочетании с клиническими признаками это приводит к развитию ранней анемии недоношенных в возрасте 4 - 8 недель. У этих детей, по причине ограниченных компенсаторных возможностей, такое состояние зачастую требует профилактики и лечения. [1]

Для профилактики ранней анемии недоношенных используются кровесберегающие методики: отсроченное пережатие пуповины – через 45 сек., милкинг пуповины, забор крови из пуповины с последующей аутотрансфузией, сокращение объёма крови для забора анализов (использование микрометодик) [1,3].

Основным методом лечения долгое время оставалось переливание крови, но в связи с многочисленными осложнениями этого метода, риском инфицирования, отмечается тенденция к сужению показаний для гемотрансфузий.

Для лечения ранней анемии недоношенных, предотвращения развития тяжёлых форм этого состояния и снижения потребности в гемотрансфузиях с 1990 года используются рекомбинантные эритропоэтины, что является патогенетическим методом лечения ранней анемии недоношенных [1,2,3]. Существует несколько схем использования рекомбинантных эритропоэтинов: разовые дозы от 100 до 600 МЕ, начало терапии с 3-го дня или с 3-й недели, кратность введения от 1 до 5 раз в неделю [4].

Таким образом, практикуется как раннее введение эритропоэтина - на первой неделе жизни, так и отсроченное – в возрасте около трёх недель - при наличии клинико-лабораторных признаков анемии. Доказано, что раннее введение сокращает потребность в гемотрансфузиях в первые три недели жизни, но вместе с тем и вызывает повышение риска развития ретинопатии недоношенных 3 и более степени [1,2]. Отсроченное введение проводится с лечебной целью и также сокращает потребность в поздних (после третьей недели) гемотрансфузиях [1]. Наиболее популярной для применения является определённая во втором Европейском мультицентровом исследовании физиологическая доза эпоэтин-бета (рекормона): 250 МЕ/кг в сутки 3 раза в неделю в течение 2-4 недель [1]. Такая же схема применения рекомбинантного эритропоэтина (рекормона) использовалась А.Г.Румянцевым и соавторами, (2003 г.) и Н.М. Пясецкой (2003 г.).

Кроме того, в комплексном лечении ранней анемии используется адекватная нутритивная поддержка: достаточное поступление белка - 3-3,5г/кг/сут, препаратов железа в дозе от 3 до 6 мг/кг/сут, фолиевой кислоты 1 мг/кг/сут, витамина Е [1,2,3].

В Республике Беларусь до настоящего времени рекомбинантные эритропоэтины для лечения и профилактики ранней анемии недоношенных не использовались, поэтому на данный момент нет собственных протоколов лечения. Перед клиницистами стоит ряд вопросов: отбор контингента детей, нуждающихся в лечении и профилактике рекомбинантными эритропоэтинами, подбор адекватной дозы и длительности лечения в каждом конкретном случае. В настоящий момент в республике зарегистрированы следующие препараты рекомбинантного эритропоэтина (эпоэтина бета): веро-эпоэтин, эпокрин, эритростим, рекормон.

В ГУ РНПЦ «Мать и дитя» коррекция ранней анемии недоношенных рекомбинантным эритропоэтином проводилась впервые. Учитывая опыт зарубежных коллег, для лечения ранней анемии недоношенных использовался препарат рекормон [1].

Препарат рекормон – это генноинженерный эритропоэтин, гликопротеид, состоящий из 165 аминокислот, который, являясь митогенным фактором и гормоном дифференцировки, способствует образованию эритроцитов из частично детерминированных клеток предшественниц эритропоэза, по своему аминокислотному и углеводному составу идентичен эритропоэтину человека [1]. Критериями для назначения рекормона являются наличие у ребёнка клинико-лабораторных признаков ранней анемии недоношенных средней, недоношенность менее 32 недель, низкая масса тела при рождении [1].

Цель: Изучить клиническую эффективность использования рекомбинантного эритропоэтина в лечении ранней анемии у недоношенных детей.

Материалы и методы исследования

Рекомбинантный эритропоэтин (рекормон) получил ребёнок с диагнозом ранняя анемия недоношенных средней степени тяжести, находившийся на лечении и выхаживании в педиатрическом отделении недоношенных новорождённых.

Исследование гематологических показателей периферической крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, MCV, MCH, формула крови) - проводилось на анализаторе Serono CEU-OYN 1700.

Результаты и обсуждение

Клинический пример использования рекомбинантного эритропоэтина.

Краткий анамнез заболевания:

Ребёнок Н. первый из двойни родился 12.03.09 от III беременности II родов путём операции кесарево сечение в сроке 31 неделя с массой тела 1270 г и оценкой по шкале Апгар 3/ИВЛ. После рождения ребёнок был переведен в отделение анестезиологии и реанимации с постами интенсивной терапии для новорождённых ГУ РНПЦ «Мать и дитя», затем в педиатрическое отделение недоношенных для последующего лечения и выхаживания с клиническим диагнозом: Респираторный дистресс-синдром (БГМ III). Внутриутробная инфекция неуточнённой этиологии, Дыхательная недостаточность III степени, церебральная ишемия, преходящая ишемия миокарда. Синдром эндогенной интоксикации, неонатальная желтуха, обусловленная преждевременным родоразрешением, интоксикацией. Ранняя анемия недоношенных средней степени тяжести. Ангиопатия сетчатки. Иммунодефицит, тяжелая асфиксия при рождении, энцефалопатия новорождённого. Недоношенность 31 неделя.

Обоснование диагноза ранней анемии недоношенных.

Диагноз ранней анемии недоношенных средней степени тяжести был поставлен ребёнку в возрасте 1 мес 5 дней на основании данных клинического осмотра: состояние тяжелое, компенсированное, кожа бледно-розовая, мраморная, тонус и рефлексы снижены, умеренная тахикардия и тахипноэ, и данных лабораторного обследования: в общем анализе крови Hb 84 г/л, эритроциты $2.57 \times 10^{12}/л$, гематокрит 22,5, анизоцитоз.

Учитывая падение гемоглобина и эритроцитов в динамике, тяжёлое состояние ребёнка, недоношенность 31 неделя, для предупреждения возможного переливания крови на 41 сутки жизни (с 21.03.09) был назначен рекомбинантный эритропоэтин (рекормон) в дозе 250 МЕ/кг п/к 1 раз в сутки через день в течение 2,5 недель.

Контроль эффективности лечения.

Для контроля эффективности лечения, кроме оценки клинического статуса, еженедельно определялся общий анализ крови с подсчётом ретикулоцитов. До и после назначения рекормона был взят биохимический анализ крови с определением уровня сывороточного железа и ферритина.

Сопутствующее лечение и нутритивная поддержка.

Комплексное лечение анемии включало в себя также: мальтофер 2 капли 2 раза в день (5 мг/кг) и фолиевую кислоту 1 мг 2 раза в день перорально. Ребёнок находился на полном энтеральном питании продуктом молочным для питания недоношенных детей «Беллакт-ПРЕ». Средний суточный объём питания составил $489,29 \pm 14,02$ мл, ребёнок усваивал весь предложенный объём (клинически не отмечалось срыгиваний и других признаков дисфункции желудочно-кишечного тракта). Таким образом, с пищей ребёнок получал в среднем 5,3 г/кг белка, 2,2 мг/кг железа, 7,3 мг витамина E (токоферола). Средняя прибавка массы тела составила $34,18 \pm 4,47$ г и была в пределах нормы для недоношенных детей.

Результаты лечения.

Начальная доза рекормона составила 450 МЕ п/к через день. До назначения рекормона уровень гемоглобина составлял 84 г/л, гематокрит 22,5, уровень эритроцитов $2.57 \times 10^{12}/л$, уровень тромбоцитов $418 \times 10^9/л$, ретикулоцитов 34 ‰, в биохимическом анализе крови до терапии уровень сывороточного железа был 16,8 мкмоль/л, уровень ферритина 73 нг/мл.

На третий день терапии рекормоном 23.04.09 (два введения через день по 450 МЕ) был взят общий анализ крови, при этом наблюдалось дальнейшее снижение уровня гемоглобина до 77 г/л и гематокрита до 22,0. Падение уровня гемоглобина в первом анализе крови через трое суток после начала лечения вероятно связано с тем, что эффект рекормона отмечается не ранее, чем через 72 часа после введения [2].

Доза рекормона с 25.04.09 была увеличена до 500 МЕ на одно введение. Через пять дней в общем анализе крови уровень гемоглобина поднялся до 80 г/л, гематокрит до 23, уровень эритроцитов до $2.53 \times 10^{12}/л$, ретикулоциты до 68‰. В дальнейшем тенденция к увеличению уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов сохранялась. К 16-му дню лечения в общем анализе крови уровень гемоглобина был 116 г/л, количество эритроцитов $3.27 \times 10^{12}/л$. В биохимическом анализе крови от 5.05.09 уровень сывороточного железа снизился до 15,5 мкмоль/л, уровень ферритина увеличился до 120,3 нг/мл.

Рекомбинантный эритропоэтин (Рекормон) был отменён 8.05.09 после 17 дней лечения (7 введений).

В общем анализе крови через три дня после отмены уровень гемоглобина снизился до 96 г/л, но оставался выше исходного уровня, при этом количество эритроцитов увеличилось до $3.58 \times 10^{12}/л$, гематокрит до 30, уровень ретикулоцитов снизился до 24‰ по сравнению с исходным уровнем.

Увеличение числа лейкоцитов в общем анализе крови как до терапии рекормоном, так и после неё, а также повышение уровня тромбоцитов до лечения, связано, вероятно, с наличием у ребёнка внутриутробной инфекции. На фоне лечения рекормоном повышения уровня тромбоцитов выше нормы, как побочного действия рекомбинантных эритропоэтинов [1,2,3], не наблюдалось.

Ребёнок был выписан из стационара на 61 сутки жизни в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжения приёма препаратов железа.

Выводы

На фоне применения рекомбинантного эритропоэтина (рекормона) отмечалась стимуляция эритропоэза, что проявлялось повышением уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита и ретикулоцитов.

Максимальный подъём показателей красной крови наблюдался к 15-му дню лечения, что сопоставимо с опубликованными данными зарубежных авторов [2].

Уровень сывороточного железа за время лечения достоверно не изменялся, а содержание ферритина повысилось до 120,3 нг/мл, что свидетельствовало об адекватной поддержке препаратами железа.

Применение рекомбинантного эритропоэтина способствовало профилактике тяжелой формы анемии у недоношенного и позволило избежать гемотрансфузии.

Список используемых источников

1. Пясецкая Н.М. Ранняя анемия недоношенных детей: профилактика и лечение рекомбинантным эритропоэтином (эпоэтин бета): учебное пособие/ Н.М. Пясецкая; Киев КМАПО им. Шупика, 2004.

2. Ng.T, Marx,G. Littlewood, T. Macdougall, I. Recombinant erythropoietin in clinical practice/ T Ng, G.Marx, T. Littlewood and I. Macdougall // Postrad. Med. J. – 2003. – Vol. 79. – P. 367-376.

3. Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn/ MacDonald, Mhairi G.; Mullett, Martha D.; Seshia, Mary M; ed. MacDonald [et al]. – 6th Edition. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2005. – 1504 p.

Вильчук К.У., Паюк И.И., Гнедько Т.В., Берестень С.А., Бучель Ю.Ю., Ткаченко Л.А., Лобановская Т.М., Давыдулина И.Г., Овчинникова Л.Ф.

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г.Минск, Республика Беларусь

Введение

Дети, рожденные после применения метода ЭКО по данным литературы [1], отличаются высокой частотой перинатальной патологии, которая обусловлена воздействием неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития (гипоксия, нарушение питания, инфекции). Каждый третий доношенный и каждый второй недоношенный ребенок от многоплодной беременности после ЭКО имел ЗВУР, причем у 62,6% доношенных и 58,3% недоношенных младенцев отмечалась наиболее тяжелая симметричная форма. Наряду с отставанием массы тела и роста от должных величин у детей данной группы была выявлена высокая частота задержки формирования функций ЦНС в период их внутриутробного

развития. У доношенных детей она составила 68,5% у недоношенных – 45,8% [2].

В раннем неонатальном периоде жизни у каждого второго доношенного младенца, рожденного после применения метода ЭКО, наблюдались нарушения функционального состояния ЦНС в виде синдрома нервно-рефлекторной возбудимости. У недоношенных детей неврологические расстройства наблюдались в 89% и сохранялись более длительно, причем преобладал синдром угнетения ЦНС. Нарушения со стороны органов дыхания регистрировались в 54% , со стороны желудочно-кишечного тракта в 51%, замедленная постнатальная перестройка гемодинамики в 23% [1].

Здоровые доношенные дети, рожденные после применения метода ЭКО, по физическому, психомоторному развитию на первом году и в возрасте 2-3 лет не отличались от детей, рожденных естественным путем. В тоже время недоношенные дети на первом году жизни имели отставание физического развития [3].

В Республике Беларусь катанестические наблюдения за детьми, рожденными с помощью метода ЭКО, не проводились, хотя данная методика используется с 1996 г.

Таким образом, дети, рожденные после применения метода ЭКО, нуждаются в тщательном исследовании функции центральной нервной системы для определения характера, объема и продолжительности лечебных мероприятий и тактики дальнейшего диспансерного наблюдения.

Материалы и методы исследования

Изучено состояние здоровья 25 детей, рожденных после применения метода ЭКО и достигших первого года жизни. Все обследованные дети были рождены в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в 2007 – 2008 году. Состояние здоровья детей изучено в возрасте 3, 6, 9, 12 месяцев жизни. Оценено физическое и нервно-психическое развитие на первом году жизни, заболеваемость, план вакцинации, консультации узкими специалистами. Проведено исследование гематологических показателей периферической крови с подсчетом гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы.

При обследовании детей использовались клинический, инструментальный, лабораторный методы исследования.

Клинический метод включал определение антропометрических показателей, заболеваемость, оценку физического и нервно-психического развития, консультации узкими специалистами.

Лабораторный метод, включающий исследования гематологических показателей периферической крови с подсчетом гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, проводился на первом году жизни с использованием автоматического гематологического анализатора Pentra -60, АВХ, Франция.

Инструментальный метод исследования, включающий ультразвуковое исследование головного мозга, органов брюшной полости проводили на аппарате VALUSON 730, General Electric, США, эхокардиографическое исследование - на Hp Sonas -2500, ELECTRIC, США.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Для непрерывных величин произведен расчет выборочной средней и стандартного отклонения (σ).

Результаты и обсуждение

Изучено состояние здоровья 25 детей в возрасте 3, 6, 9, 12 месяцев жизни, рожденных после применения метода ЭКО. Обследованные дети родились в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» за период с января 2007 года по декабрь 2008 года. Среди них мальчиков было 14 (56,00%) и 11 девочек (44,00%).

Как видно из таблицы 1, доношенных детей было 10 (40,00%), недоношенных – 15 (60,00)%. Недоношенность II степени регистрировалась у каждого второго младенца – 7 (46,67%), каждый третий младенец был с I степенью недоношенности (33,33%), каждый пятый ребенок (20,00%) – с III степенью недоношенности.

Таблица 1 - Распределение младенцев, рожденных после применения метода ЭКО и достигших первого года жизни по гестационному возрасту

Показатели	Обследованная группа (n=25)	
	абс.	%
1	2	3
Доношенные новорожденные	10	40,00±9,80
Недоношенные новорожденные	15	60,00±9,80
В т.ч. Недоношенность I степени	5	33,33±12,17
Недоношенность II степени	7	46,67±12,88
Недоношенность III степени	3	20,00±10,33

Таким образом, большинство младенцев, рожденных после применения метода ЭКО, родились недоношенными.

Все обследованные дети были выписаны под наблюдение участкового педиатра. Каждому ребенку был разработан индивидуальный план наблюдения. Ежемесячно детям проводилось антропометрическое исследование, включающее в себя измерение веса, роста, окружности головы, окружности груди. Каждый квартал по показаниям дети осматривались окулистом, неврологом, ортопедом, хирургом, отоларингологом, кардиологом, проводились инструментальные и лабораторные исследования.

В таблице 2 представлены антропометрические показатели обследованных детей на первом году жизни, рожденных после применения метода ЭКО.

Таблица 2 - Антропометрические показатели обследованных детей на первом году жизни, рожденных после применения метода ЭКО (M±m)

Показатели	Обследованная группа (n=25)			
	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5
Масса тела, (г)	5743,81±214,16	7775,00±247,99	9247,50±202,96	10337,50±322,42
Длина тела, (см)	59,94±0,76	67,38±0,68	72,56±0,49	76,63±0,58
Окружность головы, (см)	40,53±0,52	43,08±0,44	45,20±0,89	46,38±1,14
Окружность груди, (см)	40,67±0,69	43,35±0,51	46,20±0,42	45,92±0,90

В 3 месяца жизни гармоничное развитие имел каждый второй ребенок (52,63%), дисгармоничное развитие с дефицитом массы (ДМТ) тела отмечалось у 21,05% младенцев, дисгармоничное развитие с избытком массы (ИМТ) тела было у 26,32% детей. Физическое развитие в 6 месяцев расценено как гармоничное у большинства детей (70,59%), дисгармоничное развитие с ДМТ отмечалось у 23,53% детей, дисгармоничное развитие с ИМТ было у 5,88% детей. К 9 месяцам жизни гармоничное развитие имело 77,78% детей, дисгармоничное развитие с ДМТ – 22,22% детей. К первому году жизни гармоничное развитие имело большинство детей (85,71%), дисгармоничное развитие с ИМТ – 14,29% детей. Оценка физического развития обследованных детей представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Физическое развитие детей на первом году жизни, рожденных после применения метода ЭКО

Показатели	Обследованная группа (n=25)			
	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5
Гармоничное развитие	52,63±11,45	70,59±11,05	77,78±13,86	85,71±13,23
Дисгармоничное развитие с ДМТ	21,05±9,35	23,53±10,25	22,22±13,86	-
Дисгармоничное развитие с ИМТ	26,32±10,10	5,88±5,71	-	14,29±13,23

Каждый второй обследованный ребенок (55,00%) к 3 месяцу жизни имел вторую группу здоровья, третью группу – 45,00% детей. К 6 и 9 месяцам жизни со второй и третьей группой здоровья было одинаковое число детей (50,00%, соответственно). Как видно из таблицы 4 большинство детей (66,67%) к году имели вторую группу здоровья, каждый третий ребенок (33,33%) - третью группу здоровья.

Таблица 4 - Группы здоровья у детей на первом году жизни, рожденных после применения метода ЭКО

Показатели	Обследованная группа(n=25)			
	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5
Вторая группа здоровья	55,00±11,12	50,00±12,50	50,00±12,50	66,67±15,71
Третья группа здоровья	45,00±11,12	50,00±12,50	50,00±12,50	33,33±15,71

Из перенесенных заболеваний на 3 месяце жизни у 7 детей отмечались ОРИ (острая респираторная инфекция) и анемия (по 28,00%, соответственно). Пневмонией и острым ринофарингитом переболело 2 детей (по 8,00%, соответственно). В единичных случаях регистрировалась пищевая аллергия (4,00%).

Из числа перенесенных заболеваний в 6 месяцев жизни у каждого третьего ребенка (33,33%) отмечалась ОРИ, у 3 (14,29%) – анемия. Острый ринофарингит и бронхит отмечались - у 2 детей (9,52%), пневмония и пищевая аллергия – у 1 ребенка (4,76%). В 9 месяцев жизни в единичных случаях регистрировались ОРИ, анемия, бронхит (по 8,33%, соответственно). К первому году у каждого второго ребенка (45,45%) регистрировалась ОРИ, у 2 детей (18,18%) - острый ринофарингит.

При обследовании неврологом к 3 месяцам жизни задержка моторного развития (ЗМР) регистрировалась у 40,00% детей. Задержка темпов общего развития (ЗТОР), неврологическая дисфункция и синдром двигательных нарушений (СДН) отмечались у 16,00% случаев, соответственно. Задержка психомоторного развития (ЗПМР) и гипертензионный синдром отмечались в 12,00% случаев. В 6 месяцев жизни ЗМР регистрировалась у 5 детей (23,81%), неврологическая дисфункция – у 3 детей (14,29%). ЗТОР, незрелость ЦНС и синдром общемозговых нарушений (СОМН) отмечались у 2 детей (по 9,52%, соответственно). В единичных случаях регистрировались гипертензионный синдром, ЗПМР и перинатальная энцефалопатия (ПЭП) (4,76%). В 9 месяцев жизни ЗМР и неврологическая дисфункция регистрировались у 3 детей (25,00%). ЗТОР отмечалась у 2 детей (16,67%). В единичном случае регистрировалась незрелость ЦНС (8,33%). К году ЗТОР отмечалась у каждого третьего ребенка (36,36%), ЗМР – у 9,09% детей. У каждого третьего ребенка к первому году нервно-психическое развитие соответствовало возрасту.

При обследовании младенцев у окулиста в 3 месяцев жизни ангиопатия сетчатки (АПС) регистрировалась у большинства младенцев (60,00%). Без патологии зрения было 24,00% детей. В 6 месяцев жизни АПС отмечалась у 28,00% детей, без патологии зрения было 19,05% детей. В 9 месяцев жизни у каждого третьего ребенка отмечалась АПС (33,33%). Каждый третий ребенок (33,33%) к 9 месяцам был здоров. К году АПС

сохранилась у 27,27% детей. Без патологии зрения к году был каждый третий ребенок (36,36%).

Ортопедическая патология в 3 месяца в виде повышенной подвижности тазобедренных суставов регистрировалась у 12,00% младенцев, дисплазии тазобедренных суставов - у 8,00% детей. В единичных случаях (4,00%) детей отмечались ограничение отведения тазобедренных суставов и кривошея. У каждого четвертого (24,0%) патологии не выявлялось. В возрасте 6 месяцев жизни повышенная подвижность тазобедренных суставов регистрировалась у 14,29% детей, дисплазии тазобедренных суставов – в 9,52% случаев, в единичном случае (4,76%) - ограничение отведения тазобедренных суставов. В 9 месяцев жизни дисплазия тазобедренных суставов отмечалась в 16,67% случаев, повышенная подвижность и ограничение отведения тазобедренных суставов – в 8,33% случаев. К первому году дисплазия тазобедренных суставов регистрировалась у каждого пятого ребенка (18,18%), в 9,09% случаях - повышенная подвижность и ограничение отведения тазобедренных суставов. Без патологии было 18,18% детей.

При наблюдении у кардиолога в 3 месяца жизни у каждого второго младенца (52,00%) диагностировалось функционирующее овальное окно (ФОО), дополнительная хорда левого желудочка (ДХЛЖ) - у каждого четвертого ребенка (28,00%), врожденный порок сердца (ВПС) – в 12,00% случаев. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) отмечался в 8,00% случаях, открытый артериальный проток (ОАП) – у 4,00% детей. В 6 месяцев жизни у каждого второго младенца (47,62%) диагностировалось ФОО, ДХЛЖ - у каждого третьего ребенка (33,33%), ВПС и ДМПП – в 9,52% случаев, соответственно. ОАП отмечался в 4,76% случаях. В 9 месяцев жизни у каждого второго младенца диагностировалось ФОО и ДХЛЖ (58,33% и 41,67%, соответственно). ОАП и ДМПП регистрировались в 8,33% случаев, соответственно. К году у каждого второго младенца диагностировалось ФОО и ДХЛЖ (54,55% и 45,45%, соответственно). ОАП и ДМПП регистрировались в 9,01% случаев, соответственно.

В обследованной группе детей исключительно на грудном вскармливании до 3 месяцев жизни находилось большинство младенцев (76,00%). К 6 месячному возрасту на грудном вскармливании находился каждый третий младенец (33,33%), к 9 месячному возрасту – 16,67% детей, к году - 1 ребенок (9,09%).

Каждый третий ребенок (32,00%) получал адаптированную молочную смесь «Беллакт», каждый пятый младенец (20,00%) - «Фрисолак». Адаптированную молочную смесь «NaN» получало 12,00% и «Пренан» - 8,00% детей.

В обследованной группе детей, рожденных после применения метода ЭКО, вакцинация против туберкулеза сделана в возрасте $35,35 \pm 8,69$ суток. Первая вакцинация против гепатита В сделана в возрасте $2,12 \pm 1,15$ суток, вторая вакцинация против гепатита В - в возрасте $1,70 \pm 0,35$ месяца, третья – в возрасте $4,25 \pm 0,53$ месяца. Первая вакцинация коклюшно-дифтерийно-

столбнячный анатоксин и вакцинация против полиомиелита сделаны в возрасте $3,88 \pm 0,38$ месяца, вторая – в $5,00 \pm 0,40$ месяцев и третья - в $6,75 \pm 0,52$ месяца. Вакциной «Тримовакс» иммунизированы все обследованные дети в возрасте $12,33 \pm 0,58$ месяцев. Не вакцинированными оказалось 3 детей (12,00%).

При определении гематологических показателей периферической крови у обследованных детей в 3 месяца жизни содержание эритроцитов было $3,68 \pm 0,11 \times 10^{12}/л$, лейкоцитов - $9,68 \pm 0,72 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – $4,38 \pm 0,62$ мм/час. Отмечалось снижение гемоглобина до $113,15 \pm 2,90$ г/л. Лейкоцитарная формула находилась в пределах нормы. В 6, 9 и 12 месяцев жизни гематологические показатели периферической крови и лейкоцитарная формула находились в пределах возрастной нормы. На протяжении первого года жизни у детей, рожденных после применения метода ЭКО, отмечалось снижение гемоглобина в течение первых трех месяцев жизни.

Таблица 5 – Гематологические показатели периферической крови у детей первого года жизни, рожденных после применения метода ЭКО

Показатели	Обследованная группа (n=25)			
	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	12 месяцев
1	2	3	4	5
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	$3,68 \pm 0,11$ P2-3<0,01 P2-5<0,01	$4,72 \pm 0,15$	$4,30 \pm 0,33$	$4,47 \pm 0,09$

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
Гемоглобин (г/л)	$113,15 \pm 2,90$	$128,0 \pm 2,19$	$124,00 \pm 3,00$	$126,29 \pm 2,66$
СОЭ, мм/час	$4,38 \pm 0,62$	$7,75 \pm 2,42$	-	$3,67 \pm 0,97$
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	$9,68 \pm 0,72$	$8,75 \pm 0,64$	$9,75 \pm 0,45$	$8,54 \pm 0,65$
Палочкояд. нейтроф.(%)	$1,88 \pm 0,30$	$2,50 \pm 0,53$	-	$1,40 \pm 0,14$
Сегментояд. нейтроф.(%)	$27,84 \pm 3,40$	$29,40 \pm 2,47$	$20,00 \pm 6,00$	$19,67 \pm 1,48$
Лимфоциты, (%)	$66,37 \pm 3,40$	$61,80 \pm 2,36$	$71,50 \pm 6,50$	$72,50 \pm 1,13$
Моноциты, (%)	$3,37 \pm 0,53$	$3,50 \pm 0,55$	$4,50 \pm 2,50$	$4,67 \pm 0,75$
Эозинофилы, (%)	$2,72 \pm 0,34$	$3,33 \pm 0,56$	$3,00 \pm 1,00$	$2,00 \pm 0,22$

Заключение

Таким образом, при катamnестическом обследовании в динамике первого года жизни детей, рожденных после применения метода ЭКО, отмечалось их гармоничное развитие. Нервно-психическое развитие соответствовало возрасту у каждого третьего ребенка. Большинство из детей имели вторую группу здоровья и находились на грудном вскармливании до 3 месяцев жизни.

У каждого четвертого младенца, рожденного после применения метода ЭКО, в первые три месяца жизни диагностировалась анемия, которая может быть обусловлена преимущественным числом недоношенных детей в исследуемой группе.

В возрасте одного года жизни патология зрения отмечалась у каждого четвертого ребенка в виде ангиопатии сетчатки, повышенная подвижность и ограничения в отведении тазобедренных суставов – у каждого третьего ребенка, ФОО сохранялось у каждого второго ребенка.

Список использованных источников

1. Барышнев Ю.И. Особенности здоровья детей, рожденных женщинами с помощью вспомогательных репродуктивных технологий //Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2004.-Т.:49 №65.- С. 12-17.

2. Bonduelle M., Legein J., Comparative follow-up study of 130 children born after intracitoplasmic sperm injection and 130 children born after in vitro fertilization. Hum Reprod 1995.-10: 12: 3327-3331.

3. Локшин В.Н. Клинико-статистическая характеристика здоровья детей, зачатых в результате экстракорпорального оплодотворения //Проблемы репродукции.- 2005.-№2.- С.54-55.

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Паюк И.И., Ковшун Д.С., Тимошина Л.А., Дивакова Т.Н.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СЛУХОВОЙ ФУНКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Нарушения слуха в виде тугоухости или глухоты относятся к состояниям, формирующим инвалидность. Особенно это касается новорожденных детей, так как от состояния слуха ребенка зависит развитие второй сигнальной системы (речи) и центральной нервной системы (ЦНС) в целом. Врожденная или ранняя тугоухость проявляется двумя формами в зависимости от того, какой отдел органа слуха поврежден. Кондуктивная тугоухость обусловлена поражением звукопроводящего аппарата – наружного и среднего уха. Сенсоневральная тугоухость связана с поражением рецепторного аппарата улитки, проводящих путей или коры головного мозга. У новорожденных и грудных детей тугоухость или глухота чаще всего носит сенсоневральный характер, т.е. связана с нарушением звуковосприятия.

Анализ представленных в литературе сведений позволяет говорить о существовании высокого процента врожденной глухоты и очень низкой

выявляемости ее в неонатальном периоде и на первом году жизни – не более 8% [1]. Считается, что для развития уха требуется взаимодействие нескольких сотен генов, и нарушение морфогенеза слухового анализатора может быть следствием неправильного воздействия других развивающихся структур. Например, доказано влияние продолговатого мозга на дифференцировку слуховой плакоды. При мутациях генов, ответственных за развитие нервной трубки, пораженный продолговатый мозг не оказывает нормального индукционного влияния на слуховой пузырек, и как следствие возникают аномалии внутреннего уха. Соответственно врожденные дефекты органа слуха часто сочетаются с пороками развития головного мозга.

Существует более 120 различных форм наследственной глухоты. Среди них известные наследственные синдромы, при которых диагностируется в том числе и потеря слуха (синдром Альпорта, Олстрема, Баттера, Пендредда, Ушера, Ваарденбурга). Однако и предпринятый многими исследователями поиск генов, специфичных для несиндромных форм глухоты, увенчался успехом. Большинство случаев генетически детерминированных нарушений слуха обнаруживается у несиндромных больных, причем отмечено, что большая часть генетической глухоты исходит из мутаций, вовлекающих единственный ген.

Помимо наследственной предрасположенности к глухоте, вклад в структуру нарушений слуха вносит ряд факторов внешней среды, действующих на протяжении перинатального периода.

Гипоксия и асфиксия оказывают повреждающее воздействие на ЦНС в целом, и в том числе на зоны улитки, слухового нерва, центральные отделы слухового анализатора за счет нарушения микроциркуляции, ишемии, ацидоза и воздействия токсических продуктов нарушенного метаболизма.

Инфекционные заболевания. Инфекции, возникающие во внутриутробном или неонатальном периоде жизни, являются одной из важных причин распространения глухоты во всем мире. Инфекции группы TORCH, особенно врожденная цитомегаловирусная, герпетическая, краснушная, токсоплазменная инфекции, чаще других сопровождаются формированием тугоухости или глухоты. Для клинического симптомокомплекса характерно сочетание поражения слухового анализатора со значительными структурными повреждениями головного мозга (гидроцефалия, олигогирия, наличие перивентрикулярных кист, кальцификатов, ишемических очагов), снижением интеллекта, хориоретинитом, вовлечением в патологический процесс внутренних органов. Только около 10% детей, заболевших внутриутробно цитомегаловирусной инфекцией, сразу же после рождения имеют явные признаки заболевания. При этом частота снижения или потери слуха в этой группе может достигать 25%. Врожденный сифилис может сопровождаться развитием тугоухости, которая в сочетании с паренхиматозным кератитом и изменениями зубной эмали формирует классическую триаду Гетчинсона. Внутриутробное воздействие вируса гриппа может приводить к тяжелым и распространенным изменениям в тканях головного мозга с формированием

грубых психоневрологических расстройств, в том числе и нарушений слуха. Острые респираторные заболевания, возникшие после рождения и осложнившиеся отитом, менингоэнцефалитом, также чрезвычайно опасны для возникновения вторичной глухоты.

Ототоксическое влияние лекарственных средств. Считается, что 40-90% беременных женщин принимают те или иные лекарственные средства, особенно на ранних сроках беременности, о которой они еще могут не знать. Новорожденные дети также зачастую получают лекарственную терапию по поводу различных заболеваний. Ототоксичными считаются следующие группы лекарственных средств: антибиотики аминогликозидового ряда (стрептомицин, гентамицин, канамицин, амикацин), макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин), диуретики (фуросемид, этакриновая кислота), нестероидные противовоспалительные средства (индометацин), цитостатики, антималярийные препараты, ацетилсалициловая кислота, местные ушные средства (растворы аминогликозидов, хлорамфеникола, хлоргексидина). Сочетанное применение лекарственных средств приводит к взаимному усилению ототоксических свойств.

Недоношенность обуславливает высокий риск формирования тугоухости, так как у недоношенного ребенка имеет место сочетание целого ряда неблагоприятных факторов: глубокая незрелость и связанная с ней чрезвычайная уязвимость ЦНС, высокая частота асфиксии при рождении и наличия внутриутробных инфекций, необходимость проведения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии в неонатальном периоде, массивная и многокомпонентная лекарственная терапия.

Поздняя диагностика дефектов слуха препятствует проведению ранних реабилитационных мероприятий. В связи с этим существует необходимость выделения факторов риска по тугоухости и внедрения методов ранней диагностики нарушений развития основных структур слухового анализатора.

Для исследования слуховой функции у новорожденных детей используются психоакустические (оценка реакции на звуковой раздражитель) и электрофизиологические (объективные) методы. Метод оценки безусловных ориентировочных реакций на звуковой раздражитель прост технически, не требует аппаратного обеспечения. В сочетании с определением факторов риска по тугоухости метод может использоваться как скрининговый. Из объективных методов исследования слуха у новорожденных используются: акустическая импедансометрия, регистрация вызванных слуховых потенциалов, метод вызванной отоакустической эмиссии, метод задержанной вызванной отоакустической эмиссии.

Цель исследования: провести анализ результатов комплексной оценки слуховой функции у новорожденных детей и выявить частоту наиболее значимых факторов риска развития тугоухости.

Материалы и методы исследования

Проведена комплексная оценка слуховой функции у 72 детей, находившихся в педиатрическом отделении для новорожденных детей и педиатрическом отделении для недоношенных детей ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период сентябрь-декабрь 2008 года. Для ранней оценки слуховой функции у новорожденных детей, получавших интенсивную терапию по поводу патологии перинатального периода, использовался метод, предусматривающий учет факторов риска по тугоухости и глухоте, а также проведение селективного аудиологического скрининга в соответствии с инструкцией по применению «Алгоритм комплексной оценки слуховой функции у новорожденных детей» (регистрационный номер 064-0907), утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 28 декабря 2007 года.

Для выделения факторов риска по тугоухости у детей последовательно выявлялось наличие или отсутствие следующих признаков: анамнез матери (отягощенный соматический анамнез, хронические воспалительные заболевания, течение беременности, инфекционные заболевания во время беременности), состояние при рождении (асфиксия при рождении тяжелой степени), гестационный возраст, масса тела при рождении, патологические состояния (врожденные пороки развития, внутриутробные инфекции (ВУИ), менингоэнцефалит, менингит, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 1-4 степени, гидроцефалия, энцефаломалиция, повышение креатинина более 132 мкмоль/л, повышение мочевины более 12,5 ммоль/л, патологическая гипербилирубинемия), факторы лечебных мероприятий (количество курсов, длительность антибактериальной терапии, дозы антибактериальных препаратов, факт и длительность сочетанного применения аминогликозидов и фуросемида). Суммировались прогностические коэффициенты, соответствующие наличию или отсутствию каждого признака. Состояние с наибольшей суммой баллов считалось наиболее вероятным у данного пациента.

Для оценки слуховой функции было проведено исследование слуха с использованием источника звука 70-80 дБ (пластмассовой коробочки объемом 80 см³, заполненной на 1/3 горохом). Исследование проводилось отдельно для правого и левого уха. Регистрировалась реакция ребенка по следующим критериям: мигание век, вздрагивание всего тела, замирание, движения конечностей (разведение рук и ног в стороны), поворот головы к источнику звука или от него, гримаса лица (нахмуривание бровей, зажмуривание глаз), пробуждение спящего ребенка, сосательные движения, изменение ритма дыхания, широкое открывание глаз [2].

Результаты и обсуждение

Обследованные дети родились в сроке гестации 36,74±0,39 (26 – 41) недель беременности с массой тела 2682,99±89,99 (670,0 – 4210,0) г. Возраст

детей на момент обследования составлял $16,74 \pm 1,79$ (3-92) суток. Сумма прогностических коэффициентов характеризующих норму колебалась от 14 до 41 и в среднем составила $26,65 \pm 0,48$ баллов. Сумма коэффициентов тугоухости колебалась от 1 до 47 ($11,68 \pm 1,03$) баллов. Наиболее часто регистрировались следующие факторы риска по тугоухости: инфекционные заболевания матери во время беременности (69,4%), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (68%), хронические воспалительные заболевания у матери (56,9%). У пяти детей (6,9%) не отмечалось наличия неблагоприятных признаков, сумма коэффициентов тугоухости равнялась нулю.

Среди обследованных детей были выделены две группы: первую группу (I) составили дети с массой тела при рождении более 2000,0 г, вторую группу (II) - менее 2000,0 г. Сравнительная характеристика обследованных групп детей представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика обследованных групп детей

Показатели	I группа (n=60)	II группа (n=12)
1	2	3
Масса при рождении (г)	$2931,83 \pm 70,67$	$1438,75 \pm 108,48$
Срок гестации (нед)	$37,81 \pm 0,27$	$31,42 \pm 0,92$
Возраст детей на момент обследования (сут)	$12,5 \pm 0,96$	$37,92 \pm 7,50$
Сумма коэффициентов, характеризующих норму	$27,57 \pm 0,41$ $P_{2-3} < 0,01$	$22,08 \pm 1,49$
Сумма коэффициентов тугоухости	$9,35 \pm 0,73$ $P_{2-3} < 0,01$	$23,33 \pm 3,62$
Количество детей с преобладанием коэффициента тугоухости	0	6
Количество детей с отсутствием реакции на слуховой раздражитель	0	2

Среди обследованных детей I группы было отмечено преобладание прогностических коэффициентов, характеризующих норму, над коэффициентами тугоухости. Наиболее часто встречались анамнестические факторы риска по тугоухости: инфекционные заболевания матери во время беременности (70%), хронические воспалительные заболевания у матери (60%). Из неблагоприятных факторов течения неонатального периода чаще других выявлялись ВУИ (20%) и патологическая гипербилирубинемия (20%). У всех детей I группы реакция на слуховой раздражитель была положительной.

У детей II группы наиболее часто встречались следующие факторы риска по тугоухости: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС средней степени тяжести (83,3%), ВУИ (66,7%), инфекционные заболевания матери во время беременности (66,7%), хронические воспалительные заболевания матери (41,7%). У 6 детей (50%) из II группы было обнаружено преобладание прогностических коэффициентов тугоухости над

коэффициентами, характеризующими норму (5 детей родились недоношенными в сроке гестации от 26 до 30 недель с массой тела от 670,0 до 1380,0 г, и 1 ребенок родился в сроке гестации 38 недель с массой тела 1870,0 г). У 2 детей (16,67%) не удалось получить положительную реакцию на слуховой раздражитель, причем у одного из них, родившегося в сроке гестации 30 недель с массой тела 670 г, имело место значительное преобладание прогностического коэффициента тугоухости над коэффициентом, характеризующим норму. У остальных 6 детей (50%) преобладали нормальные прогностические коэффициенты, и была положительная реакция на слуховой раздражитель.

Заключение

Проведенная комплексная оценка слуховой функции у новорожденных детей позволила выделить группу риска по тугоухости.

Наиболее часто регистрировались следующие факторы риска: инфекционные заболевания матери во время беременности (69,4%), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС (68%), хронические воспалительные заболевания у матери (56,9%).

Отмечено, что у детей, родившихся с массой тела более 2000,0г, чаще регистрировались анамнестические факторы риска (инфекционные заболевания матери во время беременности, наличие очагов хронической инфекции). Среди детей с массой тела при рождении менее 2000,0г преобладали факторы риска, которые характеризовали течение неонатального периода (гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, клиническая манифестация ВУИ).

Детям с наличием группы риска по тугоухости и нарушениями реакции на звуковой раздражитель показано раннее обследование и наблюдение врачом-оториноларингологом и сурдологом после выписки из стационара.

Список использованных источников

1. Барашнев Ю.И. «Зрение и слух у новорожденных». Диагностические скрининг-технологии / Ю.И.Барашнев, Л.П. Пономарева // «Триада-Х», Москва, 2008. – С.127-166.
2. Вильчук К.У. Алгоритм комплексной оценки слуховой функции у новорожденных детей / К.У.Вильчук, Т.В.Гнедько, И.И.Паюк, С.А.Берестень, О.А.Копылович // - Инструкция по применению.- Минск, 2007.- 5 с.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УРСОДЕОКСИХОЛОВОЙ КИСЛОТЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНЫХ ЖЕЛТУХ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

В последние годы увеличилось число детей с неонатальной желтухой, в связи с этим она представляет важную диагностическую и терапевтическую проблему.

Желтуха новорожденных – это общий симптом большого количества заболеваний в периоде новорожденности, в основе которого лежит нарушение метаболизма билирубина. Основным отличительным признаком является желтушность кожных покровов. Интенсивность желтухи зависит от уровня билирубина и меняется с повышением концентрации непрямого билирубина от светло – лимонного до интенсивно шафранового. В первую очередь желтушное окрашивание появляется на склерах и слизистой твердого неба, так как в этой ткани содержится большое количество эластина, обладающего особым сродством к билирубину, а лишь затем на коже. У доношенных новорожденных видимая желтуха развивается при уровне билирубина около 75 – 85 мкмоль/л, а у недоношенных и маловесных к сроку гестации - 95 – 120 мкмоль/л, что связано с меньшей толщиной выраженности подкожно- жировой клетчатки.

Интенсивное нарастание содержания билирубина, если не принимать меры по его снижению, очень скоро приводит к его чрезмерному накоплению и появлению у ребенка резко выраженной желтухи с симптомами билирубиновой интоксикации. Опасность повреждения центральной нервной системы в виде билирубиновой интоксикации (ядерной желтухи) появляется по данным литературы при повышении уровня непрямого билирубина у доношенного ребенка выше 300 – 340 мкмоль/л, у недоношенных более 170 – 204 мкмоль/л [1, 2].

В раннем неонатальном периоде билирубинемия развивается у 60% доношенных и у 80% недоношенных младенцев. При достижении высоких уровней гипербилирубинемии существует опасность поражения центральной нервной системы в виде билирубиновой энцефалопатии, формирования нарушений слуха и других осложнений течения неонатального периода и последующего развития ребенка. Исходя из этого, изучение заболеваемости новорожденных неонатальной желтухой, особенностей клинической и лабораторной манифестации, а также эффективности современных основных методов диагностики и лечения является актуальной задачей практического здравоохранения [3].

Материалы и методы исследования

Изучено состояние здоровья 39 детей, находившихся в педиатрическом отделении для новорожденных детей ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с диагнозом неонатальная желтуха в комплексном лечении которых использовалась урсодеоксихолевая кислота. В группу сравнения вошло 14 младенцев, которым в комплексном лечении неонатальной желтухи урсодеоксихолевая кислота не назначалась. Изучено течение неонатального периода обследованных младенцев. Проведено исследование гематологических показателей периферической крови с подсчетом гемоглобина, эритроцитов, гематокрита и лейкоцитарной формулы и биохимических показателей крови с определением общего и прямого билирубина. Изучен акушерско-гинекологический анамнез матерей обследованных новорожденных.

При обследовании детей использовались клинический, инструментальный, лабораторный методы исследования.

Клинический метод включал особенности течения неонатального периода, оценку по шкале Апгар, антропометрические показатели при рождении, оценка степени зрелости, данные общесоматического статуса, структура заболеваемости.

Лабораторный метод, включающий исследования гематологических показателей периферической крови с подсчетом гемоглобина, эритроцитов, гематокрита проводился с использованием автоматического гематологического анализатора Pentra -60, АВХ, Франция.

Инструментальный метод исследования, включающий рентгенографию органов грудной клетки, проводили на Rg - аппарате APPELIN, Франция, эхокардиографическое исследование - на Hp Sonas - 2500, ELECTRIC, США. Ультразвуковое исследование головного мозга, органов брюшной полости проводили на аппарате VALUSON 730, Ceneral Electric, США.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Для непрерывных величин произведен расчет выборочной средней и стандартного отклонения (σ).

Результаты и обсуждение

В комплексном лечении неонатальных желтух применяется фототерапия, инфузионная терапия, а также с целью снятия холестаза препараты урсодеоксихолевой кислоты. Урсодеоксихолевую кислоту в комплексном лечении неонатальной желтухи получали 39 младенцев основной группы. Гестационный возраст детей в основной группе составил $38,33 \pm 0,18$ недель беременности, средняя масса тела при рождении была $3115,13 \pm 91,58$ г, длина тела – $50,24 \pm 0,49$ см, окружность головы – $34,08 \pm 0,26$ см, окружность груди – $32,87 \pm 0,34$ см. Доношенных младенцев было 30 (76,92%), недоношенных с I степенью – 9 (23,08%) (таблица 1).

В группу сравнения вошло 14 младенцев, находившихся в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в педиатрическом отделении для новорожденных детей, которым в комплексном лечении неонатальной желтухи урсодезоксихолиевую кислоту не назначали. Гестационный возраст детей данной группы составил $36,36 \pm 0,34$ недель беременности, средняя масса тела при рождении была $2487,14 \pm 51,80$ г, длина тела – $46,29 \pm 0,74$ см, окружность головы – $32,25 \pm 0,41$ см, окружность груди – $30,54 \pm 0,42$ см. Недоношенных младенцев с I степенью было 10, со II степенью - 2, доношенных – 2 (таблица 1).

Таблица 1 – Срок гестации и антропометрические показатели у обследованных детей

Показатели	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=14)
1	2	3
Гестационный возраст (нед)	$38,33 \pm 0,18$ P2-3<0,001	$36,36 \pm 0,34$
Масса тела при рождении (гр)	$3115,13 \pm 91,58$ P2-3<0,001	$2487,14 \pm 51,80$
Длина тела при рождении (см)	$50,24 \pm 0,49$ P2-3<0,001	$46,29 \pm 0,74$
Окружность головы (см)	$34,08 \pm 0,26$ P2-3<0,001	$32,25 \pm 0,41$
Окружность груди (см)	$32,87 \pm 0,34$ P2-3<0,001	$30,54 \pm 0,42$
Доношенные младенцы (%)	$76,92 \pm 6,75$ P2-3<0,001	$14,29 \pm 9,35$
Недоношенные младенцы (%)	$23,08 \pm 6,75$ P2-3<0,001	$85,71 \pm 9,35$

В основной группе от первой беременности родился каждый второй младенец (51,28%), от третьей и более – каждый третий (35,90%), от второй беременности – 12,82% детей. Каждый второй ребенок родился от первых родов (56,41%), от вторых родов – 28,21% младенцев, от третьих и более – 15,38% детей. Через естественные родовые пути родилось большинство младенцев (69,23%), путем операции кесарево сечения – 30,77% детей.

В группе сравнения от первой беременности родилось 7 младенцев, от второй беременности – 2 детей от третьей и более – 5. От первых родов родилось 10 детей, от вторых родов – 2 младенца, от третьих и более – 2 ребенка. Через естественные родовые пути родилось 8 младенцев, путем операции кесарево сечения – 6 детей.

При анализе особенностей течения неонатального периода в основной группе и группе сравнения были изучены структура заболеваний и патологических симптомов. Основным заболеванием в основной группе и группе сравнения являлась неонатальная желтуха, которая отмечалась по 87,18% и 100,0%, соответственно. Церебральная ишемия головного мозга регистрировалась по 79,49% и 78,57% случаев, соответственно.

Одним из наиболее частых осложнений основного заболевания у детей основной группы и группы сравнения являлись транзиторная ишемия миокарда (по 61,54% и 92,86%, соответственно) и синдром эндогенной интоксикации (по 43,59% и 78,57%, соответственно).

Среди сопутствующей патологии острая респираторно-вирусная инфекция отмечалась у каждого второго ребенка (53,85%) в основной группе и во всех детей (100,0%) в группе сравнения. У каждого третьего младенца (33,33%) диагностировалась дополнительная хорда левого желудочка в основной группе и 7,14% - в группе сравнения. Врожденный порок сердца отмечался у 28,21% детей основной группы и у 7,14% младенцев группы сравнения. Ангиопатия сетчатки отмечалась у 17,86% случаев в основной группе, в группе сравнения - в 21,43% случаев. Каждый пятый младенец (23,08%) был недоношенным в основной группе, в группе сравнения – большинство детей (85,71%). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Особенности течения неонатального периода у детей основной группы и группы сравнения

Патология	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=14)	
	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5
Основной клинический диагноз:				
Неонатальная желтуха	34	87,18±5,35 P3-5<0,05	14	100,00±0,00
Церебральная ишемия головного мозга	31	79,49±6,47	11	78,57±10,97
Энцефалопатия новорожденного	9	23,08±6,75	2	14,29±9,35
Изоиммунизация по АВО- системе	4	10,26±4,86	-	-
РДС (РАЛ)	4	10,26±4,86	3	21,43±10,97
Болезнь геалиновых мембран	2	5,13±3,53	-	-
Осложнения клинического диагноза:				
Транзиторная ишемия миокарда	24	61,54±7,79 P3-5<0,01	13	92,86±6,88
Синдром эндогенной интоксикации	17	43,59±7,94 P3-5<0,05	11	78,57±10,97
Отечный синдром	8	20,51±6,47 P3-5<0,01	9	64,29±12,81
Дыхательная недостаточность	1	2,56±2,53	1	7,14±6,88
Сопутствующий диагноз:				
ОРВИ	21	53,85±6,75 P3-5<0,001	14	100,00±0,00
Дополнительная хорда левого желудочка	13	33,33±7,55 P3-5<0,05	1	7,14±6,88
ВПС	11	28,21±7,21 P3-5<0,05	1	7,14±6,88

Продолжение таблицы 2				
1	2	3	4	5
Недоношенность I ст.	9	23,08±6,75 P3-5<0,01	10	71,43±12,07
Недоношенность II ст.	-	-	2	14,29±9,35
Малый к сроку гестации	9	23,08±6,75	7	50,00±13,36
Ангиопатия сетчатки	9	17,86±7,24	3	21,43±10,97
ДМШ	9	23,08±6,75	1	7,14±6,88
ДМЖП	2	5,13±3,53	-	-
Полицитемический синдром	4	7,14±4,87	-	-
Морфофункциональная незрелость	3	7,69±4,27	-	-
Токсическая эритема	1	2,56±2,53	1	7,14±6,88
Порез ЖКТ	1	2,56±2,53	-	-

Урсодеоксихоловая кислота использовалась в комплексном лечении неонатальной желтухи. У младенцев основной группы желтуха появлялась в среднем на 3,00±0,18 (1-7) сутки жизни и исчезала на 18,46±0,80 сутки, у детей группы сравнения – на 3,07±0,17 (2-4) сутки и 13,29±1,07 (7-22) сутки, соответственно. Длительность желтухи в среднем составила 15,44±0,80 (8-31) суток в основной группе детей, в группе сравнения – 10,21±1,04 (4-18) суток.

Урсодеоксихоловую кислоту назначали новорожденным основной группы при среднем показателе общего билирубина 237,13±11,93 мкмоль/л (123-395 мкмоль/л) и прямого билирубина 11,96±1,19 мкмоль/л (2-27 мкмоль/л) на 10,31±0,68 сутки жизни и отменяли на 18,87±0,82 сутки. Средняя доза урсодеоксихоловой кислоты составила 0,06±0,001 г/сут (15-20 мг/кг/сут) и назначалась в среднем 8,62±0,49 суток (от 3 до 16). Средняя суммарная доза полученного младенцами препарата составила 0,49±0,03 г/сут (от 0,18 до 0,96). Обследованные дети получали инфузионную терапию на 3,81±0,35 сутки жизни (1-10), отменялась инфузионная терапия на 8,78±0,50 (1-14) сутки жизни. Длительность инфузионной терапии в среднем составила 6,27±0,54 (2-14) суток. Фототерапия обследованным детям назначалась на 3,97±0,31 (2-10) сутки жизни и отменялась на 6,97±0,39 (3-13) сутки жизни.

Комплексное лечение неонатальной желтухи детям группы сравнения проводили при среднем показателе общего билирубина 261,07±17,98 мкмоль/л (156-350 мкмоль/л) и прямого билирубина 15,75±1,49 мкмоль/л (12-22 мкмоль/л). Младенцы группы сравнения получали инфузионную терапию на 3,57±0,32 сутки жизни (2-60) и отменялась инфузионная терапия на 9,57±0,73 (6-15) сутки жизни. Длительность инфузионной терапии в среднем составила 6,79±0,75 (3-11) суток. Фототерапия младенцам группы сравнения проводилась на 4,43±0,34 (3-7) сутки жизни и отменялась на 6,36±0,55 (3-13) сутки жизни.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика результатов комплексного лечения неонатальной желтухи в основной группе детей и в группе сравнения

Показатели	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=14)
1	2	3
Комплексное лечение при общем билирубине (мкмоль/л)	237,13±11,93	261,07±17,98
Комплексное лечение при прямом билирубине (мкмоль/л)	11,96±1,19	15,75±1,49 P3-2<0,05
Появление желтухи (сут.)	3,00±0,18	3,07±0,17
Исчезновение желтухи (сут.)	18,49±0,80 P2-3<0,001	13,29±1,07
Длительность желтухи (сут.)	15,44±0,80 P2-3<0,001	10,21±1,04
Назначение инфузионной терапии (сут.)	3,81±0,35	3,57±0,32
Отмена инфузионной терапии (сут.)	8,78±0,50	9,57±0,73
Длительность инфузионной терапии (сут.)	6,27±0,54	6,79±0,75
Назначение фототерапии (сут.)	3,97±0,31	4,43±0,34
Отмена фототерапии (сут.)	6,97±0,39	6,36±0,55

Были определены гематологические показатели периферической крови и биохимические показатели крови до назначения урсодексихоловой кислоты и после ее отмены в основной группе детей и в группе сравнения. Данные представлены в таблицах 4 и 5.

При анализе гематологических показателей периферической крови отмечалось достоверное физиологическое снижение показателей гемоглобина, эритроцитов, гематокрита в обеих группах (таблица 4). Достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов в обеих группах было обусловлено проводимой антибактериальной терапией.

Таблица 4 – Гематологические показатели периферической крови в основной группе и группе сравнения

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=14)	
	До назначения урсодексихоловой кислоты	После отмены урсодексихоловой кислоты	До назначения комплексного лечения	После отмены комплексного лечения
1	2	3	4	5
Эритроциты (×10 ¹² /л)	6,37±0,15 P2-3<0,05	4,53±0,11	5,30±0,18 P4-5<0,05	4,87±0,19
Гемоглобин (г/л)	168,38±4,69 P2-3<0,01 P2-4<0,05	149,33±3,46 P3-5<0,05	186,77±5,52	166,64±5,89
Гематокрит (%)	48,23±1,37 P2-3<0,01	42,49±1,15	50,73±1,56	44,72±2,10

Эозинофилы (%)	3,97±0,41	5,20±0,54	4,69±0,78	4,64±0,83
----------------	-----------	-----------	-----------	-----------

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,78±0,55	3,20±0,29	4,31±0,40	4,21±0,42
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	32,70±2,06 P2-3<0,05	25,40±2,26	42,38±3,33 P4-5<0,001	21,07±3,27
Лимфоциты (%)	49,16±1,91	56,30±2,67	39,00±3,67 P4-5<0,001	61,36±3,85
Моноциты (%)	10,16±0,87 P2-3<0,05	7,57±0,77	10,08±1,47	8,86±1,12
Тромбоциты (×10 ⁹ /л)	347,65±21,96	358,17±18,74	345,54±29,57	439,29±36,36

При определении биохимических показателей крови отмечалось достоверное снижение уровня общего билирубина, что связано с эффективностью проводимой комплексной терапии неонатальной желтухи. Достоверные различия отмечались в основной группе и в группе сравнения в содержании прямого билирубина до и после проводимой комплексной терапии. Содержание общего белка, глюкозы, мочевины достоверно не отличались в основной группе детей и в группе сравнения (таблица 5).

Таблица 5 - Биохимические показатели крови в основной группе детей и в группе сравнения

Показатели	Основная группа (n=39)		Группа сравнения (n=14)	
	До назначения урсодексихолевой кислоты	После отмены урсодексихолевой кислоты	До назначения комплексного лечения	После отмены комплексного лечения
1	2	3	4	5
Общий белок (г/л)	55,26±1,06	54,86±2,07	52,64±1,52	50,91±1,44
Общий билирубин (мкмоль/л)	237,13±11,93 P2-4<0,001	126,52±11,80	261,07±17,98 P4-5<0,001	139,36±13,58
Прямой билирубин (мкмоль/л)	11,96±1,19 P2-4<0,05	13,36±1,93	15,75±1,49	12,60±2,21
Мочевина (ммоль/л)	3,21±0,38	2,28±0,32	1,65±0,22	1,58±0,30
Глюкоза (ммоль/л)	3,80±0,21	4,09±0,35	3,28±0,25	3,46±0,25

Заключение

Таким образом, из проведенных исследований установлено, что при использовании урсodeоксихоловой кислоты в комплексном лечении неонатальной желтухи общий билирубин детей основной группы снижался с $237,13 \pm 11,93$ мкмоль/л до $126,52 \pm 11,80$ мкмоль/л за $8,62 \pm 0,49$ суток приема данного препарата при средней дозе $0,06 \pm 0,001$ г/сут. На фоне проводимой комплексной терапии с урсodeоксихоловой кислотой желтуха исчезала на $18,49 \pm 0,80$ сутки жизни. Длительность инфузионной терапии составила $6,27 \pm 0,54$ суток.

В группе сравнения без использования урсodeоксихоловой кислоты общий билирубин снижался с $261,07 \pm 17,98$ мкмоль/л до $139,36 \pm 13,58$ мкмоль/л, желтуха исчезала значительно раньше на $13,29 \pm 1,07$ сутки жизни. Фототерапия в группе сравнения назначалась позже, чем в обследованной группе ($4,43 \pm 0,34$ против $3,97 \pm 0,31$ суток) и отменялась раньше ($6,36 \pm 0,55$ против $6,97 \pm 0,39$ суток). Желтуха у этой группы достоверно быстрее исчезала и ее продолжительность была достоверно меньше по сравнению с младенцами, получавшими урсodeоксихоловую кислоту.

Список использованных источников

- 1 Гамелло Т.Л. Неонатология / Т.Л. Гамелло, М.Д. Каннигам // 1998.- С.335-338.
- 2 Дементьева Г.М. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных / Г.М. Дементьева, Ю.Е. Вельтищев // Лекция для врачей.- 2003 – 75 с.
- 3 Гнедько Т.В. Заболеваемость неонатальными желтухами, особенности клинического течения, диагностики и лечения у новорожденных/ Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., 14 нояб. 2008., Минск/ редкол.: К.У. Вильчук (и др).- Минск: изд. Центр БГУ, 2008.- С.134-145.

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Дивакова Т.Н., Мезян С.М.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛУЭЛЕМЕНТНОЙ ГИПОАЛЛЕРГЕННОЙ СМЕСИ «ALFARE» ПРИ ВСКАРМЛИВАНИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Широкая распространенность аллергических заболеваний во многих странах мира, особенно среди детей, требует внедрения новых эффективных программ профилактики этой патологии. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что реализация атопической наследственной предрасположенности в болезнь в большинстве случаев происходит в раннем возрасте, чаще в первые три года жизни ребенка [1].

Первые клинические проявления атопии, как правило, связаны с пищевой аллергией. В связи с этим, ведущая роль в профилактике атопии принадлежит рациональному питанию. Для детей первого года жизни, в том числе из группы риска развития аллергических заболеваний, идеальным является вскармливание материнским молоком, при условии соблюдения матерью гипоаллергенной диеты. Однако при недостатке молока у матери или невозможности грудного вскармливания требуется полноценная замена [1].

Основу большинства заменителей женского молока составляет коровье молоко. Между тем, именно коровье молоко является самым аллергенным продуктом питания для детей раннего возраста [2]. Кормление новорожденных с первых дней жизни смесями на основе цельных белков коровьего молока почти вдвое увеличивает частоту случаев непереносимости этих белков на первом году жизни. Чем позже в рацион ребенка из группы риска вводится коровье молоко, тем реже и позже начинается синтез специфических иммуноглобулинов, формирование аллергических заболеваний [3].

За последние годы был разработан целый ряд смесей, специально предназначенных для питания детей с аллергией различной степени выраженности [2]. Гипоаллергенные смеси подразделяются на следующие группы: на основе гидролизованых белков коровьего молока; на основе изолята белков сои; на основе козьего молока; кисломолочные продукты; смеси на основе аминокислот.

Все современные гипоаллергенные смеси делят на профилактические, лечебно-профилактические и лечебные. К профилактическим и лечебно-профилактическим смесям относятся смеси на основе частично гидролизованного белка коровьего молока, смеси на основе козьего молока, кисломолочные смеси. Их используют при умеренно выраженных формах пищевой аллергии. К лечебным смесям относятся: безмолочные смеси на основе изолята соевого белка [4] и смеси на основе высокой степени гидролиза белка коровьего молока. Эти смеси используются для вскармливания детей с тяжелыми формами непереносимости белков коровьего молока.

Белковые гидролизаты различают по субстрату и степени гидролиза, углеводному и жировому компоненту. В зависимости от исходного субстрата гидролизованные заменители женского молока делятся на две группы: на основе гидролизата казеина и смеси на основе гидролизата сывороточного белка [2].

По степени гидролиза белка гипоаллергенные смеси делятся на: высоко - и частично - гидролизованные. Смеси на основе высоко гидролизованных белков коровьего молока (ВГС) содержат в основном пептиды с молекулярной массой менее 1500 дальтон. Средний молекулярный вес пептидов в этих продуктах варьирует от 400 до 600 дальтон. Смеси на основе частично гидролизованных белков (ЧГС) получают за счет уменьшения степени гидролиза исходного белка до

умеренной, за счет этого снижается их сенсебилизирующая способность и одновременно сохраняется достаточно большое количество иммуногенных олигопептидов, которые так же, как цельный белок, способны обеспечить индукцию толерантности к исходному белку. В результате уменьшения степени гидролиза улучшаются вкусовые качества конечного продукта, поскольку смеси на основе полных гидролизатов имеют довольно горький вкус, в связи с чем, возникает немало проблем в организации процесса кормления младенцев [5].

Таким образом, для снижения антигенной нагрузки в питании детей при отсутствии грудного вскармливания необходимо совершенствовать современные гипоаллергенные формулы, максимально приближая их к составу грудного молока здоровых женщин. Преимущества имеют смеси на основе частично гидролизованных белков коровьего молока, так как они обладают лучшими вкусовыми качествами, а главное, способствуют формированию пищевой толерантности у новорожденных детей, что является перспективным направлением профилактики аллергических заболеваний у детей.

Материалы и методы исследования

Показанием к использованию полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare» при вскармливании недоношенных детей явилось отсутствие у матери грудного молока. Полуэлементная гипоаллергенная смесь «Alfare» назначалась детям с 11-х по 20-е сутки жизни. Общий курс приема гипоаллергенной смеси составил 10 суток, режим вскармливания - каждые три часа.

В динамике наблюдения определялась посуточная прибавка массы тела, фактический и долженствующий суточный объем питания, учитывалась частота стула, проводился расчет количества белка в фактическом объеме полученной смеси, ежедневной прибавки веса на 1 г белка.

Расчет питания проводился по потребности на долженствующую массу калорийным методом из расчета на 11-е сутки 105 ккал/кг, с увеличением калорийности до 120 ккал/кг на 20-е сутки жизни. При расчете белков, жиров и углеводов использовались средние нормативные показатели для недоношенных новорожденных: белки - 3,0 г/кг, жиры - 6,5 г/кг, углеводы - 13,0 г/кг [5].

Клиническая эффективность полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare» при вскармливании недоношенных детей оценивалась по следующим критериям:

1. Динамика прибавки массы тела, включая общую за период вскармливания смесью и посуточную при ежедневном измерении в 6⁰⁰ часов;
2. Частота стула;

3. Лабораторные исследования до начала и после завершения использования полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare»

- гематологические показатели периферической крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, гематокрит, лейкоцитарная формула);

- биохимические показатели крови (глюкоза, общий белок, общий билирубин, мочевины, АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), глюкоза, альфа-амилаза);

- микроскопическое исследование кала (нейтральный жир, жирные кислоты, мыла, слизь, зерна крахмала, переваренная и непереваренная клетчатка, лейкоциты, эритроциты);

- общий анализ мочи;

4. Количество белка, жира, углеводов, полученных при фактическом объеме на начало кормления (11-е сутки жизни) и на фактическом объеме после окончания кормления смесью «Alfare» (20-е сутки жизни).

Определение гематологических показателей периферической крови новорожденных детей с подсчетом лейкоцитарной формулы проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Pentra -60, АВХ (Франция).

Биохимическое исследование показателей крови проводили турбидиметрическим методом на аппарате «Hitachi-911», производства Германия-Япония.

Результаты исследования обработаны с использованием программного обеспечения Windows, Excel, методом вариационной статистики с расчетом средней, стандартного отклонения и коэффициента Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Проведено клиническое исследование и статистический анализ полученных данных у 21 младенца, получавших полуэлементную гипоаллергенную смесь «Alfare» и находившихся в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных. Гестационный возраст обследованных детей составил $32,38 \pm 0,47$ недель беременности, средняя масса тела при рождении была $1794,76 \pm 150,25$ г, длина тела – $41,90 \pm 0,65$ см, окружность головы – $29,93 \pm 0,47$ см, окружность груди – $28,10 \pm 0,54$ см.

Состояние детей на начало обследования было тяжелым. С целью выявления возможных осложнений и побочных эффектов при кормлении полуэлементной гипоаллергенной смесью «Alfare» детей ежедневно проводили оценку состояния кожных покровов и слизистых, неврологического статуса и характеристик стула. При проведении динамического наблюдения в период использования смеси не установлено появления сыпи на кожных покровах, патологии со стороны слизистых оболочек, патологических примесей в стуле. Оценка неврологического

статуса в динамике наблюдения не выявила ухудшения неврологической симптоматики.

Клиническую эффективность полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare» при вскармливании недоношенных детей оценивали по динамике прибавки массы тела в граммах каждые сутки в 6⁰⁰ часов с 11-х по 20-е сутки жизни ребенка (таблица 1).

Таблица 1 - Динамика прибавки массы тела, расчет долженствующего и фактического объема питания, количество белка в фактическом объеме питания, ежедневная прибавка веса на 1 г белка у недоношенных детей, находящихся на вскармливании полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare»

Сутки жизни	Прибавка массы тела в сутки (г)	Фактический объем (мл)	Долженствующий объем (мл)	Количество белка в фактическом объеме (г)	Ежедневная прибавка веса на 1 г белка (г)	Частота стула
1	2	3	4	5	6	7
11	21,86±5,18	320,00±20,55	284,86±24,99	6,72±0,43	3,14±0,65	1,67±0,21
12	28,44±5,61	325,00±22,50	294,67±21,71	6,83±0,47	4,23±0,81	1,75±0,16
13	32,56±6,29	336,50±23,60	312,67±22,87	7,07±0,50	5,01±1,04	1,56±0,26
14	33,31±8,63	378,00±21,45	352,69±19,40	7,94±0,45	4,13±1,06	2,15±0,26
15	28,50±6,15	361,54±16,32	345,67±20,06	7,59±0,34	3,49±0,80	2,13±0,18
16	34,21±5,54	373,08±19,94	338,00±16,63	7,93±0,44	3,91±0,79	2,27±0,26
17	35,19±6,08	364,62±21,01	341,93±16,15	7,66±0,44	4,04±0,82	1,87±0,21
18	31,40±4,74	377,31±21,22	344,86±17,61	7,92±0,45	3,56±0,53	1,87±0,20
19	35,00±7,13	399,55±15,82	337,67±17,42	8,39±0,35	4,04±0,76	2,33±0,23
20	38,08±6,09	396,36±22,67	344,17±17,24	8,32±0,48	4,88±1,02	2,18±0,24

Средние показатели массы тела на 11-ые сутки жизни до начала кормления гипоаллергенной смесью составили 1904,43±182,90 г, а после использования смеси «Alfare» на 20-ые сутки – 2076,43±124,81 г. (рисунок 1)

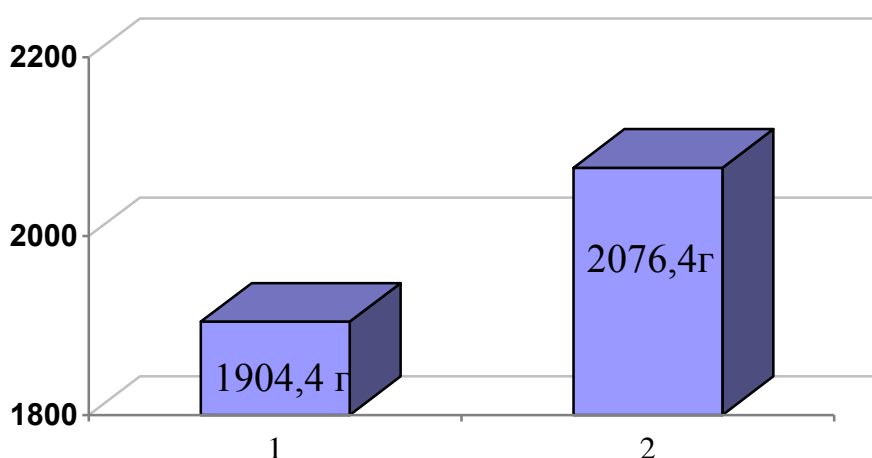


Рисунок 1 - Масса тела (г) у недоношенных детей на 11-е сутки жизни (1) и на 20-е сутки (2) при использовании полуэлементной смеси «Alfare»

С целью определения влияния полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare» при вскармливании недоношенных детей на гематологические показатели периферической крови и биохимические показатели крови были проведены исследования у младенцев до начала и после завершения кормления.

При анализе гематологических показателей периферической крови отмечалось достоверное снижение сегментоядерных нейтрофилов, которое было обусловлено проводимой антибактериальной терапией.

Таблица 2– Гематологические показатели периферической крови у младенцев, находящихся на вскармливании полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare» ($M \pm m$)

Показатели	До начала кормления смесью «Alfare»	После завершения кормления смесью «Alfare»
1	2	3
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,49±0,210,14	4,16±0,20
Гемоглобин (г/л)	154,52±7,63	141,58±6,27
Гематокрит (%)	42,38±2,01	39,41±1,89
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	13,43±0,83	11,69±0,81
Эозинофилы (%)	4,19±0,89	7,56±1,55
(абс)	0,57±0,12	0,94±0,21
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,38±0,54	2,84±0,53
(абс)	0,43±0,07	0,32±0,05
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	30,81±2,99	23,26±2,08
(абс)	4,42±0,59 P2-3<0,05	2,78±0,34
Лимфоциты (%)	54,67±3,04	58,74±2,45
(абс)	7,14±0,54	6,75±0,46
Моноциты (%)	6,43±0,93	7,7971,029
(абс)	0,82±0,13	0,94±0,15
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	381,65±29,16	459,50±25,78

При определении биохимических показателей крови не отмечалось достоверного снижения уровня общего билирубина, что связано с эффективностью проводимой комплексной терапии неонатальной желтухи (таблица 3). Не отмечалось достоверного снижения содержания глюкозы и альфа-амилазы в сыворотке крови обследованных детей к 20-ым суткам жизни. Содержание аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST) практически не отличалось до начала кормления гипоаллергенной смесью «Alfare» и после завершения.

Таблица 3 - Биохимические показатели крови у обследованных у детей, находящихся на вскармливании полуэлементной гипоаллергенной смесью «Alfare» (M±m)

Показатели	До начала кормления смесью «Alfare»	После завершения кормления смесью «Alfare»
1	2	3
Общий белок (г/л)	51,87±1,25	51,11±1,42
Общий билирубин (мкмоль/л)	129,30±15,62	101,03±15,73
Мочевина (U/L)	1,95±0,27	3,31±0,65
AST (U/L)	37,29±3,21	34,85±1,94
ALT (U/L)	10,83±1,30	13,58±1,76
Глюкоза (ммоль/л)	4,64±0,40	3,97±0,61
Альфа – амилаза (U/L)	3,18±0,81	2,76±0,40

В общем анализе мочи у младенцев до начала кормления полуэлементной гипоаллергенной смесью «Alfare» отмечался белок 0,13±0,10г/л, после завершения кормления данной смесью белок в моче отсутствовал. Удельный вес мочи, количество плоского эпителия и лейкоцитов до начала и после завершения кормления смесью «Alfare» практически не изменялось (удельный вес мочи до кормления смесью был 1005,94±0,59, количество плоского эпителия 2,74±0,23 в п/з, лейкоцитов – 2,56±0,15 в п/з, после завершения кормления данной смесью – удельный вес мочи составил 1005,74±0,27, лейкоцитов – 2,26±0,19 в п/з, лейкоцитов – 2,56±0,22 в п/з).

С целью изучения пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта всем обследованным детям проводилось микроскопическое исследование кала до начала и после завершения кормления полуэлементной гипоаллергенной смесью «Alfare». Микроскопическое исследование кала включало определение нейтрального жира, жирных кислот, мыла, слизи, зерен крахмала, переваренной и непереваренной клетчатки, лейкоцитов, эритроцитов (таблица 4). При химическом исследовании определялось рН среды. До начала кормления смесью «Alfare» рН среды было 6,05±0,07, после завершения кормления смесью – 5,88±0,07. Количество лейкоцитов до начала кормления смесью «Alfare» было 3,71±0,37 в п/з, после завершения кормления смесью – 5,23±1,03 в п/з. Оценка показателей копрограммы проводилась качественным методом и выражалась в условных плюсовых единицах. Переваривание и усвоение отдельных составляющих копрограммы при

наличии одного плюса (25%) оценивалось как нормальное, при наличии двух плюсов (50%) как частичное, при наличии трех плюсов (75%) как выраженное, а четырех плюсов (100%) как полное непереваривание компонентов продукта питания.

Выраженное и полное непереваривание нейтрального жира (+++ и более) отмечалось до начала кормления смесью «Alfare» в 5,88% случаев, после завершения кормления не обнаруживалось. Частичное непереваривание жирных кислот (++) до начала кормления смесью «Alfare» и после завершения кормления в микроскопическом исследовании кала практически не изменялось (76,47% против 76,92% случаев). Мыла до начала кормления смесью «Alfare» в количестве +++ регистрировались в 58,82% случаев, после завершения кормления – в 76,92% случаев. Слизь (+) до начала кормления смесью «Alfare» обнаруживалась в 17,65% случаев, после завершения кормления - в 15,38% случаев. Единичные зерна крахмала до начала кормления смесью «Alfare» определялись в 17,65% случаев, после завершения кормления смесью – в 15,38% случаев.

Таблица 4 - Микроскопическое исследование кала у обследованных детей, находившихся на вскармливании полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare»

Показатели	До начало кормления смесью «Alfare»						После завершения кормления смесью «Alfare»					
	+		++		+++		+		++		+++	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Нейтральный жир	2	11,76 ±7,8 1	15	88,24 ±7,8 1	1	5,88 ±5,7 1	2	15,38 ±10, 0	11	84,62 ±10, 0	-	-
Жирные кислоты	3	17,65 ±9,2 5	13	76,47 ±10, 2	-	-	3	23,08 ±11, 6	10	76,92 ±11, 6	-	-
Мыла	-	-	7	41,18 ±11, 9	10	58,82 ±11, 9	-	-	3	23,08 ±11, 6	10	76,92 ±11, 6
Крахмал	3	17,65 ±9,2 5	-	-	-	-	2	15,38 ±10, 0	-	-	-	-
Слизь	3	17,65 ±9,2 5	1	5,88 ±5,7 1	-	-	2	15,38 ±10, 0	1	7,69 ±7,3 9	2	15,38 ±10, 0

Расчет физиологической потребности и фактически полученного количества белка, жира, углеводов с адаптированной смесью «Alfare» проводился:

- на долженствующую массу (из расчета белки - 3,0 г/кг, жиры - 6,5 г/кг, углеводы - 13,0 г/кг);

-на фактический объем на начало кормления (11-ые сутки жизни);

-на фактический объем после завершения кормления (20-ые сутки жизни).

Потребность по белкам, жирам и углеводам физиологическая и фактическая при кормлении смесью представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Количество белка, жира, углеводов, содержащихся в полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare» при вскармливании недоношенных детей

Показатели	Белок (г)	Жир (г)	Углеводы (г)
1	2	3	4
Потребность на должествующую массу (физиологическая)	5,38±0,30	11,66±0,66	23,33±1,31
Содержание на фактический объем на начало кормления смесью «Alfare» (11-ые сут)	7,95±0,47	13,48±0,79	28,97±1,70
Содержание на фактический объем после завершения кормления смесью «Alfare» (20-ые сут)	5,61±0,34	12,15±0,73	24,29±1,47

Установлено, что на 11-ые сутки жизни в фактически получаемом объеме содержание основных макронутриентов (белка, жира, углеводов) было незначительно выше физиологической потребности. К окончанию изучаемого периода кормления продуктом «Alfare» (на 20-ые сутки жизни) новорожденные фактически получали белки, жиры и углеводы в количествах, соответствующих физиологической потребности.

Заключение

Таким образом, при использовании полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare» для вскармливания недоношенных детей отмечалась общая прибавка массы тела за 10 дней 324,20±40,05 г, что превышало значения средней месячной прибавки массы для недоношенных детей данной категории.

Средняя суточная прибавка массы тела младенцев на 11-ые сутки жизни составила 21,86±5,18 г, на 20-ые сутки – 38,08±6,09 г, что превышало средние нормативные показатели увеличения массы тела для недоношенных новорожденных.

При употреблении полуэлементной гипоаллергенной смеси «Alfare» для вскармливания недоношенных детей частота стула, состояние кожных покровов и слизистых оболочек не изменялись.

После завершения кормления смесью «Alfare» у недоношенных детей не отмечалось достоверного увеличения относительного и абсолютного количества эозинофилов в крови, что свидетельствовало об отсутствии аллергизации организма.

При исследовании копрограммы у недоношенных после завершения кормления полуэлементной гипоаллергенной смесью «Alfare» достоверных ухудшений показателей не отмечалось.

На 11-ые сутки жизни при вскармливании недоношенных детей полуэлементной гипоаллергенной смесью «Alfare» содержание основных макронутриентов (белка, жира, углеводов) в фактическом объеме было незначительно выше физиологической потребности, а к 20-ым суткам жизни соответствовало ей.

Список использованных источников

1. Ревякина В.А. Влияние питания на развитие аллергической патологии у детей из группы высокого риска развития аллергических заболеваний // Вопросы современной педиатрии.- 2005.- т.4.- №2.
2. Жерносек В.Ф. Пищевая аллергия у детей первого года жизни / В.Ф. Жерносек., Е.П.Дюбкова // Учебно-методическое пособие. Минск.- 2006.- С. 3-40.
3. Нетребенко О.К. Новые клинические исследования гипоаллергенной смеси у детей. //Nestle News.- 2006.-№22.
4. Нетребено О.К. Соя и соевые продукты в питании детей и взрослых //Детский доктор.- 2001.-т.2.
5. Мачулина Л.Н. Принципы рационального вскармливания недоношенных детей / Л.Н Мачулина, Н.В. Галькевич // Учебно-методическое пособие. Минск.- 2005.- С. 3-10.

Пальцева А.И. *, Александрович А.С.**, Трохимик О.В.***,
Пономаренко С.М.** , Русина А.В.** , Усков С.И.**

СОСТОЯНИЕ МОЗГОВОГО КРОВотоКА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС

**Учреждение образования «Гродненский государственный
медицинский университет», **учреждение здравоохранения
«Гродненский областной клинический перинатальный центр»,
*** управление здравоохранения Гродненского областного
исполнительного комитета, г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение

Перинатальное гипоксическое поражение головного мозга – проблема, долгое время остающаяся в центре внимания исследователей, как в нашей стране, так и за рубежом. Это связано с относительно высокой распространенностью заболевания и серьезностью его последствий. Гипоксически-ишемические повреждения в перинатальном периоде являются основной причиной, приводящей в дальнейшем к неврологическим осложнениям [2].

В настоящее время установлена тесная связь гипоксии с развитием энцефалопатии, гидроцефалии, эпилепсии, нарушений мозгового кровообращения у детей старшего возраста [5].

Важный вклад в патогенез заболевания вносят и изменения церебральной гемодинамики. Так, увеличение кровенаполнения бассейнов мозговых сосудов приводит к развитию внутричерепной гипертензии. Гиперперфузия сосудистых сплетений, в свою очередь, ведет к повышению образования спинномозговой жидкости. В тоже время данные о мозговом кровотоке у новорожденных перенесших гипоксию, достаточно противоречивы [2, 3, 4].

Цель исследования: изучение состояния мозговых структур желудочковой системы головного мозга и показателей мозговой гемодинамики с помощью нейросонографии и доплерографии у новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы.

Материалы и методы исследования

С января 2008 года по декабрь 2008 года было обследовано 54 новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы (основная группа): 49 новорожденных, родившихся от матерей с фето-плацентарной недостаточностью, перенесших хроническую внутриматочную гипоксию; 5 новорожденных с кефалогематомами. Контрольную группу составили 15 здоровых новорожденных.

Все дети на момент обследования были в удовлетворительном состоянии и имели нормальное физическое развитие: средняя масса тела $3450 \pm 32,0$ грамма, длина тела $52 \pm 2,0$ см, окружность головы $35,4 \pm 0,6$ см.

Специальное обследование проводилось на 4-5 день жизни в одно и тоже время – через 1 час после кормления в состоянии покоя, которое включало в себя:

1. Нейросонографическое исследование:

- передней черепной ямки;
- средней черепной ямки в области Сильвиевых борозд;
- средней черепной ямки в области сосудистых треугольников.

2. Допплерография сосудов головного мозга:

- передней мозговой артерии;
- средней мозговой артерии слева/справа;
- вены Галена.

При анализе доплеровской кривой оценивались:

- максимальная систолическая скорость кровотока;
- конечная диастолическая скорость кровотока;
- систоло-диастолическое соотношение;
- индекс резистентности;
- пульсационный индекс.

Расчет доплерографических индексов и линейных скоростей кровотока проводился по общепринятым формулам с помощью программного обеспечения установленного в ультразвуковом сканере.

Результаты и обсуждение

При стандартном нейросонографическом исследовании, патологических изменений со стороны мозговых структур и ликворных путей у пациентов обеих групп не выявлено.

Допплерометрическое исследование абсолютных показателей скоростей кровотока в сосудах головного мозга у основной и контрольной групп показало отсутствие их статистически достоверного различия.

Систолическая скорость кровотока в передней мозговой артерии имела показатели от 56,2 см/сек до 9,3 см/сек в основной группе и от 29,6 см/сек до 10,7 см/сек в контрольной группе. Диастолическая скорость кровотока в передней мозговой артерии имела показатели от 22,1 см/сек до 2,8 см/сек в основной группе и от 13,0 см/сек до 4,1 см/сек в контрольной группе.

Систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии имела показатели от 31,2 см/сек до 8,2 см/сек в основной группе и от 32,8 см/сек до 11,8 см/сек в контрольной группе. Диастолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии имела показатели от 10,7 см/сек до 2,0 см/сек в основной группе и от 8,4 см/сек до 3,5 см/сек в контрольной группе.

Индекс резистентности и пульсационный индекс отличались большей стабильностью и достоверностью. В основной группе вышеперечисленные индексы были выше по сравнению с группой сравнения. Так в передней мозговой артерии их значение было 0,97 и 1,13 в основной группе, 0,63 и 1,03 в группе сравнения ($p=0,03$). В средней мозговой артерии – 0,73 и 1,24 в основной группе, 0,65 и 1,1 в группе сравнения ($p=0,05$).

При повторном исследовании мозгового кровотока у новорожденных с кефалогематомами на 10 сутки после рождения была отмечена нормализация значений индекса резистентности и пульсационного индекса (0,65 и 1,09 в передней мозговой артерии и 0,64 и 1,13 в средней мозговой артерии соответственно), что свидетельствует о возможном транзиторном характере нарушений. Однако малое количество наблюдений пациентов с кефалогематомами не позволяет утверждать о закономерности выявленных процессов.

Сопоставление данных доплерометрии сосудов и клинического состояния новорожденных показало, что нарушения гемодинамики сочетались с клиническими отклонениями в неврологическом статусе пациентов.

Заключение

1. Церебральная гемодинамика у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы характеризуется снижением мозгового кровотока, обусловленным повышенной резистентностью церебральных артерий, что свидетельствует о вазоспазме в бассейне передних и средних мозговых артерий.

2. Для объективной оценки состояния ЦНС новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы совместно со стандартной нейросонографией необходимо использовать доплерометрическое исследование мозговой гемодинамики.

3. При обследовании новорожденных с перинатальным поражением головного мозга мы рекомендуем пользоваться не абсолютными значениями скоростей артериального кровотока ввиду их значительной вариабельности и зависимости от большого количества внешних факторов, а индексом резистентности и пульсационным индексом, как статистически более значимыми.

Список используемых источников

1. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – М.: Триада – Х., 2000. – 640 с.
2. Дворяковский, И.В. Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии: Дифференциально-диагностические критерии / И.В. Дворяковский. - М.: Аир-Арт, 2000. – 216 с.
3. Зубарева, Е.А. Нейросонография у детей раннего возраста / Е.А. Зубарева, Е.А. Улезко. - Минск: Парадокс, 2004. – 175 с.
4. Лобанова, Л.В. Гипоксические поражения головного мозга у доношенных новорожденных – причины, патогенез, клинично-ультразвуковая диагностика, прогноз и тактика ведения детей в раннем возрасте: Автореферат диссертации ... д-ра мед наук: 14.00.13 / Л.В. Лобанова. - Иван. НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова, Иван. гос. мед. акад; Иваново: 2000. – 45 с.
5. Улезко, Е.А. Морфологическая диагностика родовой черепной травмы и гипоксических состояний головного мозга у новорожденных: сборник / Е.А. Улезко, М.К. Недзьведь // Патоморфология опухолей и инфекционных заболеваний человека: Материалы IV Респ. науч. конф. патологоанатомов Беларуси. – Минск, 2000. - С. 125 – 126.

Бобович А.А., Лашина Н.Б.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКУЮ ГИПОКСИЮ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

В последние годы большой интерес вызывает состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденных после перенесенной ими хронической внутриутробной, интранатальной или сочетанной (перинатальной) гипоксии [1].

Гипоксическое поражение сердечно-сосудистой системы встречается у 40-70% новорожденных детей [2, 3,]. При этом нарушена вегетативная регуляция сердца и сосудов, в том числе коронарных. Возникающие изменения в энергетическом обмене миокарда приводят к быстрому снижению его сократительной функции. Этому способствуют такие анатомо-физиологические особенности новорожденного, как рассеянный тип коронарных артерий с большим количеством анастомозов между правой и левой венечными артериями, их малый диаметр, а также преобладание влияния симпатической нервной системы, тонус которой поддерживается предшествующим гипоксическим состоянием плода [4, 5,].

Не вызывает сомнения тот факт, что истоки многих хронических, инвалидизирующих или фатальных патологических состояний у взрослых, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы, берут начало в пери- и неонатальном периоде, а некоторые болезни неонатального, грудного и старшего возраста представляют собой пролонгированную патологию эмбриона и плода [1, 3].

Ранняя диагностика и своевременная коррекция выявленных патологических изменений со стороны сердца новорожденных может стать важнейшим фактором в снижении частоты и тяжести кардиоваскулярной патологии у детей более старшего возраста и взрослых.

Цель: Выявить влияние хронической гипоксии на состояние сердечно-сосудистой системы у детей первого месяца жизни с перинатальной патологией.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» (г. Минск). Проведено динамическое комплексное клинко-электрофизиологическое исследование сердечно-сосудистой системы у 50 детей в возрасте до 1 месяца, перенесших перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза тяжелой степени.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Toshiba Aplio XG в режимах M-mode, 2D. Допплероэхокардиография у детей проводилась с исследованием цветного картирования. Холтеровское мониторирование у детей мы проводили в течение 24 часов при помощи системы суточного мониторирования ЭКГ «КР – 01».

Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Проведено динамическое клинико-инструментальное обследование 50 детей в возрасте от 3 дней до 1 месяца, находящихся в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Все 50 детей перенесли хроническую внутриутробную гипоксию. Патологическое течение беременности отмечалось у всех матерей.

Наиболее часто встречались длительно текущие гестозы (46), угроза прерывания беременности или преждевременных родов (12), анемия во время беременности (10), обострение хронического пиелонефрита (13), внутриутробная гипоксия плода (26). Патологическое течение родов наблюдалось у 22 женщин. Чаще встречались слабость родовой деятельности и родостимуляция (12), тугое многократное обвитие пуповины вокруг шеи плода (11), оперативные роды путем кесарева сечения по экстренным показаниям (7).

Общее состояние расценивалось как тяжелое у 48 детей, средней тяжести у 2 детей. Тяжесть общего состояния при рождении была обусловлена гипоксически-травматическим поражением ЦНС в виде нарушения мозгового кровообращения I-II степени тяжести (6), синдрома угнетения ЦНС (18), синдрома гипервозбудимости (36), судорожного синдрома (4).

Помимо общего клинического осмотра, использовались базовые методы обследования, включающие электрокардиографию, рентгенографию органов грудной полости, доплер-эхокардиографию, холтеровское мониторирование (у детей мы проводили в течение 24 часов).

Анализ клинико-инструментальных данных нам позволил выделить ряд функциональных и метаболических изменений у детей со стороны сердечно-сосудистой системы, которые приводили к нарушению адаптации последней вплоть до развития признаков недостаточности кровообращения. Это дало основание объединить вышеуказанные изменения в постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Нами выделено 4 клинико-патогенетических варианта постгипоксических кардиопатий (СД ССС):

- 1) неонатальная легочная гипертензия и персистирование фетальных коммуникаций;
- 2) транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей и с нормальной или повышенной сократительной способностью сердечной мышцы;
- 3) транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей и со сниженной сократительной способностью миокарда одного или обоих желудочков и недостаточностью антриовентрикулярных клапанов;
- 4) нарушения ритма и проводимости.

Клинические проявления данного синдрома у наших детей были крайне неспецифичны и встречались при большом количестве заболеваний, характерных для этого возрастного периода. Основными клиническими признаками являлись бледность кожных покровов, которая была у всех детей, акроцианоз (46) и локальный цианоз (32), диффузное цианотическое

окрашивание кожных покровов (24), тахипноэ (32), приглушение и глухость сердечных тонов (32), акцент II тона над легочной артерией (12), систолический шум недостаточности атриовентрикулярных клапанов и персистирующих фетальных коммуникаций (17), перкуторное расширение границ относительной сердечной тупости (36), дизритмии (21).

Неонатальная легочная гипертензия и персистирование фетальных коммуникаций отмечалась у 32% исследуемых детей. У этих детей мы выделили два варианта этой патологии – с левоправым шунтированием (22) через ОАП и праволевым (10). Прекапиллярная форма легочной гипертензии с праволевым шунтированием клинически проявляется диффузным цианозом с рождения (10). Цианоз усиливался при крике, оксигенотерапия была неэффективна. Границы относительной сердечной тупости были расширены у всех детей, тоны сердца громкие. На ЭКГ признаки перегрузки правого предсердия регистрировались у 28% детей, нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса у 36% детей. При R-логическом исследовании выявлялось обеднение легочного рисунка, зачастую рентгенологическая картина без особенностей («удивительная норма»). При капиллярной форме легочной гипертензии с левоправым шунтированием выявлялось резкое нарушение дыхательной функции вплоть до отека легких [3]. На ЭКГ признаки перегрузки обоих предсердий и левого желудочка (16). Выявлялись нарушения ритма в виде суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии (18), трепетания предсердий (12), экстрасистолии (8). Нарушения ритма возникали в связи с одновременным левоправым сбросом через ООС.

Транзиторная дисфункция миокарда у новорожденных с нормальной или повышенной сократительной способностью определялась у 16% детей. Клинически проявлялась бледностью кожных покровов (18), иногда возникал пероральный цианоз (11). Тоны сердца были приглушены (16). Мы выслушивали систолический шум на верхушке и в V точке (28). На ЭКГ – депрессия ST в I, II, V₅₋₆ (12), отрицательные T в V₅₋₆ (18). При эхокардиографии расширение полостей отмечалось у 12 детей с хорошей сократительной способностью миокарда.

Транзиторная дисфункция миокарда с дилатацией полостей и сниженной сократительной способностью отмечалась у 12% детей. По мере усугубления тяжести состояния наблюдалось снижение сократительной способности. Этот вариант возникал в условиях длительного антенатального гипоксического воздействия.

Нарушение ритма и проводимости сердца отмечалось у 38% детей. На первом месте была синусовая тахикардия (30). Второе по частоте место занимает суправентрикулярная экстрасистолия (26). В наших наблюдениях наиболее часто встречались одиночные экстрасистолы. Гетеротопные тяжелые нарушения ритма, такие как суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, встречалась редко (4).

С помощью холтеровского мониторирования ЭКГ нами установлено, что у 44% детей с клинически здоровым сердцем в течение суток выявлялись аритмии в виде желудочковых экстрасистолий, преходящего

атриовентрикулярного блока и предсердных экстрасистолий. Одной из значимых причин возникновения нарушений ритма у новорожденных явились перинатальные гипоксические повреждения центральной нервной системы. У 51% детей в первые две недели жизни были зарегистрированы нарушения ритма сердца в виде дисфункции синусового узла, проявляющейся эпизодами внезапного урежения сердечного ритма (30%), суправентрикулярными аритмиями (14%) и желудочковыми нарушениями ритма в виде экстрасистолий, желудочковых аритмий (56%). У детей с тяжелым повреждением ЦНС чаще обнаруживаются желудочковые нарушения ритма.

В таблице 1 представлены данные холтеровского мониторинга. У новорожденных выявлена значительная вариабельность ритма в дневное и ночное время. В ней отражены данные суточного ритма сердца у новорожденных.

Таблица - 1– Данные суточного ритма сердца у новорожденных (n=50)

Показатели ЭКГ	Значение
Q-T среднее (сек)	262,0 ±12,0
Q-T максимальное (сек)	353,1± 24,3
Q-T (сек)	395,8 ± 8,7
ЧСС среднее (уд/мин)	142 ± 4,2
ЧСС максимальное (уд/мин)	245
ЧСС минимальное (уд/мин)	98
Максимальные паузы режима (сек)	972,2 ± 62,3
Разница м/у ЧСС макс и ЧСС мин днем (уд/мин)	139 ± 12,2
Разница м/у ЧСС макс и ЧСС мин ночью (уд/мин)	109,3± 6,2
ЧСС в период ночного сна (уд/мин)	135,1 ±14,1
Циркадный индекс (соотношение ЧСС бодрствование/ЧСС сна)	1,12 ± 0,03

Снижение циркадного индекса (ЦИ) менее 1,0 отмечалось у 8 детей и было характерно для органической патологии. Повышение циркадного индекса (ЦИ) отмечалось у 42 детей и было связано с усилением вагусных влияний на сердце.

Заключение

1) У детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию, выявляется дезадаптация сердечно-сосудистой системы, характеризующаяся рядом функциональных, метаболических изменений, проявляющихся 4

клинико-патогенетическими вариантами. Нарушения носят транзиторный, доброкачественный характер, однако могут иметь остаточные явления в виде минимальных признаков недостаточности антривентрикулярных клапанов и снижения сократительной способности миокарда.

2) Существование вегетативной дисфункции в дальнейшем приводит к формированию стойких вегето-висцеральных нарушений, что диктует необходимость наблюдения пациентов в группе риска по развитию синдрома вегетативных дисфункций, функциональных кардиопатий и миокардиодистрофий.

3) Снижение циркадного индекса ($1,12 \pm 0,03$) характерно для органической патологии сердца (врожденные пороки сердца). Повышение циркадного индекса связано с повышением чувствительности миокарда к катехоламинам, наблюдается при нарушении ритма, почти всегда проявляется с усилением вагусных влияний на сердце.

Список использованных источников

1. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В.А. Таболин, Н.П. Котлукова, Л.В. Симонова [и др.] // Педиатрия.- 2000.- №5.- С. 13-18.

2. Белозерова Ю.М. Актуальные вопросы кардиологии детского возраста / Ю.М. Белозерова, Л.И. Лукиной, Н.П. Котлуковой - Москва, 1997. – 120 с.

3. Вельтищев Ю.Е. // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. - № 1. – С.5-11.

4. Кожарская Л.Г. Сердечно-сосудистая система у новорожденных: учеб. - метод. пособие / Л.Г. Кожарская, Г.Л. Качан. - Минск. БелМАПО, 2006 - 47 с.

5. Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка. – Н. Новгород, 2001.

М.Г. Девялтовская, М.К. Гущинская, А.В. Платонов, А.Ф.Тимершина

ОПЫТ СТАБИЛОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ 1-ОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями, г. Минск, Республика Беларусь

Введение

В настоящее время актуальной задачей работы педиатров, детских неврологов, реабилитологов является разработка и внедрение в практику работы новых технологий, основанных на дальнейшем исследовании и использовании естественных возможностей детского организма [1, 3].

Пластичность мозга (Шанько Г.Г., 2009), изучению которой последние десятилетия уделяется все больше и больше внимания, обеспечивает высокую эффективность применения методов с использованием феномена биологической обратной связи [2].

Цель: Исследовать характеристики двигательных функций у детей с психоневрологической патологией и разработать новые подходы к их реабилитации.

Материалы и методы исследования

Стабилографические исследования проведены у 60 детей в возрасте от 7 до 12 лет на базе Минского городского центра медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями. 30 детей составили основную группу, 30 - контрольную. Все 60 детей получали стандартную медикаментозную терапию: ноотропные, сосудистые, общеукрепляющие препараты, витамины и их аналоги. Дети основной группы проходили стабилметрические тренировки на стабилоанализаторе компьютерном с биологической обратной связью «Стабилан-01».

Диагнозы детей контрольной группы представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Диагнозы детей с двигательными нарушениями (контрольная группа)

Диагноз	Количество детей	Процент (%)
Детский церебральный паралич	5	16,7
Врожденная миопатия	1	3,3
Миодистрофия Дюшена	1	3,3
Нижний спастический парез	6	20
Спастический тетрапарез	2	6,7
Контрактура левого голеностопного сустава после хирургического лечения остеомиелита	1	3,3
Атонический синдром вследствие раннего органического поражения ЦНС	1	3,3
Врожденный экстрапирамидный синдром	2	6,7
Легкие координаторные нарушения вследствие раннего органического поражения ЦНС	1	3,3
Невральная амиотрофия	1	3,3
Парез кисти	1	3,3
Парез ноги	3	10
Спастический гемипарез	3	10

координаторными нарушениями		
Парез стопы	1	3,3
Артрогрипоз с контрактурами	1	3,3

Диагнозы детей основной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Диагнозы детей с двигательными нарушениями (основная группа)

Диагноз	Количество детей	Процент (%)
Детский церебральный паралич	7	23,3
Парез руки	2	6,7
Врожденная нейропатия, парез стопы	1	3,3
Нижний спастический парапарез	7	23,3
Спастический тетрапарез	2	6,7
Атонический синдром вследствие раннего органического поражения ЦНС	2	6,7
Легкие координаторные нарушения вследствие раннего органического поражения ЦНС	2	6,7
Невральная амиотрофия	2	6,7
Парез кисти	1	3,3
Спастический гемипарез с координаторными нарушениями	3	10
Гипотонический синдром	1	3,3

Результаты и обсуждение

Объектом стабиллографического исследования является функция равновесия. Функция равновесия – процесс поддержания человеком вертикальной позы, на которую влияет функционирование многих систем организма: опорно-двигательной, проприоцептивной, вестибулярной, зрительной [5]. Стабиллографическая проба применяется для оценки выраженности нарушений функции равновесия пациента в привычной для него вертикальной позе. Происходит запись сигнала стоящего на стабиллоплатформе ребенка. Для видестимуляций используются цветные круги; мишень; движущиеся полосы [4].

С целью диагностики и контроля динамики функции равновесия применяется тест Ромберга, состоящий из двух проб – с открытыми и закрытыми глазами. В фоновой пробе используется визуальная стимуляция в виде чередующихся кругов разного цвета. Обследуемому ребенку необходимо сосчитать количество белых кругов. В пробе с закрытыми глазами используется звуковая стимуляция в виде тональных сигналов, количество которых необходимо сосчитать обследуемому ребенку [4].

Анализ результатов теста Ромберга заключается в сравнении показателей проб с открытыми и закрытыми глазами. В норме значение этого показателя должно быть в диапазоне 100-250. Для количественного определения степени использования пациентом зрения для контроля баланса в основной стойке рассчитывался коэффициент Ромберга.

Проведен анализ показателей коэффициента Ромберга у детей контрольной группы. Выявлено, что до начала курса стандартной терапии у 10 (33,3%) детей коэффициент Ромберга был в норме. У 13 (43,3%) детей коэффициент Ромберга был ниже 100, что говорит об отрицательном влиянии зрения на процесс поддержания вертикальной позы, зрение ухудшает функцию равновесия. У 7 (23,3%) детей коэффициент Ромберга был выше 250: дети имели вестибулярные или проприоцептивные нарушения и осуществляли функцию равновесия в основном за счет зрения. После проведения одного стандартного курса терапии значение коэффициента Ромберга стало нормальным у 14 детей, что составило 46,7% от общего количества детей контрольной группы. В тоже время число пациентов с коэффициентом Ромберга ниже нормы равнялось 15 (50,0%), выше нормы – 1 (3,3%). В целом, после проведения одного стандартного курса терапии количество детей контрольной группы, имеющих нормальный показатель коэффициента Ромберга, увеличилось на 13,4%.

Исследованы показатели коэффициента Ромберга у 30 детей основной группы. До начала проведения 3-компонентного стабилграфического тренинга в сочетании с курсом стандартной терапии коэффициент Ромберга был в норме у 11 (36,7%) детей основной группы. У 10 (33,3%) детей основной группы коэффициент Ромберга был ниже 100, что говорит об отрицательном влиянии зрения на процесс поддержания вертикальной позы. У 9 (30,0%) детей основной группы до начала тренинга коэффициент Ромберга был выше 250: дети имели вестибулярные или проприоцептивные нарушения и осуществляли функцию равновесия в основном за счет зрения. После проведения одного курса 3-компонентного стабилграфического тренинга на «Стабилане-01» в сочетании со стандартным лечением значение коэффициента Ромберга стало нормальным у 17 детей, что составило 56,7% от общего количества детей основной группы. В тоже время число пациентов с коэффициентом Ромберга ниже нормы равнялось 8 (26,7%), выше нормы – 5 (16,5%). В целом, после проведения одного курса 3-компонентного стабилграфического тренинга на «Стабилане-01» в сочетании со стандартным лечением количество детей основной группы, имеющих нормальный показатель коэффициента Ромберга, увеличилось на 20,0%.

Анализ результатов стабилграфических исследований показал, что коэффициент Ромберга был в норме до начала исследования у 33,3% детей контрольной и 36,7% детей основной группы. После проведения одного курса стандартной терапии коэффициент Ромберга стал нормальным у 46,7% пациентов контрольной группы. У детей основной группы, где помимо стандартной терапии проводился стабилграфический тренинг,

нормальные показатели коэффициента Ромберга к окончанию исследования зарегистрированы у 56,7% детей.

Для определения запаса устойчивости исследуемых детей при отклонении вперед, назад, вправо и влево проводился тест на устойчивость.

Стабилографические исследования детей контрольной группы продемонстрировали, что показатель отношения вперед/назад до начала терапии был в норме у 10 (33,3%) детей. У 5 (16,5%) детей показатель был больше 1, т.е. запас отклонений вперед больше чем назад. У 15 (50,0%) детей показатель был меньше 1, т.е. запас отклонений назад больше чем вперед. Показатель отношения вправо/влево при проведении теста на устойчивость до начала терапии был в норме у 6 (20,0%) детей контрольной группы. У 9 (30,0%) детей показатель был больше 1, т.е. запас отклонений вправо больше чем влево. У 15 (50,0%) детей показатель был меньше 1, т.е. запас отклонений влево больше чем вправо. Показатель отношения вправо/влево при проведении теста на устойчивость после терапии стал нормальным у 7 (23,3%) детей контрольной группы. У 11 (36,7%) детей показатель был больше 1, т.е. запас отклонений вправо больше чем влево. У 12 (40,0%) детей показатель был меньше 1, т.е. запас отклонений влево больше чем вправо. Таким образом, контрольная группа детей характеризовалась преобладанием запаса отклонений назад и влево.

Проведен анализ значения теста на устойчивость у 30 детей основной группы, которым проводился 3-компонентный стабилографический тренинг. Показатель отношения вперед/назад при проведении теста на устойчивость у детей основной группы до проведения тренингов был в норме у 12 (40,0%) детей. У 7 (23,3%) детей показатель был больше 1, т.е. запас отклонений вперед больше чем назад. У 11 (36,7%) детей показатель был меньше 1, т.е. запас отклонений назад больше чем вперед. Показатель отношения вперед/назад при проведении теста на устойчивость у детей основной группы после проведения тренингов стал нормальным у 22 (73,3%) детей. У 6 (20,0%) детей показатель был больше 1, т.е. запас отклонений вперед больше чем назад. У 2 (6,7%) детей показатель был меньше 1, т.е. запас отклонений назад больше чем вперед. Показатель отношения вправо/влево при проведении теста на устойчивость у детей основной группы до проведения тренингов был в норме у 5 (16,7%) детей. У 9 (30,0%) детей показатель был больше 1, т.е. запас отклонений вправо больше, чем влево. У 9 (30,0%) детей показатель был меньше 1, т.е. запас отклонений влево больше чем вправо.

Показатель отношения вправо/влево при проведении теста на устойчивость у детей основной группы после проведения тренингов пришел в норму у 12 (40,0%) детей. У 9 (30,0%) детей показатель был больше 1, т.е. запас отклонений вправо больше, чем влево. У 9 (30,0%) детей показатель был меньше 1, т.е. запас отклонений влево больше чем вправо.

Таким образом, показатель отношения вперед/назад теста на устойчивость у детей контрольной группы не изменился, у пациентов основной группы улучшился на 33,3%.

Для исследования динамики усилия стопы обследуемым детям проводился тест изометрического сокращения мышц ног (ИСМН) позволяет исследовать динамику усилия стоп. Обе стопы ребенка устанавливаются на стабиллоплатформе. Запись пробы проводится последовательно в два этапа – «Левая нога», «Правая нога». Динамика усилий показывает, как менялось усилие в процессе записи, а также то, как быстро это происходило. Динамика стопы показывает, какой частью стопы пациент оказывал давление, и было ли смещение (с носка на пятку или с пятки на носок).

Тест изометрического сокращения мышц ног показал, что 25 (83,3%) детей контрольной группы и 26 (86,7%) детей основной группы одной ногой давили преимущественно носком, а другой – пяткой. Это свидетельствует о повышенном тонусе мышц-сгибателей стоп и ограничении объема движений в голеностопном суставе. Оценка динамики усилий стопы выявила, что у 21 (70%) детей контрольной группы и у 24 (80%) детей основной группы общее усилие левой ноги увеличивалось, у 9 (30%) и 6 (20%) соответственно – уменьшалось; у 28 (93,3%) детей контрольной и основной группы общее усилие правой ноги увеличивалось, у 2 (6,7%) – уменьшалось. После проведения тренировок количество детей основной группы, которые начали оказывать давление на опорную поверхность пяткой, увеличилось на 5 (16,7%) пациентов.

Проведена комплексная оценка двигательных функций у детей основной и контрольной групп до начала курса реабилитации и после его окончания. Средняя оценка психоневрологического статуса детей контрольной группы в начале исследования составила $6,3 \pm 2,9$ балла, в конце исследования - $7,9 \pm 2,8$ баллов. Средняя оценка психоневрологического статуса детей основной группы до проведения тренировок составила $6,7 \pm 2,8$ балла, после проведения тренировок - $8,8 \pm 2,3$ балла.

Средняя оценка ортопедического статуса детей контрольной группы в начале исследования составила $3,9 \pm 0,9$ балла, в конце исследования - $4,2 \pm 1,1$ балла. Средняя оценка ортопедического статуса детей основной группы до проведения тренировок составила $4,1 \pm 1,1$ балла, после проведения тренировок - $4,8 \pm 1,0$ балла.

Заключение

Применение стабิโลграфического тренинга в реабилитации детей с двигательными нарушениями повышает эффективность реабилитации, приводит к более выраженному по сравнению со стандартной терапией улучшению функции равновесия, увеличение объема движений в суставах, улучшение показателей ортопедического и психоневрологического статуса.

Список использованных источников

1. Девялтовская М.Г., Юрченко А.А., Применение метода стабилотрии с использованием феномена биологической обратной связи в педиатрической практике // Медицинская панорама. – 2006. - N 8. С. 11-13.
2. Петухов Д.В. Температурный БОС-тренинг // Психологические исследования: Сборник научных трудов / Под редакцией А. Ю. Агафонова, В.В. Шпунтовой. Самара, 2005. – С. 235-241.
3. Руководство по детской неврологии под редакцией В.И. Гузевой. С.-Петербург, «Фолиант», 2004, с. 168.
4. Руководство пользователя «Стабилан-01», ЗАО «ОКБ «РИТМ», Таганрог, 2008. 254 с.
5. Скворцов Д.В. Клинический анализ движений. Стабилотрия: -М.:АОЗТ «Антидор», 2000.- 192 с.

Курец Н.И., Девялтовская М.Г., Богданович И.П., Шарыхина Т.В.

СОДЕРЖАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ ДЕТЕЙ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

*ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», НПООО «Белинтераналит».
г.Минск, Республика Беларусь*

Введение

Патология нервной системы часто сопровождается дефицитом и/или дисбалансом эссенциальных нейроактивных (кальций, магний, фосфор, железо, цинк, медь, марганец, селен, кобальт) и накоплением токсичных (свинец, ртуть, кадмий, хром, никель) химических элементов (Новикова Е.А., 2001). Отклонения в содержании макро- и микроэлементов ухудшают состояние здоровья детей с последствиями перинатального поражения ЦНС и формируют неблагоприятный фон для проведения восстановительного лечения (Скальный А.В., 2001). Без целенаправленной нормализации баланса химических элементов традиционное лечение (дополнительные курсы витаминов, других медикаментов) недостаточно или вообще слабо эффективно, так как нарушения обмена минералов вносят свой вклад и в этиопатогенез заболеваний, и в изменения фармакокинетического и фармакодинамического ответа на лекарственное воздействие (Громова О.А., 2001). Ранняя нормализация элементного баланса может повысить эффект восстановительного лечения, предотвратить прогрессирование болезни и негативные последствия, связанные с хроническим дисбалансом макро- и микроэлементов и улучшить качество жизни у больных детей. В настоящее время состояние элементного баланса у детей с различными последствиями перинатального повреждения ЦНС изучено слабо, особенно у детей от 0 до 3

лет. Имеются лишь отдельные данные, касающиеся в основном небольшого числа элементов (йод, железо, цинк, медь, селен, свинец), как правило, без учета их взаимодействия. Отсутствие исчерпывающих исследований элементного статуса у детей раннего возраста с различными последствиями перинатального поражения ЦНС определяет актуальность изучения элементного звена гомеостаза у данного контингента.

Изучение процессов становления элементного статуса у детей раннего возраста, перенесших перинатальную патологию ЦНС, и взаимосвязей между состоянием нервной системы и особенностями элементного баланса даст возможность разработать более рациональные подходы для проведения адекватной и своевременной восстановительной терапии.

Цель исследования: определить особенности показателей элементного статуса у детей первого года жизни на основании изучения содержания основных эссенциальных (кальций, магний, фосфор, железо, цинк, медь, кобальт, марганец), условно эссенциальных (никель), токсичных (кадмий, свинец, алюминий) и потенциально токсичных (олово) элементов в крови.

Материал и методы исследования

На первом этапе были обследованы 44 ребенка первого года жизни. Основную группу составили 33 ребенка с последствиями перинатального поражения ЦНС. В возрасте 3-4 месяцев было обследовано 22 ребенка, в возрасте 6-8 месяцев - 21 ребенок и 5 человек - в возрасте 12 месяцев. В динамике - в 3-4 и 6-8 месяцев - обследование прошли 10 детей и 5 детей - в 12 месяцев. В контрольную группу вошли 11 здоровых детей, из них 10 детей обследовано в возрасте 3-4 месяцев, 3 ребенка в возрасте 6-8 месяцев (два - повторно) и 1 ребенок - в 12 месяцев (повторно).

Содержание химических элементов в крови определяли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с помощью прибора АЭМС (производства НПООО «Белинтераналит», Беларусь). Методика определения изложена в Инструкции 4.1.10-14-24-2005 «Лаборатории медицинские. Определение содержания химических элементов в биологических материалах атомно-эмиссионным методом» (Сборник инструкций 4.1.10-14-8-2005 - 4.1.10-14-2005 «Определение химических соединений в биологических средах» - Минск, 2006 - С. 137-158).

Сравнение полученных величин проводилось с референтными показателями, установленными ВОЗ (2002 г.) и с данными других литературных источников [1, 2].

По данным анамнеза в основной группе средний возраст матерей (М) и его стандартное отклонение (s) составили $26 \pm 4,5$ лет (размах 20-37 лет). Количество первобеременных женщин составило 52 %, число первородящих - 70 %. У 79 % женщин наблюдалось осложненное течение беременности: у 42 % - инфекционно-воспалительная генитальная патология, у 39 % - угроза прерывания беременности, у 33% - острые респираторные заболевания, у 21% - анемия беременных, у 15 % - хроническая внутриутробная гипоксия

плода, у 12 % - поздний ОПГ-гестоз, у 9 % - хроническая фетоплацентарная недостаточность. В единичных случаях у женщин встречалась прочая патология: рожа, герпес, гестационный пиелонефрит, хроническая никотиновая интоксикация. На протяжении всей беременности 12 женщин из 33 (36 %) получали витаминно-минеральные комплексы для беременных и 6 из 33 (18 %) – в 3 триместре – препараты кальция с витамином Д3. У 64 % женщин отмечалось осложненное течение родов: в 27 % случаев – слабость родовой деятельности, в 12 % - зеленые околоплодные воды, в 9 % - длительный безводный период и гипоксия плода, в 6 % - стремительные и быстрые роды. В единичных случаях в родах встречались: нефропатия, тугое обвитие пуповиной, ножное предлежание, задний вид, отслойка плацента, вакуумэкстракция. У 33 % женщин роды проведены путем операции кесарево сечение. В 12 % (4 случая) роды были преждевременными: в 28, 31, 32 и 36 недель. Средний гестационный возраст составил $38 \pm 3,1$ недель (28-41 неделя). Средняя масса тела детей при рождении была $3160 \pm 597,7$ г (1480-3920 г), средний рост: $51 \pm 3,5$ см (40-56 см). Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни: $5,8 \pm 2,71$ баллов (1-9 баллов). К пятой минуте жизни 7 младенцев (21 %) было переведено на ИВЛ. Оценка по шкале Апгар у остальных составила в среднем $7,7 \pm 1,45$ баллов (3-9). В состоянии асфиксии родилось 15 детей или 46 %, из них – в асфиксии средней тяжести – 7, в асфиксии тяжелой степени – 9 детей. В первые сутки жизни на ИВЛ было переведено еще 5 детей, то есть общее количество младенцев, находившихся на искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности, составило 21 % (12 из 33). К моменту первого обследования (в 3-4 месяца или в 6-8 месяцев) в анамнезе у детей встречалась следующая неврологическая патология: в 21 % случаев - судорожный синдром, в 12 % - церебральная ишемия, задержка психомоторного развития, бульбарные нарушения, в 9 % - синдром общемозговых нарушений, гипертензионный синдром, в 6 % - гидроцефальный синдром, синдром угнетения ЦНС, задержка темпов общего развития, энцефаломалация, ВЖК, синдром двигательных нарушений, в единичных случаях – отек-набухание головного мозга, вторичная порэнцефалия, вентрикуломегалия, синдром церебральной возбудимости, пароксизмальные состояния, задержка моторного развития. Из сопутствующей патологии: 33 % детей перенесли острые респираторные заболевания, 24 % - пневмонию, у 21 % наблюдалось открытое овальное окно, у 18 % - встречалась анемия, у 12 % - кефалогематома, у 9 % - катаральный омфалит, респираторный дистресс-синдром, морфофункциональная незрелость, у 6 % - ДМЖП, преходящая ишемия миокарда, дисплазия тазобедренных суставов, тимомегалия, в единичных случаях – аспирационный синдром, ГБН, инфекция мочевыводящих путей, множественные врожденные пороки развития, ДМПП, варусная установка стоп, плоско-вальгусная стопа, кривошея, крипторхизм, фимоз.

На момент обследования в 3-4 месяца у 14 из 22 детей (64 %) была выявлена задержка моторного развития, у 36 % - задержка психомоторного

развития, у 18 % - судорожный синдром, у 2 детей (9 %) был выставлен диагноз раннего органического поражения ЦНС и у 2 детей наблюдался спастический тетрапарез. В отдельных случаях наблюдались: бульбарные нарушения, спастический тетрапарез, кистозно-атрофические изменения головного мозга, гипертензионно-гидроцефальный синдром, перивентрикулярная лейкомаляция, гипертензионный синдром, гидроцефальный синдром. Из сопутствующей патологии наиболее часто встречалась анемия (у 6 детей из 22 или в 27 %). У трех детей (14 %) было выраженное хроническое нарушение питания: у двух - по типу гипостатуры, у одного – дистрофия с дефицитом массы тела 2 степени. Грудное вскармливание получали 3 ребенка (14 %), смешанное – 3 (14 %), остальные дети получали адаптированные смеси (72 %).

При обследовании в 6-8 месяцев у половины детей (11 из 21 или 52 %) отмечалась задержка моторного развития, у 6 детей (29 %) – задержка психомоторного развития, у 4 (19 %) – судорожный синдром, у 3 (14 %) – спастический тетрапарез, у 2 (10 %) – бульбарные нарушения, синдром вегето-висцеральных дисфункций, раннее органическое поражение ЦНС с атрофическими изменениями, кистозно-атрофические изменения головного мозга. В единичных случаях выявлялись: пароксизмальные состояния, синдром двигательных нарушений, гипертензионный синдром, гидроцефальный синдром, атонически-астатический синдром. Из сопутствующих заболеваний чаще всего встречались атопический дерматит и рахит (14 %). У 7 детей (33 %) было выраженное хроническое нарушение питания: у 6 детей по типу гипостатуры и у 1 - дистрофия с дефицитом массы тела 2 степени. Грудное вскармливание получали 4 ребенка (19 %), смешанное – 2 (10 %), остальные (71 %) – адаптированные смеси.

У детей, обследованных в возрасте 12 месяцев, в 2 случаях наблюдалась задержка моторного развития, у одного ребенка был судорожный синдром в анамнезе и он получал противосудорожные препараты, у 1 – энцефаломиелопатия и у 1 – сохранялись только не грубые структурные изменения головного мозга при УЗИ, нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. У 3 детей сохранялось хроническое нарушение питания: у 2 – по типу гипостатуры и у 1 – дистрофия с дефицитом массы тела 2 степени.

В контрольной группе средний возраст матерей составлял $26 \pm 4,3$ лет (21-36 лет). Почти у половины женщин (6/11) настоящая беременность и роды были первыми. У 8 человек отмечалось осложненное течение беременности: у 5 – угроза прерывания, у 4 – анемия, у 3 – ХВГП, у 2 – кольпит и острые респираторные заболевания, в единичных случаях – поздний гестоз, маловодие, ХФПН, синдром задержки развития плода. Пять человек получали длительно витаминно-минеральные комплексы и 3 – препараты кальция. У пяти женщин отмечалось осложненное течение родов: у 2 – раннее излитие околоплодных вод и зеленые околоплодные воды, у 1 – быстрые роды, у 1 – гестоз. Роды путем кесарева сечения были в 1 случае. Средний гестационный возраст составил $39 \pm 1,1$ недель (37-40 недель).

Средняя масса тела детей при рождении: $3261 \pm 471,0$ г (2450-3800 г); средний рост: $51 \pm 2,6$ см (46-55 см). Оценка по шкале Апгар на 1 минуте: $8,0 \pm 0,63$ баллов (7-9 баллов), на пятой минуте жизни: $8,8 \pm 0,75$ баллов (8-10). В момент обследования все дети были здоровы. В анамнезе у 4 детей были ОРИ, у 2 – морфофункциональная незрелость, у 1 – маловесный к сроку гестации, у 1 – пищевая аллергия.

Результаты и обсуждение

Содержание макро- и микроэлементов в крови у обследованных детей с последствиями перинатального поражения ЦНС представлено в таблице 1.

Как видно из таблицы, уровень кальция у детей всех возрастных подгрупп в основной группе был выше верхнего значения референтных границ ($63,0-74,0$ мг/л) (ВОЗ, 2002 г.) В то же время в 1 год среднее содержание Са было на уровне верхней допустимой величины по данным других источников литературы ($50,0-120,0$ мг/л). Высокий уровень кальция у детей мог быть связан с избыточным поступлением с пищей и кальцийсодержащими препаратами, а также с нарушением регуляции обмена элемента в организме, в том числе из-за заболевания и травмы нервной системы [3, 4, 5]. Препараты, содержащие Са, во время исследования получали только три ребенка из подгруппы 3-4 месяца.

Содержание магния (Mg) в 3-4 месяцев было на уровне верхнего значения референтных границ ($34,0-41,0$ мг/л), в 6-8 месяцев – несколько выше, но не превышало верхней границы нормы по литературным данным ($23,0-45,0$ мг/л), а в 12 месяцев средний уровень элемента находился в пределах референтных границ. Препараты, содержащие Mg, получали 4 ребенка из подгруппы 3-4 месяца, 2 ребенка из подгруппы 6-8 месяцев и 1 – в 12 месяцев.

Таблица 1 - Центральные тенденции и рассеяние величин концентрации элементов в крови детей основной группы (M (s) или Me (25; 75), мг/л)*

Показатель	Возраст и количество детей		
	3-4 месяца (n=22)	6-8 месяцев (n=21)	12 месяцев (n=5)
1	2	3	4
Ca	136,4 (36,9)	129,0 (113,0; 147,0)	120,0 (37,5)
Mg	41,0 (8,99)	42,9 (10,1)	38,0 (10,42)
P	283,0 (61,5)	262,0 (42,3)	218,0 (144,7)
Fe	395,0 (61,3)	403,0 (87,3)	386,0 (118,2)
Zn	1,99 (1,44; 2,4)	2,5 (1,29)	3,4 (1,73)

Cu	0,85 (0,267)	0,8 (0,64; 0,94)	1,09 (0,145)
Co	0,011 (0,0090; 0,0280)	0,011 (0,049; 0,0280)	0,03 (0,016)
1	2	3	4
Mn	0,12 (0,063; 0,240)	0,17 (0,100; 0,237)	0,17 (0,188)
Ni	0,003 (0,0007; 0,4440)	0,004 (0,0006; 0,0471)	0,009 (0,0100)
Al	0,56 (0,180; 2,150)	0,597 (0,2170; 1,1900)	2,87 (0,820; 1,880)
Pb	0,028 (0,0170; 0,0480)	0,017 (0,0053; 0,0360)	0,077 (0,0530)
Cd	0,001 (0,0006; 0,002)	0,002 (0,0005; 0,0025)	0,001 (0,0007)
Sn	0,026 (0,0143; 0,0800)	0,009 (0,0070; 0,1700)	0,022 (0,0128)

Примечание: * - при нормальном распределении величин показатель представлен в виде средней (M) и ее стандартного отклонения (s), при ненормальном – медианой (Me) и 25 и 75 квантилями.

Концентрация фосфора (P) во все возрастные периоды была ниже референтной нижней границы содержания элемента в крови (324,0-390,0 мг/л). Низкий уровень P может быть связан как с недостаточным поступлением в организм, так и с нарушением регуляции обмена или повышенным поступлением кальция и алюминия, избытком углеводов, искусственным вскармливанием грудных детей, недостатком витамина Д и рахитом [3, 4, 5]. При этом рахит был диагностирован у 2 детей в возрастной подгруппе 3-4 месяца и у 3 детей в возрастной подгруппе 6-8 месяцев. Препараты, содержащие фосфор (АТФ, глицерофосфат кальция), получали 3 ребенка в 1 возрастной подгруппе и 2 ребенка во второй возрастной подгруппе.

Средний уровень железа (Fe) у детей всех возрастных подгрупп также был ниже референтной нижней границы (440,0-480,0 мг/л), но не выходил за пределы нижнего уровня по данным других литературных источников (309-600 мг/л). При этом анемия была у 6 детей в возрасте 3-4 месяцев и у 1 из детей в возрасте 6-8 месяцев. Сниженное содержание Fe у младенцев можно связать с истощением депо железа в организме, недостаточным поступлением элемента или снижением всасывания в кишечнике, а также с избыточным поступлением в организм кальция [3, 4, 5]. Препараты, содержащие железо, во время исследования получали 2 ребенка из первой возрастной подгруппы и один – из второй.

Уровень цинка (Zn) у всех детей был низким (референтные границы 6,0-8,0 мг/л), но не выходил за границу, которая считается показателем дефицита элемента (<1,1 мг/л). Причинами низкого уровня Zn у детей могли быть: недостаточное поступление в организм (в том числе внутриутробно),

влияние некоторых лекарств (диуретики, глюкокортикостероиды), нарушение всасывания в кишечнике (дисбактериоз, ферментопатия и др.), стрессы, избыточное поступление кальция [3, 4, 5]. Мочегонные препараты и глюкокортикостероиды получали 5 детей из первой возрастной подгруппы и 2 ребенка – из второй.

Содержание меди в 3-4 месяца и в 6-8 месяцев находилось на уровне нижней границы, в 12 месяцев – в пределах референтных показателей (0,8-1,4 мг/л).

Концентрация кобальта (Co) в 3-4 и 6-8 месяцев была на уровне референтной верхней границы (0,005-0,01 мг/л), в 12 месяцев – выше, но не превышала допустимого уровня по другим литературным источникам (0,0002-0,04 мг/л). Повышенное содержание кобальта обычно имеет техногенное происхождение. Одной из причин повышения уровня Co в крови также может быть избыточное поступление с витамином B12. Повышенному усвоению кобальта организмом способствуют медь, йод, марганец, никель и цинк, дефицит железа [3, 4, 5]. Препараты, содержащие кобальт (витамин B12) получали по 5 детей в 1 и 2 возрастных подгруппах и 1 ребенок – в 12 месяцев.

Содержание марганца (Mn) у всех детей было выше референтных границ, но не превышало возможных значений по данным литературы (референтные границы 0,008-0,012 мг/л; диапазон нормальных значений, встречающихся в литературе 0,0016-0,5 мг/л). Высокое содержание Mn может быть вследствие избыточного поступления в организм (в том числе внутриутробно), нарушения регуляции обмена, дефицита железа [3, 4, 5].

Уровень никеля во всех возрастных подгруппах находился в пределах референтных показателей (0,001-0,05 мг/л).

Концентрация алюминия (Al) у всех младенцев была выше референтных границ (0,002-0,008 мг/л), но в 3-4 и 6-8 месяцев не превышала возможных значений по литературным данным (0,94 мг/л). Алюминий относится к группе токсичных элементов. При его избыточном накоплении в организме нарушается структура и функции ряда органов и систем, в том числе и головного мозга. Избыток Al в организме может привести к нарушению обмена других элементов (Fe, P, Ca, Mg, Mn, Zn, Cu) [3, 4, 5].

Уровень свинца и кадмия у всех обследованных детей не превышал допустимых значений (0,1 мг/л и 0,005 мг/л соответственно).

Содержание олова (Sn) у всех детей было высоким (референтная верхняя граница - <0,001 мг/л), но не превышало нормального уровня нормальных значений, встречающегося в литературных источниках (<0,38 мг/л). Основной причиной повышенного уровня Sn, как правило, является избыточное поступление в организм (в том числе внутриутробно) с пищей и другими загрязненными источниками [3, 4].

Сравнительный анализ исследованных показателей в двух возрастных подгруппах: 3-4 и в 6-8 месяцев выявил только наличие тенденции к снижению содержания в крови свинца у детей 6-8 месяцев ($p=0,08$). Для проведения анализа использовали критерий Стьюдента для двух

независимых выборок при сравнении показателей с нормальным распределением и критерий Манна-Уитни в случае ненормального распределения величин.

Таблица 2 - Содержание макро- микроэлементов в крови детей основной группы в динамике исследования в 3-4 и 6-8 месяцев (M±m, мг/л)*

Показатель	Возраст и количество детей		P
	3-4 месяца	6-8 месяцев	
	(n=10)	(n=10)	
1	2	3	4
Ca	126,0±10,88	134,0±14,53	P>0,05
Mg	43,9±2,21	40,3±3,12	P>0,05
P	281,0±17,37	251,0±11,05	P>0,05
Fe	389±22,43	407,0±30,49	P>0,05
Zn	1,6±0,17	3,0±0,38	P=0,003
Cu	0,78±0,081	0,88±0,104	P>0,05
Co	0,014±0,0029	0,013±0,0043	P>0,05
Mn	0,20±0,058	0,21±0,061	P>0,05
Ni	0,082±0,0424	0,006±0,0042	P>0,05
Al	2,5±1,43	4,0±3,09	P>0,05
Pb	0,035±0,0093	0,517±0,490	P>0,05
Cd	0,0019±0,00051	0,0008±0,00031	P=0,059
Sn	0,086±0,0256	0,177±0,1673	P>0,05

Примечание: * - показатели представлены в виде средней (M) и ее стандартной ошибки (m).

Проведен также сравнительный анализ содержания макро- и микроэлементов в крови у 10 детей, которые обследовались в динамике, дважды: первый раз в 3-4 и второй – в 6-8 месяцев. Для проведения анализа использовали критерий Стьюдента для двух зависимых выборок при сравнении показателей с нормальным распределением и тест Вилкоксона в случае ненормального распределения величин. Результаты представлены в таблице 2. Установлено, что у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС отмечалось повышение концентрации цинка в возрасте 6-8 месяцев по сравнению с уровнем элемента в 3-4 месяца и тенденция к снижению кадмия. Эти результаты согласуются с данными о существовании антагонистических отношений между этими элементами [5]. Повышению содержания цинка в организме могло способствовать более разнообразное питание детей в возрасте 6-8 месяцев.

Содержание макро- и микроэлементов в крови детей контрольной группы представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Концентрации элементов в крови детей контрольной группы (M(s) или Me (25; 75), (мг/л)*

Показатель	Возраст и количество детей		
	3-4 месяца	6-8 месяцев	12 месяцев
	(n=10)	(n=3)	(n=1)
Ca	142,0 (116,0; 158)	98,0 (36,4)	56
Mg	35,4 (11,07)	33,0 (6,94)	28
P	250,0 (50,6)	263,0 (41,15)	205
Fe	381,0 (45,9)	385,0 (25,36)	305
Zn	2,2 (1,06)	4,4 (4,3; 8,7)	2,55
Cu	0,91 (0,237)	1,1 (0,34)	1,27
Co	0,02 (0,014)	0,03 (0,006)	0,04
Mn	0,20 (0,155)	0,08 (0,053)	0,32
Ni	0,004 (0,0008; 0,017)	0,005 (0,0042)	0,006
Al	1,06 (0,5; 1,67)	4,0 (5,95)	15,2
Pb	0,048 (0,032)	0,06 (0,046)	0,104
Cd	0,001 (0,0008)	0,002 (0,0017)	0,0026
Sn	0,014 (0,0076)	0,013 (0,0104)	0,019

Примечание: * - при нормальном распределении величин показатель представлен в виде средней (M) и ее стандартного отклонения (s), при ненормальном – медианой (Me) и 25 и 75 квартилями.

Как видно из таблицы, в 3-4 месяца у детей отмечался высокий уровень кальция, кобальта, марганца, алюминия и олова. Уровень фосфора, железа и цинка был низким. В данной группе анемия была выявлена у 1 ребенка. В 6-8 месяцев у детей контрольной группы также выявлен высокий уровень кальция, кобальта, марганца, алюминия и олова. В то же время концентрация Ca была в 1,4 раза, Mn – в 2,5 ниже, чем у детей в 3-4 месяца, алюминия – в 2 раза больше. Содержание фосфора и железа было таким же низким, как и у младенцев 3-4 месяцев. Концентрация цинка была ниже референтных показателей, но в 2 раза больше, чем у детей в возрасте 3-4 месяцев. У ребенка, обследованного в 12 месяцев, был выявлен дисбаланс по 10 из 13 исследованных элементов с низким содержанием кальция, магния, фосфора, железа, цинка, высоким уровнем марганца, олова и явным избытком алюминия и свинца.

В таблице 4 представлены результаты сравнительного анализа уровней химических элементов в крови у детей основной и контрольной групп при первом обследовании - в 3 месяца.

Таблица 4 - Содержание элементов в крови детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в возрасте 3-4 месяцев в сравнении с контролем ($M \pm m$, мг/л)*

Показатель	Группы и количество детей		P
	Основная группа	Контрольная группа	
	(n=22)	(n=10)	
1	2	3	4
Ca	132,0\pm7,74	156,0\pm17,90	P>0,05
Mg	40,6\pm1,84	35,4\pm3,50	P>0,05
P	292,0\pm11,18	249,0\pm16,02	P=0,04
Fe	397\pm13,30	381,0\pm14,50	P>0,05
Zn	2,0\pm0,27	2,2\pm0,33	P>0,05
Cu	0,85\pm0,056	0,91\pm0,075	P>0,05
Co	0,016\pm0,0025	0,02\pm0,004	P>0,05
Mn	0,19\pm0,039	0,2\pm0,049	P>0,05
Ni	0,07\pm0,028	0,01\pm0,003	P>0,05
Al	2,7\pm0,91	18,8\pm16,42	P>0,05
Pb	0,033\pm0,0059	0,048\pm0,010	P=0,084
Cd	0,0018\pm0,00036	0,0012\pm0,00024	P>0,059
Sn	0,081\pm0,0210	0,014\pm0,0024	P=0,005

Примечание: * - показатели представлены в виде средней (M) и ее стандартной ошибки (m).

Для проведения анализа использовали критерий Стьюдента для двух независимых выборок при сравнении показателей с нормальным распределением и критерий Манна-Уитни в случае ненормального распределения величин. У детей основной группы было обнаружено более высокое содержание фосфора в крови, тенденция к более низкому уровню свинца и значительно более высокое содержание олова. Полученные статистически значимые различия, касающиеся концентрации фосфора в крови детей основной и контрольной групп, не имеют клинического значения, поскольку уровень элемента в обеих группах был низким, и значения показателей отличались всего на 43 единицы. Что касается олова, то уровень его в основной группе был более чем в 5 раз выше, чем в контроле. Несмотря на то, что в обеих группах средний показатель

превышал условно принятую норму, значительно более выраженная концентрация Sn в крови у детей с перинатальным поражением ЦНС может иметь клиническое значение. Олово относится к потенциально токсичным элементам с умеренно выраженным эффектом. Особенно выраженным кумулятивным эффектом и нейротоксичностью обладают органические соединения элемента. Поражаются в основном нейроны лимбической системы и гипокампа. При избытке Sn наблюдаются парезы, психические нарушения. Избыток металла приводит к снижению в организме цинка и меди, которые являются его физиологическими антагонистами [3, 4, 5].

Заключение

Таким образом, предварительные результаты исследования показали:

1) У детей с последствиями перинатального поражения ЦНС на первом году жизни наблюдался дисбаланс макро- и микроэлементов в крови с высоким содержанием кальция, марганца, алюминия и олова и низким уровнем железа, фосфора и цинка. Аналогичные изменения выявлены и у здоровых детей этого же возраста.

2) Наиболее выраженный дисбаланс химических элементов в крови отмечался у детей первого полугодия жизни. С возрастом наблюдалось повышение уровня цинка.

3) При первом обследовании в возрасте 3-4 месяцев у детей основной группы выявлена значительно более высокая концентрация потенциально токсичного элемента олова в крови по сравнению с контролем.

Список использованных источников

1 Курец Н.И. Референтные значения концентраций химических элементов в жидких средах и тканях человека / Н.И. Курец – Справочное пособие. – Минск, 2005 – 72с.

2 Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / А.В. Скальный. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век», 2004. – 216 с.

3 Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век», 2004 – 272 с.

4 Скальный А.В. Микроэлементы для вашего здоровья / А.В. Скальный. – М., Издательский дом «ОНИКС 21 век», 2003. – 238 с.

5 Ребров В.Г. Витамины и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. – М., 2003. – 635 с.

Митрошенко И.В.

НОВЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В РАЗВИТИИ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ ДЛЯ ПОДРОСТКОВ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Охрана здоровья матерей и детей в условиях низкой рождаемости в стране имеет особую медико-социальную значимость. Одними из основных направлений деятельности системы здравоохранения Республики Беларусь являются государственная поддержка материнства и детства, охрана здоровья матери и ребенка, создание условий для рождения здоровых детей, уменьшение инвалидности с детства сокращение младенческой, детской и материнской смертности.

Поступательному снижению младенческой и детской смертности способствовали мероприятия по оптимизации медицинской помощи, доступность и бесплатное оказание всех видов медицинской помощи матерям и детям, в том числе специализированной и высококвалифицированной; повышение качества оказания медицинской помощи женскому и детскому населению; совершенствование ранней диагностики наследственных и врожденных заболеваний, внедрение в практику современных технологий неонатального ухода; разработка и внедрение протоколов оказания медицинской помощи; увеличение объема мероприятий по профилактике заболеваний; реорганизация деятельности родовспомогательных учреждений республики по принципу разноуровневых перинатальных центров; укрепление научной, правовой, организационно-методической, информационной и материально-технической базы; реконструкция и переоснащение родильных домов, родильных отделений, детских больниц; устойчивое финансирование организаций здравоохранения.

Система профилактических мероприятий по охране репродуктивного здоровья предусматривает дальнейшую интеграцию на уровень первичной медико-санитарной помощи службы, связанных с репродуктивным здоровьем, и включает: предупреждение нежелательных беременностей, снижение числа аборт, а также заболеваемости по причине аборта; проведение профилактических мероприятий среди различных возрастных групп населения по формированию стереотипов поведения, безопасных для здоровья и жизни, консультирование по вопросам репродуктивного здоровья; планирование семьи; подготовку женщины и ее семьи к беременности и родам, пренатальную охрану плода, в том числе предупреждение и лечение внутриутробных инфекций; профилактика ВИЧ-инфекции.

Здоровье подростков отражает целостную систему материальных и духовных отношений, существующих в обществе, и во многом зависит от качества среды обитания, уровня развития образования, уровня обучения, воспитания, материальной обеспеченности, быта, организации медицинского обслуживания и многих других факторов.

Подростковый возраст является одним из критических этапов в жизни человека, характеризующийся психологическим, социальным становлением и почти полным завершением процесса развития организма. Подросток это переход от детства к взрослой жизни.

Подростковый возраст – решающий период как для становления репродуктивной системы, так и для становления личности и формирования отношения к ценностям жизни.

В силу анатомо-физиологических особенностей, характерных для подросткового периода, в этом возрасте организм является наиболее незащищённым и уязвимым к воздействию различных средовых факторов. Кроме того, «реализация» наследственной предрасположенности к патологическим отклонениям также чаще происходит в данном возрастном диапазоне.

Подростковый период многими исследователями характеризуется как период снижения общесоматического и репродуктивного здоровья.

Изучение некоторых параметров самоохранительного поведения современных подростков, проживающих в большом городе, показало, что при весьма реальной оценке уровня своего здоровья, понимании приоритетной ценности здоровья и необходимости заботы о нём, подростки не всегда ценят своё соматическое благополучие и здоровье. Возможные увечья, болезни, туманная перспектива нескорой смерти не являются у молодёжи сколько-нибудь значительным барьером при принятии ими каких-либо решений и совершении действий.

Именно в этом возрастном интервале происходит непростой выбор ценностей и собственного стиля жизни, и поэтому формирование поведения, несомненно, будет тем эффективнее, чем раньше оно начато.

Особое внимание уделяется охране репродуктивного здоровья подростков: созданию новых подходов к гигиеническому воспитанию и образованию детей и подростков, формированию здорового образа жизни, ранней диагностике заболеваний репродуктивной системы у детей и подростков.

Репродуктивное здоровье подростков во многом зависит от образа жизни, мышления, расстановки жизненных приоритетов и репродуктивного поведения.

Подростковый возраст на сегодняшний день является наиболее незащищённым в плане заражения инфекциями, передающимися половым путём, как вследствие высокой биологической восприимчивости к инфекции, так и вследствие наличия подростковой субкультуры, допускающей рискованное сексуальное поведение со сменой половых партнёров. Это не только является моральной проблемой, но и включает в

себе опасность в плане возникновения нежелательной беременности, аборт и родов у юных матерей.

Курение представляет собой не менее опасное явление в подростковой среде, так как имеет ещё большую, чем употребление алкоголя, распространённость. Кроме того, являясь мощным психоактивным веществом, по мнению экспертов ВОЗ, табак вызывает более сильную зависимость, чем даже алкоголь и наркотики.

Основными принципами оказания медицинской помощи подросткам в Республике Беларусь являются обеспечение свободного и бесплатного доступа к медицинской помощи, оказываемой в атмосфере доброжелательности и конфиденциальности.

Органами управления здравоохранением Республики Беларусь совместно с Детским Фондом ООН (ЮНИСЕФ), ЮНФПА проведена большая работа по развитию принципиально новых услуг для подростков и молодежи в области репродуктивного, сексуального и психического здоровья, созданию и организации работы центров дружественных подросткам и центров здоровья подростков (молодежи).

Девять центров были открыты при поддержке ЮНИСЕФ:

8-я детская поликлиника «Центр дружественный подросткам «Доверие»;

6-я поликлиника «Центр дружественный подросткам «Юникс»;

23-я детская поликлиника «Центр дружественный подросткам «Успех»;

13-я детская поликлиника «Центр дружественный подросткам «Галс»;

11-я детская поликлиника «Центр дружественный подросткам «Весте»;

Центр дружественный подросткам г. Светлогорск»;

17-я детская поликлиника «Центр дружественный подросткам «Ювентус»;

Детская поликлиника г. Пинск «Центр дружественный подросткам «Надежда».

4-я детская поликлиника «Центр дружественный подросткам «Синяя птица».

Пять центров здоровья подростков (молодежи) (далее ЦЗМ) были открыты при поддержке ЮНФПА:

ЦЗМ «Контакт» - Гродненская городская детская поликлиника №3;

ЦЗМ «Диалог» - УЗ «Могилёвский областной диагностический центр»;

ГУ «Солигорское районное территориальное медицинское объединение»;

Филиал №3 детской центральной поликлиники г. Гомеля;

Детская поликлиника №2, ГУЗ «ВГЦКБ».

Центры интегрированы в состав государственных учреждений здравоохранения, работают в соответствии с утвержденными положениями, приказами и должностными инструкциями.

Во всех Центрах имеются информационные материалы (брошюры, буклеты и др.). Для обеспечения информационной поддержки сотрудников Центров имеется научно-популярная и методическая литература по актуальным вопросам соматического и репродуктивного здоровья подростков, по психологии подросткового возраста. В каждом Центре работает видео-лекторий.

Подростки принимали непосредственное участие в оформлении Центров. Центрам даны названия, придуманные самими подростками и победившие в конкурсе.

Сотрудники молодежных центров имеют хорошую профессиональную подготовку по основной специальности, кроме того, работники хорошо осознают необходимость строгого соблюдения международных принципов работы центров, дружественных подросткам.

Персонал Центров был обучен консультированию подростков на семинарах «Навыки консультирования подростков по актуальным вопросам здоровья», на международных учебных семинарах и конференциях по проблемам сохранения репродуктивного и сексуального здоровья. Полученные навыки интегрированы в учебные занятия и официальные учебные программы Государственного учреждения «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Среди несомненных положительных аспектов следует отметить территориальную и финансовую доступность помощи, соблюдение специалистами центров принципов конфиденциальности, приватности, широкий спектр предоставляемых информационных, консультативных и просветительских услуг для подростков и молодых людей, достаточно высокий уровень удовлетворенности подростков посещением молодежных центров.

По данным Центров консультации подростков распределились по блокам проблем следующим образом: соматическое здоровье, профориентация, репродуктивное здоровье (физиология, патология, психосоциальные проблемы (психологические, социальные), здоровый образ жизни, зависимости.

Удельный вес повторных консультаций составил 21,2%, что является хорошим показателем, свидетельствующим о востребованности Центров и доверии со стороны подростков.

В Центрах активно работают образовательные лектории, развивается волонтерское движение. Важнейшим направлением деятельности является проведение анкетирования подростков с целью изучения потребности молодежи в информационных услугах, уровня знаний подростков собственной физиологии и вопросов полового воспитания, имеющих и используемых молодежью навыков здорового образа жизни и правильного репродуктивного поведения.

Таким образом, функционирующие Центры востребованы подростками и являются в умелых руках своеобразным рычагом для

направления подростковой энергии на формирование потребности в здоровом образе жизни.

Вильчук К.У., Перковская А.Ф., Мордовина Т.Г.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ АНТИТЕЛ К БЕЛКАМ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ ЦНС

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Несмотря на то, что уже имеется достаточно много экспериментального и клинического материала, поиск специфических и неспецифических иммунных маркеров повреждения нервной ткани при различных формах неврологических и психических заболеваниях продолжается до сих пор [1, 2].

Наиболее чувствительным методом диагностики, позволяющим осуществлять контроль над состоянием различных структурных элементов нервной ткани, является определение уровня в сыворотке крови специфических белков нервной ткани и антител к ним. Этот метод позволяет осуществлять динамическую оценку морфофункционального состояния гематоэнцефалического барьера и клеток нервной ткани, как в остром, так и восстановительном периодах [3, 4]. Доказано, что стойко нарушенная продукция нейротропных антител может сопровождать или предшествовать формированию и клинической манифестации различных форм патологии центральной и/или периферической нервной системы. Определение уровня антител к белкам нервной ткани используется для оценки состояния ЦНС и раннего прогноза возможного развития нейропатологических нарушений у лиц, относящихся к группе риска развития нейропатологических изменений [5].

Своевременная диагностика последствий перинатальных поражений нервной системы в период ее интенсивного созревания и развития во многом определяет исходы данной патологии. Таким образом, разработка новых более специфичных маркеров диагностики перинатальных поражений нервной системы остается актуальной задачей для исследований.

Цель: Оценить диагностическую эффективность теста по определению уровня антител к белкам нервной ткани у детей первых двух лет жизни,

перенесших перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза различной степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 131 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 2-х лет. Основную группу составил 101 ребенок, перенесший перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза средней и тяжелой степени. В эту группу не включались дети с внутриутробными инфекциями, механической травмой в родах, метаболическими и токсическими энцефалопатиями, пороками развития мозга, выраженной соматической патологией. Контрольную группу составили 30 здоровых детей, у которых в анамнезе не было указаний на симптомы перинатального поражения ЦНС (1-ой или 2-ой группы здоровья по данным формы №112/У).

Для решения поставленных задач исследования дети основной группы были разделены на 2 подгруппы. Критериями распределения детей на подгруппы явилась тяжесть перенесенного перинатального поражения ЦНС в остром периоде.

Первую подгруппу составили 55 детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС средней степени: 34 (61,8%) мальчика и 21 (38,2%) девочка. Средний возраст детей 1-ой подгруппы составлял $9,3 \pm 1,04$ месяцев (30 детей до 1 года и 25 – старше 1 года).

Вторую подгруппу составили 46 детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС тяжелой степени: 31 (67,4%) мальчик и 15 (32,6%) девочек. Средний возраст детей 2-ой подгруппы составлял $8,9 \pm 1,04$ месяцев (33 ребенка до 1 года и 13 – старше 1 года).

Контрольную группу составили 30 детей: 16 (53%) мальчиков и 14 девочек (47%). Средний возраст детей в группе составлял $9,6 \pm 1,06$ месяцев (20 детей до 1 года и 10 – старше 1 года).

Группы сравнения сопоставимы по возрасту и полу.

В сыворотке крови обследованных детей определялся уровень идиотипических (АТ1) и антиидиотипических (АТ2) антител класса IgG к белкам клеток нервной ткани (S-100, GFAP – глиофибрилярный кислый белок, ОБМ – основной белок миелина, ФРН – фактор роста нервов) с помощью тест-системы ИФА-НЕЙРО-АТ (ООО «Биофармтест», Россия) методом ИФА.

Компьютерная обработка полученных результатов проводилась методами вариационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы «STATISTICA». При сравнении двух групп по

одному признаку оценка статистической достоверности показателей и различий рассмотренных выборок при неправильном распределении проводилась по критерию Манна-Уитни (медиана (Me), интерквартильный размах (25%...75%). Оптимальный порог нормальных значений уровня антител от патологических получен при помощи ROC-анализа.

Диагностическую эффективность теста по определению уровня антител к белкам нервной ткани (S-100, GFAP, ОБМ, ФРН) при поражениях ЦНС различной степени тяжести у детей первых двух лет жизни определяли с помощью методов доказательной медицины по следующим критериям: чувствительность, специфичность.

Результаты и обсуждение

Определение уровня антител к белкам нервной ткани у детей с неврологической патологией и у здоровых детей позволило получить оптимальный порог нормальных показателей уровня антител (к любому из исследуемых белков) от патологических. Его значения составляют 124 у.е.

Использование значения уровня аутоантител >124 у.е. в группе контроля показало высокую специфичность теста 96,6%. Доверительный интервал (ДИ) - 95%: от 82,7% до 99,4%. Применение данного параметра у детей с перинатальными поражениями средней степени указало на низкую чувствительность теста 16,4% (от 12,3% до 24,6%). Тогда как для детей с тяжелыми поражениями чувствительность составляла 78,3% (от 68,5% до 81,6%). Данные наглядно представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Чувствительность и специфичность теста

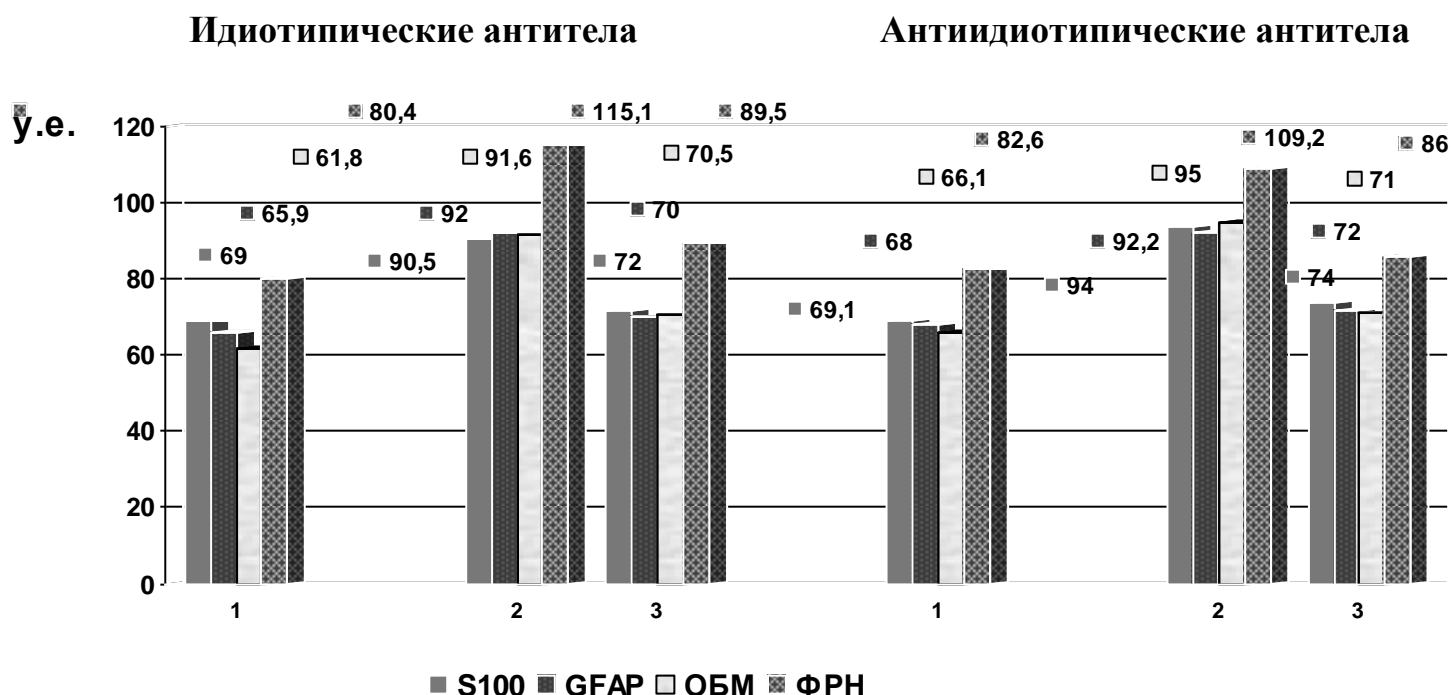
Признак	(95% ДИ)
Поражение ЦНС средней степени (1-ая подгруппа)	
Чувствительность	16,4% (12,3% - 24,6%)
Специфичность	96,6% (82,7% до 99,4%)
Поражение ЦНС тяжелой степени (2-ая подгруппа)	
Чувствительность	78,3% (68,5% - 81,6%)
Специфичность	96,6% (82,7% до 99,4%)

Таким образом, выявленная высокая чувствительность (78,3%) теста при значении уровня антител >124 у.е дает основания использовать данный показатель в качестве дополнительного критерия диагностики тяжелых перинатальных поражений ЦНС у детей первых двух лет жизни.

В нашем исследовании дети, первоначально обследованные в 6-7 месяцев, имели неврологические нарушения, однако четко спрогнозировать дальнейшее течение заболевания только на основании имеющихся клинических признаков не представлялось возможным. Динамическое наблюдение за этими детьми в течение 1 года позволило оценить исход имеющейся неврологической патологии. Установлено, что к концу 1-го года жизни компенсация неврологических нарушений наступила у 21 ребенка (33,3%) из 63. У 42 (66,7%) детей из 63 патологические изменения со

стороны ЦНС в возрасте 12 месяцев сохранялись. Неблагоприятными исходами перинатального поражения ЦНС явились: ДЦП (15), гидроцефалия (3), стойкие двигательные нарушения (10), сочетанная патология в виде задержки моторного развития, гипертензионно-гидроцефального синдрома, судорожного синдрома.

У детей с различным исходом перинатального поражения ЦНС к концу 1-го года ретроспективно оценили уровень антител к белкам нервной ткани S100, GFAP, ОБМ, ФРН (Рисунок 1).



- 1 – дети с благоприятным исходом заболевания (n=21)
- 2 – дети с неблагоприятным исходом заболевания (n=42)
- 3 – здоровые дети до года (n=20)

Рисунок 1 - Средний (Me) уровень антител к белкам нервной ткани у детей с различным исходом перинатальной патологии ЦНС

Установлено, что у детей с неблагоприятным исходом перинатального поражения показатели уровня специфических антител в сыворотке крови были выше показателей у детей с благоприятным исходом. Так, средний уровень АТ1 к S100 был 90,5 (67...104) против 69 (56...83) у.е., U-Test $p=0,003$, АТ2 – 94 (61...101) против 69,1 (56...79) у.е., U-test $p=0,00003$; АТ1 к GFAP – 92 (61...104) против 65,9 (50...79) у.е., U-Test $p=0,0001$; АТ2 – 92,2 (60...107) против 68 (41...80) у.е., U-Test $p=0,002$; АТ1 к ОБМ – 91,6 (68...103) против 61,8 (47...81) у.е., U-Test $p=0,001$; АТ2 – 95 (68...116) против 66,1 (49...84) у.е., U-Test $p=0,008$; АТ1 к ФРН – 115,1 (76...132)

против 80,4 (63...92) у.е., U-Test $p=0,004$; АТ2 – 109,2 (73...132) против 82,6 (65...90) у.е., U-Test $p=0,007$).

Показатели уровня антител у детей с неблагоприятным исходом перинатального поражения ЦНС также превышали показатели возрастной нормы (получены на основании обследования 20 здоровых детей до 1 года): средний уровень АТ1 к S100 был 90,5 (67...104) против 72 (62...91) у.е., U-Test $p=0,00002$, АТ2 – 94 (61...101) против 74 (59...97) у.е., U-Test $p=0,00002$; АТ1 к GFAP – 92 (61...104) против 70 (56...97) у.е., U-Test $p=0,00006$; АТ2 – 92,2 (60...107) против 72 (58...97) у.е., U-Test $p=0,0005$; АТ1 к ОБМ – 91,6 (68...103) против 70,5 (60...93) у.е., U-Test $p=0,00006$; АТ2 – 95 (68...116) против 71 (55...84) у.е., U-Test $p=0,0008$; АТ1 к ФРН – 115,1 (76...132) против 89,5 (67...107) у.е., U-Test $p=0,003$; АТ2 – 109,2 (73...132) против 86 (66...100) у.е., U-Test $p=0,008$).

Индивидуальный анализ уровня АТ у детей до года с неблагоприятным исходом перинатального поражения ЦНС показал, что 73,8% (31 из 42) детей имели уровень антител, превышающий оптимальный порог нормальных показателей (124 у.е.).

Заключение

1. Высокая чувствительность (78,3%) и специфичность (96,6%) теста при значении уровня антител к белкам нервной ткани в сыворотке крови >124 у.е. дает основания использовать данный показатель в качестве дополнительного критерия диагностики тяжелых перинатальных поражений ЦНС у детей первых двух лет жизни.

2. Уровень нейроспецифических антител у детей 6-7 месяцев имеет прогностическое значение в отношении исхода перинатального поражения ЦНС гипоксически-ишемического генеза к концу первого года жизни.

3. Повышенный уровень нейроспецифических антител у детей 6-7 месяцев может свидетельствовать о неблагоприятном исходе перинатальной патологии ЦНС к концу первого года жизни.

Список использованных источников

1. Драник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник // Москва. 2003. – 604 с.

2. Полетаев, А. Б. Регуляторные аутоантитела. В кн.: Моноклональные антитела в нейробиологии / под ред. М. Б. Штарк, М. В. Старостиной // Новосибирск. – 1995, С. 36-46.

3. Сергейчик, Н. Л. Иммуноферментная тест-система для выявления антител к нейроспецифическому белку S100-20/1 и значение их определения при поражениях нервной системы. Автореферат диссертации...канд. мед. наук. 14.00.46/ Н. Л. Сергейчик // Гомельский государственный мед. университет. Минск 2004. -19с.

4. Herrmann, M. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. / M. Herrmann [et al.] // J. Neurol. Sci. 2004; 209 (1): 19-23.

5. Poletaev, A. B. The immunological homunculus (Immunculus) in norm and Pathology / A. B. Poletaev // Biochemistry (Moscow). – 2002. – 67, 5. – P. 600-608.

Шалькевич Л.В.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СУДОРОЖНЫХ ПРИПАДКОВ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

*ГУО «БелМАПО»,
г.Минск, Республика Беларусь*

Введение

В настоящее время эпилепсия является одной из актуальнейших проблем педиатрической неврологии; в структуре всей неврологической патологии она занимает одно из ведущих мест (19% среди всех заболеваний нервной системы). Заболеваемость эпилепсией составляет 40-70 случаев на 100 тысяч населения, более 60% всех ее форм развивается в детском возрасте [1-5].

Цель: Изучить особенности клинических проявлений эпилептических припадков у детей первого года жизни, частоту и характер сопутствующих структурных и функциональных изменений головного мозга.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 146 детей с судорожными припадками и эпилепсией с началом болезни в возрасте от рождения до года жизни. Изучались характер течения судорожного синдрома, возраст дебюта приступов, возможные провоцирующие факторы, данные электроэнцефалографического (ЭЭГ) и нейровизуализирующих методов исследования, к последним относились рентгеновская компьютерная (РКТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ).

Результаты и обсуждение

Из обследованных 146 детей с судорогами в половом соотношении преобладали девочки – 82 (56,16%), тогда как мальчиков было 64 (43,84%). Наследственность по эпилепсии была отягощена у 32 (21,9%) больных. Фебрильные судороги предшествовали развитию приступов на фоне нормальной температуры в 11 случаях (7,5%), еще у одного ребенка (0,7%) они сохранились после присоединения бестемпературных припадков, т.е. в целом фебрильные судороги отмечались у 8,2% детей с судорожным синдромом. Риск развития судорог нарастал с момента рождения до первого полугодия жизни, достигая максимума в возрасте с четвертого по шестой месяц жизни (30% детей), в целом, составляя 78,8% детей с началом приступов в первые 6 месяцев жизни. Менее подвержены риску были дети с десятого по двенадцатый месяц жизни (5,5%). В большинстве случаев приступы развились на фоне полного здоровья без видимой причины (97

детей; 66,4%). Из провоцирующих факторов лидировали острые респираторные заболевания (8 человек; 5,6%), другие инфекции (в основном, кишечные) - 6 человек (4,1%) и профилактические прививки (6 человек; 4,1%). Приступ был единственным в жизни у 20 (13,7%) из 146 детей (катамнез до 4 лет). Повторные припадки развились у 126 детей (86,3%). В течение первых суток приступ повторился у 41,2% детей и через один месяц после первого эпизода - у 12,7%. У 76 (52%) детей повторный приступ развился в течение недели после первого. Обращает внимание высокая частота приступов в этом возрасте – у 71 (56,3%) ребенка приступы до начала лечения были ежедневными, в т.ч. неоднократно в течение суток. У 76 (52%) детей с неоднократно приступами дебют пришелся на первые 6 месяцев жизни, в то время как в группе детей с однократным приступом не было ни одного ребенка с эпизодом до шести месяцев.

ЭЭГ в пределах возрастной нормы встречалась у 46 (31,5%) детей с судорогами. Диффузные изменения ЭЭГ легкой степени выраженности наблюдались у 58 (39,7%) детей. У 28 (19,2%) детей встречались выраженные диффузные изменения. У 14 (9,6%) детей регистрировалась ЭЭГ с эпилептиформной активностью. В целом, патологическая активность на ЭЭГ у детей первого года жизни с судорогами была зарегистрирована в 28,8% случаев.

Нейровизуализация (компьютерная или магнитно-резонансная томография) выявила нормальную структуру мозговых структур менее чем в половине случаев (61; 41,8%). Из патологических изменений лидировала наружная и внутренняя гидроцефалия (53; 36,3%), обусловленная, в основном, атрофией вещества головного мозга.

Заключение

Максимальный риск развития судорожного синдрома у детей первого года жизни приходился на возраст с четвертого по шестой месяц жизни, нарастая с момента рождения до первого полугодия, с последующим снижением после пика в шесть месяцев. Наиболее угрожаемые сроки повторения приступов: после однократного припадка, развившегося впервые в жизни в течение первых суток и через один месяц после первого эпизода. Для детей первого года жизни была характерна низкая выявляемость эпилептиформной активности на ЭЭГ в межприступном периоде. Более чем в половине случаев судороги сопровождались структурными нарушениями головного мозга, которые носили, в основном, неспецифический (гидроцефально-атрофический) характер.

Список использованных источников

1. Диагностика и лечение эпилепсии у детей. Под ред. П.А.Темина, М.Ю.Никаноровой.// М.: Можайск -Терра, 1997. - 656 с.
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология.- М.: МИА, 2004.- 416 с.

3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. – М.: Арт – Бизнес – центр, 2000.- 320с.
4. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41: 965–972.
5. Nordli DR, Pedley TA. Evaluation of children with seizures. In: Shinnar S, Amir N, Branski D, eds. *Childhood seizures. Pediatric and adolescent medicine*. Basel: Karger, 1995: 67–77.

Лискович В.А.* , Кеда Л.Н.* , Пальцева А.И.** , Полудень Н.Б.* ,
Кононов Е.В.*** , Трохимик О.В.****

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ПО ДАННЫМУЗ «ГОКПЦ» ЗА ПЕРИОД 2003-2008 Г.Г.

Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», **учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», учреждение здравоохранения * «Гродненское патологоанатомическое бюро», ****управление здравоохранения Гродненского облисполкома, г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение

В последние годы проблема врожденных пороков развития (ВПР) у детей приобрела особую актуальность. О значимости и состоянии этой проблемы свидетельствуют данные статистики. Популяционная частота ВПР в разных странах по данным ВОЗ колеблется в пределах 2,7-16,3% [5]. Согласно сведениям национального Американского центра по врожденным дефектам развития ежегодно в мире рождается от 10 до 20 млн. детей с врожденными пороками развития [4]. В настоящее время в структуре детской заболеваемости ВПР занимают одно из ведущих мест [2]. Среди новорожденных ВПР встречаются у 4-6%, а их доля в структуре младенческой смертности составляет 20-30% [1]. ВПР являются одной из наиболее тяжелых форм врожденной патологии человека и представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Мониторинг врожденных пороков развития является неотъемлемой частью системы эпидемиологического надзора за всеми без исключения случаями выявления их у живорожденных, мертворожденных, а также у элиминированных плодов [1].

Цель исследования: Посредством мониторинга провести комплексное эпидемиологическое изучение ВПР центральной нервной системы, выявить их колебания у плодов и новорожденных в течение 6 лет, создать базу данных для оперативного управления патологией.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 16 новорожденных с врожденными пороками центральной нервной системы (ВПР ЦНС). Проанализирована медицинская документация на 21 мертворожденного и 184 элиминированных плодов.

Клиническое наблюдение и анализ карт развития новорожденных и историй родов (фон здоровья матерей, состояние фето-плацентарной системы, перинатальные исходы родов), протоколов патологоанатомических вскрытий.

Для достижения поставленной цели нами формировалась выборка на популяционной основе, которая включала анализ всех случаев рождения детей с пороками развития центральной нервной системы как живорожденных, так и у элиминированных плодов.

Результаты и обсуждение

В течение 6 лет в учреждении родилось 16955 новорожденных, 477 беременностей закончились самопроизвольным выкидышем или были прерваны по генетическим показаниям, 96 закончились рождением мертвого плода. За исследуемый период ВПР ЦНС были выявлены у 221 новорожденного и плода. Удельный вес живорожденных новорожденных с дефектами невральной трубки за 6 лет составил 7,2% (16 новорожденных), мертворожденных 9,5% (21 ребенок), элиминированных плодов – 83,3% (184). Пренатальная выявляемость пороков составила 93,6%.

Частота пороков ЦНС у живорожденных и у мертворожденных без учета пороков у элиминированных плодов составляла 0,84 на 1000 рождений в 2003 году, к 2006 году увеличилась до 1,98, что почти в 2 раза превышало данные Европейского регистра (0,8-1,05 на 1000 рождений). В течение последующих двух лет - 2007 и 2008 частота пороков ЦНС стабильно сохранялась на высоком уровне (2,2 и 1,7 на 1000 рождений). На протяжении 2006 и 2008 годов отмечалось повышение удельного веса живорожденных в группе детей и плодов с пороками ЦНС. Данная ситуация явилась следствием отказа некоторыми женщинами от прерывания беременности порочным плодом.

Таблица 1 - Частота пороков ЦНС среди живоро-, мертворожденных и элиминированных плодов 2003-2008 гг.

Годы	Живорожденные		Мертворожденные		Абортусы		Всего		Выявляемость	
	абс.	%	абс.	%	абс./на 100 родов	%	абс.	%	абс.	%
2003	1	3,8	2	7,7	23/0,97	88,5	26	100	25	96,2
2004	2	4,0	3	6,0	45/1,9	90	50	100	47	94
2005	3	7,5	3	7,5	34/1,3	85	40	100	37	92,5
2006	4	16,7	5	20,8	15/0,5	62	24	100	20	83,3
2007	2	4,3	6	12,8	39/1,2	83,0	47	100	46	97,9
2008	4	11,8	2	5,9	28/0,8	82,4	34	100	30	80,2
Всего	16	7,2	21	9,5	184	83,3	221	100	30	88,2

Как следует из таблицы 1, частота прерываний беременности по причине пороков ЦНС у плода имела тенденцию к росту с 2003 по 2007 год с 0,97 до 1,2 на 100 родов соответственно, а в 2008 году наметилась тенденция к снижению до 0,8 на 100 родов. Всего выявлен 221 (46,3%) порок из 477 исследованных абортусов. Практически у каждого 2-го элиминированного плода имел место порок ЦНС. Интересен и тот факт, что из 221 выявленного порока ЦНС 40,2% входили в состав множественных врожденных пороков развития (МВПР). Таким образом, у 40,2% плодов с выявленными пороками ЦНС при патолого-анатомическом исследовании диагностирован МВПР.

Таблица 2 - Структура пороков ЦНС у элиминированных плодов

№ пп	Нозология порока	2003		2004		2005		2006		2007		2008		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	Вентрикулодия тация	1	4,3	5	11,1	8	23,5	1	6,6	4	10,3	0	0	19	10,3
2	Макрогирия	1		2	4,4					-	-	0	0	2	1,1
3	Гидроцефалия	4	14,4	8	17,8	13	38,2	7	46,6	16	41,0	15	53,6	63	34,2
4	Spina bifida	8	34,7	8	17,8	5	14,7	2	13,3	10	25,6	5	17,9	38	20,7
5	Анэнцефалия	4	17,4	2	4,4	2	3,5	2	13,3	4	10,3	3	10,7	17	9,2
6	Голопроэнцефа лия	1	4,3	1	2,2	1	1,7	2	13,3	1	2,6	0	0	6	3,2
7	Микроцефалия					2	3,5			1	2,6	3	10,7	6	3,2
8	Акрания	2	8,7							2	5,1	0	0	9	4,9
9	Арнольда-Киари									1	2,6	0	0	1	0,5
10	Экзенцефалия	1	13,0	7	15,6			1	6,6			0	0	11	5,9
11	Гипоплазия мозжечка			1	2,2	2	3,5					2	7,1	5	2,7
12	Денди-Уокера			1	2,2							0	0	1	0,5
13	Затылочная грыжа			2	4,4	1	1,7					0	0	3	1,6
14	Краниорахизиз			2	4,4							0	0	2	1,1
15	Расщелина большого затылочного отверстия			1	2,2							0	0	1	0,5
Всего		23	100	45	100	34	100	15	100	39	100	28	100	184	100

Анализ структуры пороков ЦНС у абортусов показал, что наиболее частым (30,8%) пороком, послужившим причиной прерывания беременности являлась гидроцефалия во все годы выборки, на втором месте – спинномозговая грыжа (21,2%). К сожалению, в 2005 году высоким был удельный вес венрикулодилатации, как причинного фактора прерывания беременности по медико-генетическим показаниям (12,2%). В разрезе шестилетнего периода удельный вес венрикулодилатации, как показание для прерывания беременности, снизился в 2 раза (с 23,5% в 2005 году до 10,3% в 2007 году и до 0 в 2008 году).

Следует отметить увеличение удельного веса гидроцефалии как причинного фактора прерывания беременности в динамике проводимого мониторинга с 17,4% в 2003 году до 53,6% в 2008 году. В течение шестилетнего периода удельный вес спинномозговых грыж в структуре пороков ЦНС постепенно снижался к 2006 году, но в 2007 году имел место рост этого порока почти в 2 раза (с 13,3% до 25,6%). Высоким оставался удельный вес микроцефалии, гипоплазии мозжечка в структуре пороков ЦНС. Интересен и тот факт, что из 184 пороков ЦНС 40,2% входили в состав множественных врожденных пороков развития (МВПР). Таким образом, у 40,2% плодов с выявленными пороками ЦНС при патолого-анатомическом исследовании диагностировался МВПР.

Таким образом, развитие мониторинговой системы по учету врожденных пороков развития ЦНС на базе перинатального центра, включая ВПР у живо-, мертворожденных и элиминированных плодов, заслуживает особого внимания и широкого внедрения [1]. Используя полученные данные по ВПР с большей точностью можно оценить частоту данной патологии в регионе с анализом ее среди разных исходов беременностей. Помимо полученной региональной эпидемиологической характеристики можно оценить эффективность работы профилактической программы на уровне региона, частоту пренатальной выявляемости пороков. Высокие частоты таких пороков развития, как дефекты невральной трубки, требуют активизации прекоцепционных методов профилактики этих дефектов путем приема фолиевой кислоты, что по результатам многочисленных зарубежных работ оправдано и позволяет значительно снизить частоту данной группы пороков [3]. В дальнейшем, на основании результатов мониторинга, возможна разработка рекомендаций по планированию профилактических мероприятий в регионе по предупреждению рождения детей с ВПР.

Полученные эпидемиологические характеристики могут служить основой для оценки предпринимаемых профилактических мер, оценки состояния и влияния окружающей среды на формирование пороков, а также оценки уровня пренатальной диагностики. Кроме того, полученные региональные популяционные частоты могут быть использованы для расчета эмпирического риска при ВПР мультифакториальной этиологии для конкретных популяций.

Заключение

1. В динамике шестилетнего периода с 2003 по 2008 год отмечается рост частоты пороков ЦНС с 0,84 до 1,7 на 1000 рождений.
2. В течение 2006-2008 г.г. выявлено повышение удельного веса живорожденных в группе детей и плодов с выявленными пороками ЦНС.
3. В структуре пороков у элиминированных плодов 2-ое место по частоте занимают пороки ЦНС.
4. Выявление порока ЦНС у плода должно инициировать необходимость исключения МВПР.

Список использованных источников

1. Антонов О.В. Проблемы и перспективы мониторинга врожденных пороков развития у детей // Проблемы социальной гигиены здравоохранения и истории медицины. – 2007. - № 1. – С. 30-32.
2. Демикова Н.С., Лапина А.С. // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2., № 10. – С. 412-413.
3. Кирилова Е.А., Никифорова О.К., Жученко Н.А., Побединский Н.М., Красников Д.Г. Мониторинг врожденных пороков развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. - № 1. – С. 18-21.
4. Кулаков В.И., Ушакова И.А., Мурашко Л.Е., Клименченко Л.И., Кучеров Ю.И. Беременность и роды при пороках развития плода // Акушерство и гинекология. – 2007. - № 6. – С. 3-7.
5. Кулаков И.В., Исаков Ю.Ф., Кучеров Ю.И., Полунина Н.В., Хаматханова Е.М., Жиркова Ю.В. Экстренная хирургическая коррекция врожденных пороков развития у новорожденных детей // Акушерство и гинекология. – 2007. - № 3. – С. 47-50.

Воробьева Е.А., Филькина О.М., Шанина Т.Г., Сотникова Н.Ю.,
Матвеева Е.А., Долотова Н.В.

ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ВОСПИТАННИКОВ ДОМОВ РЕБЕНКА С ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий»
г. Иваново, Россия*

Введение

Здоровье детей, воспитывающихся в домах ребенка, вызывает особую тревогу у врачей педиатров. Среди них, по данным разных авторов,

очень высок процент детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы - 82% - 100% [1, 2]. Известно, что перинатальные поражения центральной нервной системы оказывают негативное воздействие на онтогенез иммунной системы в постнатальном периоде, поэтому у детей с этой патологией нередко отмечаются частые респираторные заболевания. Часто болеющими являются 23 - 47% детей, воспитывающихся в домах ребенка [3].

Цель данного исследования состояла в том, чтобы выявить особенности иммунного статуса у часто болеющих воспитанников домов ребенка с перинатальными поражениями центральной нервной системы, разработать новые методы профилактики частых ОРЗ у детей и оценить их эффективность.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 265 детей раннего возраста с перинатальными поражениями центральной нервной системы гипоксической этиологии легкой и средней степени тяжести, в том числе 89 часто болеющих и 84 эпизодически болеющих детей, воспитывающихся в домах ребенка, и 92 часто болеющих ребенка, воспитывающихся в семье. В возрасте одного года к группе часто болеющих относили детей, перенесших 4 и более эпизодов ОРЗ, в возрасте от 1 до 3 лет – 6 и более эпизодов ОРЗ (в соответствии с критериями, предложенными А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким, 1986).

В периферической венозной крови исследовались следующие иммунологические показатели: содержание CD3+, CD4+, CD11b+, CD16+, CD20+, CD56+, CD4+INF γ +, CD4+IL4+ лимфоцитов методом проточной цитофлюорометрии, уровень сывороточных IgA, IgM, IgG - методом радиальной иммунодиффузии по L. Mancini, спонтанную НСТ-активность нейтрофилов (НСТс) и стимулированную зимозаном (НСТз) – методом А.А. Демина.

Для оценки эффективности профилактических мероприятий, с использованием метода рандомизации, были сформированы 2 группы часто болеющих воспитанников домов ребенка раннего возраста с перинатальными поражениями центральной нервной системы по 15 человек в каждой. Дети 1 группы получали традиционные профилактические мероприятия: массаж, гимнастика, фито- и витаминпрофилактика. Воспитанники из 2 группы вместе с традиционным комплексом получали препарат «Глутоксим», который вводился в дозе 10 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 10 дней. Осуществлялась оценка особенностей течения ОРЗ за 6 месяцев до и после проведения лечения; кроме того, у детей 1 и 2 групп определялись иммунологические показатели до проведения курса профилактики и через 1 месяц после его окончания.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ MS Exel XP и Statistica 6,0. Вычислялась средняя арифметическая величина (M), среднее квадратичное отклонение (σ), средняя ошибка (m).

Проводилась оценка достоверности различий статистических показателей в сравниваемых группах (p) по критерию Фишера-Стьюдента (t). Различия считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования иммунного статуса детей, показал, что в периферической венозной крови часто болеющих воспитанников домов ребенка, в отличие от эпизодически болеющих, выявлено сниженное содержание Т-лимфоцитов (CD3+) ($p < 0,02$), в том числе Т-хелперов (CD4+) ($p < 0,02$), и дисгаммаглобулинемия, проявляющаяся сниженной концентрацией сывороточного IgA и повышенной – IgG (соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,01$). По сравнению с часто болеющими детьми из семьи, иммунный статус часто болеющих воспитанников отличался сниженным содержанием CD3+, CD4+, CD4+INF γ + лимфоцитов ($p < 0,02$), более высоким уровнем CD20+, CD56+ и CD11b+ лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно), а также повышенной концентрацией сывороточного IgG и пониженной - IgA ($p < 0,05$).

Так как одной из особенностей иммунного статуса часто болеющих воспитанников домов ребенка с перинатальными поражениями центральной нервной системы было снижение содержания Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов, для коррекции иммунологических нарушений у них был выбран препарат «Глутоксим». В целом, препарат «Глутоксим» можно классифицировать как метаболический иммуномодулятор класса тиопозтинов, обладающий цитокинактивирующим и гемопозитическим действием. Он не вызывает негативных изменений в состоянии ведущих биохимических и физиологических систем, определяющих жизнедеятельность организма. Не менее существенным следует считать большую широту терапевтического действия «Глутоксима». «Глутоксим» применяется в комплексной терапии атопического дерматита и хронических заболеваний органов дыхания у детей и является эффективным, абсолютно безопасным и совместимым с другими лекарственными препаратами [4].

У воспитанников 1 группы до проведения профилактического комплекса ОРЗ протекали без осложнений в 46,2% случаев. Такие осложнения, как острый бронхит встречались в 22,6% случаев, обструктивный бронхит – в 18,6%, отит – в 7,2%, пневмония – в 3,6%, синусит – 1,8% случаев. У воспитанников 2 группы до проведения профилактического комплекса ОРЗ без осложнений выявлены у 56,2% детей, в 17,2% случаев ОРЗ осложнялись острым бронхитом, в 15,6% случаев - обструктивным бронхитом, в 9,4% случаев - отитом, в 1,6% случаев – синуситом. Следовательно, частота встречаемости осложнений ОРЗ в сравниваемых группах до проведения профилактического комплекса достоверно не различались ($p > 0,05$).

Средняя продолжительность 1 эпизода ОРЗ до проведения комплекса профилактики у детей 1 и 2 группы достоверно не отличалась и составляла

соответственно $13,38 \pm 0,27$ и $13,88 \pm 0,90$ дня. Не выявлено достоверных различий и иммунологических параметров 1 и 2 групп часто болеющих воспитанников дома ребенка до проведения традиционного комплекса профилактики и комплекса с включением препарата «Глутоксим».

После проведения традиционного комплекса профилактики в 1 группе ОРЗ без осложнений составили 50,0%, такие осложнения, как острый бронхит наблюдались у 26,0% детей, отит – 12,0%, обструктивный бронхит – 10,0%, пневмония – 2,0%. Средняя продолжительность ОРЗ у детей 1 группы составила $12,74 \pm 0,47$ дня. Следовательно, частота осложнений ОРЗ, средняя их продолжительность до и после проведения традиционного комплекса достоверно не изменились. Иммунологические параметры у часто болеющих детей 1 группы после проведенного лечения также достоверно не изменились.

После проведения комплекса, включающего «Глутоксим», у воспитанников 2 группы ОРЗ протекали без осложнений в 70,2% случаев, что в 1,2 раза чаще, чем до проведения профилактического комплекса, и достоверно чаще, чем после применения традиционного комплекса ($p < 0,05$). ОРЗ осложнялись острым бронхитом – в 21,2% случаев, отитом – в 4,3%, пневмонией и синуситом – в 2,2% случаев. Такое осложнение, как обструктивный бронхит после лечения «Глутоксимом» не встречалось. Средняя продолжительность ОРЗ у детей 2 группы после проведения комплекса, включающего «Глутоксим», составила $10,80 \pm 0,90$ дня, что в 1,3 раза меньше, чем до проведения профилактического комплекса ($p < 0,05$). У воспитанников 2 группы достоверно повысилось содержание в периферической венозной крови Т-лимфоцитов (CD3+) ($p < 0,001$), в том числе Тх-1, продуцирующих ИФН γ ($p < 0,001$). Также после проведения комплекса профилактики, включающего «Глутоксим», достоверно снизилось содержание ЕК с фенотипом CD56+ ($p < 0,001$) и экспрессия CD11b+ молекул на поверхности лимфоцитов ($p < 0,001$). Следовательно, применение препарата «Глутоксим» у часто болеющих воспитанников домов ребенка с перинатальными поражениями центральной нервной снижает частоту и продолжительность ОРЗ, а также частоту встречаемости такого осложнения, как обструктивный бронхит, повышает в периферической венозной крови содержание Т-лимфоцитов, в том числе Тх-1, и снижает активность цитотоксических реакций.

Известно, что в раннем возрасте происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены с Тх2-пути ответа (гуморального), свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Тх1-ответ (клеточный), типичный для инфекционного процесса у взрослых [5]. В ходе исследования при сопоставлении иммунных параметров часто болеющих детей, воспитывающихся в различных условиях, было установлено, что у воспитанников домов ребенка отмечается сниженное содержание Т-лимфоцитов, Т-хелперов, в том числе и Тх-1 и повышенный уровень В-лимфоцитов (CD20+), что, по нашему мнению, отражает задержку переключения иммунного ответа с Тх-2 пути на Тх-1 путь

и замедляет формирование противовирусного иммунитета. Более высокое содержание в периферической крови часто болеющих воспитанников естественных киллеров с фенотипом CD56+ и молекул адгезии CD11b+ на поверхности лимфоцитов, по сравнению с часто болеющими детьми из семьи, свидетельствует о неполном восстановлении иммунной системы этих детей и длительной персистенции вирусной инфекции [5]. Выявленные в ходе нашего исследования нарушения иммунного статуса свидетельствуют о задержке становления иммунитета и обуславливают формирование частой заболеваемости ОРЗ у этих детей.

Заключение

Выявлены изменения иммунного статуса у часто болеющих воспитанников домов ребенка с перинатальными поражениями центральной нервной системы, проявляющиеся в снижении содержания Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов и дисгаммаглобулинемии. У часто болеющих воспитанников, по сравнению с часто болеющими детьми из семьи, данные изменения иммунного статуса наиболее выражены.

Включение препарата «Глутоксим» в комплекс профилактики ОРЗ у часто болеющих воспитанников домов ребенка с перинатальными поражениями центральной нервной системы позволяет корригировать иммунные нарушения, снизить продолжительность ОРЗ и частоту осложнений.

Список использованных источников

1. Лещенко М.В., Тонкова-Ямпольская Р.В., Фрухт Э.Л. Состояние здоровья и развития воспитанников домов ребенка // Российский педиатрический журнал. 2000. №1. С. 48-49.
2. Филькина О.М., Пыхтина Л.А., Воробьева Е.А. и др. Особенности состояния здоровья детей раннего возраста с перинатальными поражениями центральной нервной системы в зависимости от уровня нервно-психического развития и условий воспитания // Сборник научных работ и материалов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы профилактики социального сиротства». Иваново, 2008. С. 91-95.
3. Долотова Н.В. Состояние здоровья детей с перинатальным поражением центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново. 2005. 20 с.
4. Респираторные заболевания: этиопатогенез, клиника, лечение, профилактика/Под ред. М.Г. Романцова.- Руководство для врачей, Санкт-Петербург, 2002-89 с.
5. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. 2005. № 1. С. 66-73.

МЕТОД ТЕРМОПУЛЬСАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ

ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий», г. Иваново, Россия

Введение

В настоящее время синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) рассматривается как вариант минимальной мозговой дисфункции, являющейся исходом перинатального поражения ЦНС. Распространенность СДВГ среди детского населения по данным разных авторов, колеблется от 12 до 29%. Наряду с основными симптомами: расстройством внимания, двигательной расторможенностью и импульсивностью, у детей наблюдается задержка в темпах развития функциональных систем мозга, обеспечивающих такие сложные интегративные функции, как речь, внимание, восприятие, праксис и другие виды высшей психической деятельности. Дети с СДВГ отличаются частой заболеваемостью ОРВИ, более низкими темпами физического развития, частым формированием хронической патологии ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта, нарушений осанки, патологии глаз. Терапия СДВГ вызывает большие трудности, поскольку это заболевание резистентно к большинству лекарственных препаратов. При отсутствии адекватного лечения и коррекции СДВГ развивается хронический дезадаптационный синдром с формированием различных нарушений здоровья [1,2].

Цель исследования заключалась в определении эффективности метода термопульсации для лечения детей с СДВГ.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 23 ребенка с СДВГ. Был использован аппарат «Вита-Терм» (Фирма «Нейрософт», г. Иваново, рег. №29/06010100/1988-01). Воздействие ритмического тепла на назолабиальную зону ребенка осуществлялось ежедневно, курс лечения составлял 10 процедур длительностью 10-15 минут.

Эффективность лечения оценивали по динамике эмоционального и вегетативного статуса, мозгового кровообращения и неврозоподобных симптомов, до и после лечения. Эмоциональный статус регистрировался по эмоционально-поведенческим шкалам. Вегетативный статус определялся с помощью компьютерного электрокардиографа «Поли-Спектр-12». Для оценки мозгового кровообращения использовался компьютерный реограф «Рео-Спектр-НС 1005». Активно выявлялись неврозоподобные симптомы по анкете.

Результаты и обсуждение

Для лечения детей с СДВГ нами был использован метод термопульсации, предложенный В.А. Лихтенштейном. По мнению автора, лечебный эффект термопульсации связан с регуляцией деятельности высших вегетативных центров лимбико-ретикулярного комплекса. Обширные участки ретикулярной формации находятся под прямым влиянием сенсорных импульсов, идущих по тройничному нерву. Воздействие ритмическим теплом на назолабиальную зону, иннервируемую тройничным нервом, является фактором, вызывающим блокаду восходящих активирующих влияний ретикулярной формации ствола мозга. Автор применил метод в клинике нервных болезней для лечения неврозов, неврозоподобных заболеваний и сосудистой патологии головного мозга у взрослых пациентов. Термопульсация ранее использовалась для антенатальной профилактики нарушений здоровья детей, а также лечения детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией [2,3]. Результаты исследований показали, что термопульсация улучшает микроциркуляцию и церебральную гемодинамику, нормализует тонус сосудов головного мозга, вызывает седативно-снотворный, гипотензивный эффект, уменьшает чувство тревоги. Это явилось обоснованием применения метода для лечения детей с СДВГ.

Воздействие ритмическим теплом на назолабиальную зону способствовало улучшению эмоционального статуса у 76,5% детей с СДВГ. У 26,6% детей улучшилось настроение, у 20% - социальные контакты, у 13,3% - познавательная активность, у 20% - уменьшились эмоции гнева и у 13,3% - тревога.

Динамика показателей функционального состояния вегетативной нервной системы также отражала положительное влияние термопульсации. После лечения увеличилось число детей с эйтонией (с 27,78% до 44,4%) за счет уменьшения детей с ваготонией (с 61,1% до 44,4%). На фоне лечения наблюдалось увеличение числа детей с нормальной вегетативной реактивностью с 64,7% до 76,4% за счет уменьшения детей с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивностью. После лечения у детей отмечалось снижение напряжения регуляторных механизмов, о чем свидетельствовала динамика показателей кардиоинтервалограммы при ортостатической пробе.

На фоне лечения у детей достоверно увеличилась Амо ($p < 0,05$) и ИН (с 30,4 до 46,58; $p < 0,05$) усиливалось влияние симпатического отдела ВНС у детей с исходно высоким тонусом парасимпатического отдела. До лечения в ответ на клино-ортостатическую пробу у детей достоверно увеличивались ИН и Амо при снижении ΔX , что свидетельствовало об адекватном повышении тонуса симпатического отдела ВНС. После лечения увеличение ИН сочеталось со снижением ΔX и Мо ($p < 0,05$), АМо при этом не повышалась.

При реоэнцефалографии у 42% детей с СДВГ до лечения выявлена дистония, после лечения у всех детей сосудистый тонус стал устойчивым. После лечения уменьшилось число детей, имеющих повышение сосудистого тонуса во всех отделах с 25% до 16,6% и имеющих повышение тонуса крупных артерий, на фоне снижения тонуса мелких сосудов с 58% до 33,3%.

До лечения у детей с СДВГ отмечалась асимметрия интенсивности кровенаполнения в вертебро-базиллярном бассейне (коэффициент асимметрии реографического индекса (Ка РИ) был $58,1 \pm 12,3$). После лечения Ка РИ уменьшился до $32,08 \pm 7,44$, то есть имелась тенденция к нормализации интенсивности кровенаполнения в вертебро-базиллярном бассейне. Наблюдалось ослабление вертеброгенных влияний на церебральную гемодинамику, о чем свидетельствовало уменьшение диастолического отношения в вертебро-базиллярном бассейне при поворотах головы (с $70,0 \pm 3,3$ до лечения до $60,4 \pm 3,06$ после лечения; $p < 0,05$). На фоне проведения термопulsации у детей с СДВГ наблюдалось облегчение венозного оттока из полости черепа (показатель венозного оттока в каротидных бассейнах после лечения уменьшился с $26,67 \pm 6,44$ до $12,3 \pm 4,76$).

На фоне лечения методом термопulsации среди детей с СДВГ снизилась частота неврозоподобных расстройств. Неврастенический синдром, диагностируемый у 36,3% детей до лечения, отмечался после лечения лишь у 9% детей. Частота встречаемости соматовегетативного синдрома снизилась с 45,4% до 18%. В три раза уменьшилось число детей с жалобами на головные боли. Навязчивые движения, отмечаемые до лечения у 18% детей, и фобические расстройства у 9% детей, после лечения не выявлялись.

Выводы

Таким образом, лечение методом термопulsации способствовало у детей с СДВГ улучшению эмоционального состояния, уменьшению неврозоподобных расстройств, нормализации исходного вегетативного тонуса и вегетативной реактивности, а также мозговой гемодинамики, что доказывает эффективность его применения у данного контингента.

Список использованных источников

1. Олимова К.С. Динамика проявлений и отдаленные последствия перинатальных поражений центральной нервной системы у детей: Автореферат дис.... докт. мед. наук. - М., 2002. - 44с.
2. Харламова Н.В. Клинико-функциональное обоснование применения термопulsации для лечения новорожденных с перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатией// Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Иваново, 1999.- 21с.
3. Чаша Т.В. и др./Актуальные проблемы здоровья семьи.- Иваново, 2000.- С.199-202., С.220-224.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА И ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЦИРКУЛЯЦИЕЙ АНТИКАРДИОЛИПИНОВЫХ АНТИТЕЛ

ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им В.Н.Городкова Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи», Иваново, Россия

Введение

Актуальность проблемы обусловлена высокой частотой нарушений свертывания у новорожденных, которые могут быть как первичными, так и вторичными, если они являются промежуточным звеном патогенеза многих тяжелых заболеваний и процессов, существенно влияя на течение и исходы, делая неэффективной основную патогенетическую терапию [1]. Этиология и механизмы развития коагуляционных нарушений известны у доношенных новорожденных, в меньшей степени - у недоношенных детей, однако до сих пор окончательно не определена роль циркуляции АКЛА в развитии патологии гемостаза. Известно, что у новорожденных, рожденных от матерей с антифосфолипидным синдромом (АФС), выявляются особенности течения раннего неонатального периода с транзиторным нарушением эндокринного статуса и напряженным функционированием иммунной системы [2]. АФА передаются трансплацентарно, однако у новорожденных с циркуляцией АФА не отмечается особенностей течения неонатального периода [3]. В тоже время существует предположение о возможности самостоятельного образования аутоантител у новорожденных [4] и приводятся данные о развитии неонатальных тромбозов у детей с циркуляцией АКЛА [5]. Дискутируемый вопрос до сих пор остаётся не решенным.

Цель исследования: определить влияние циркуляции различных уровней АКЛА на течение раннего неонатального периода и показатели гемостаза у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования

Обследовано 219 недоношенных новорожденных, имеющих различные титры АКЛА IgG. Все дети были разделены в зависимости от степени недоношенности на 4 группы: 160 новорожденных с гестационным возрастом (ГВ) более 32 недель (97 детей с негативными титрами и 63 ребёнка с позитивными титрами АКЛА) и 59 новорожденных с гестационным возрастом менее 32 недель (23 ребёнка с негативными и 36 – с позитивными титрами АКЛА). Сравнимые группы были сопоставимы по гестационному возрасту, массе тела и росту. Средняя масса тела у «позитивных» новорожденных с ГВ более 32 недель составила 2101,4±55,9г,

у «негативных» - $2308,4 \pm 40,9$ г. Средняя масса тела у «позитивных» новорожденных с ГВ до 32 недель составила $1248,1 \pm 54,2$ г, у «негативных» детей - $1377,9 \pm 118,2$ г. Средний рост у «позитивных» новорожденных, рожденных после 32 недель гестации составил $42,7 \pm 0,40$ см, у «негативных» детей - $44,7 \pm 0,21$ см, у «позитивных» новорожденных с ГВ до 32 недель - $37,2 \pm 0,55$ см, у «негативных» – $38,0 \pm 0,94$ см.

Всем новорожденным наряду с клиническим обследованием на 1-3 и 5-8 дни жизни определяли уровни антител к кардиолипину (АКЛА) класса IgG иммуноферментным количественным методом, набором “Anti-Cardiolipin Screen” (“Orgentec Diagnostika GmbH”) на автоматическом ридере “EL 808” фирмы “БИО-ТЕК” (США). Коагуляционный гемостаз оценивали хронометрическими показателями свертывания крови, выполненными на анализаторе гемостаза “STA Compact” (Франция) с объемом пипетирования от 5 до 200 мкл с использованием реактивов фирмы “Diagnostika Stago”. Определение уровней фибриногена проводилось клотинговым методом Клауса с использованием реактивов “STA Fibrinogen”. Для исследования активности внутреннего пути коагуляции определяли АЧТВ клотинговым методом с использованием реактивов “STA АРТТ”. Определение протромбинового времени (ПВ) выполняли реактивами “STA Neoplastin Plus”. При определении тромбинового времени использовали реактивы “STA Trombin” (“Boehringer Mannheim - Diagnostika Stago”). Для исследования тромбоцитарного компонента гемостаза регистрировали и анализировали количество тромбоцитов и тромбоцит (РСТ) на гематологическом анализаторе «VEGA ABX». Проводился анализ гистограмм тромбоцитов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ «Statistica, vers. 6», дисперсионного однофакторного анализа (ANOVA), оценки силы влияния по Плохинскому Н.А. (1990).

Результаты и обсуждение. Средние титры АКЛА у детей с ГВ до 32 недель в первые дни жизни составили $31,4 \pm 3,4$ GPL, у детей после 32 недель $16,8 \pm 1,4$ GPL ($p < 0,0001$). Средние титры АКЛА у детей с ГВ до 32 недель на 5-8 дни жизни составили $32,3 \pm 8,6$ GPL, у детей с ГВ более 32 недель $9,5 \pm 1,2$ GPL ($p < 0,0001$).

В группе более зрелых новорожденных с позитивными уровнями АКЛА титры антител в первые три дня жизни составили $32,0 \pm 2,32$ GPL, с негативными титрами - $7,19 \pm 0,40$ GPL. В группе детей, рожденных до 32 недель гестации, с позитивными уровнями АКЛА, титры антител составили $44,8 \pm 4,09$ GPL, с негативными титрами - $10,3 \pm 1,19$ GPL. В группе более зрелых новорожденных с позитивными уровнями АКЛА титры антител на 5-8 дни жизни составили $19,5 \pm 3,20$ GPL, с негативными – $5,42 \pm 0,33$ GPL. В группе детей, рожденных до 32 недель гестации, с позитивными уровнями АКЛА, титры антител на 5-8 дни жизни составили $49,7 \pm 11,2$ GPL, с негативными титрами - $4,82 \pm 1,18$ GPL. Следует отметить, что у детей, рожденных после 32 недель гестации, в динамике раннего неонатального периода титры антител у «позитивных» новорожденных достоверно

уменьшались, тогда как у детей, рожденных ранее 32 недель гестации, имевших позитивные показатели антител – не имели тенденции к снижению. Выявлены корреляции уровней АКЛА с гестационным возрастом ($r=-0,23$), с массой тела ($r=-0,31$), ростом ($r=-0,32$), оценкой по Апгар ($r=-0,21$) и по шкале Даунса ($r=-0,40$).

Течение раннего неонатального периода у новорожденных в группах существенно различалось. Так у новорожденных с ГВ более 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, ДВС-синдром имел место в 7,94% случаев, у «негативных» развитие данного синдрома не отмечалось. У новорожденных с ГВ менее 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, ДВС-синдром имел место в 50,0% случаев, у негативных – в 26,1%. По результатам исследований выявлена высокая частота висцеральных геморрагий (23,2%), тяжелых геморрагий, включая внутрочерепные (49,5%), средней тяжести и тяжелой церебральной ишемии (95,5%) у новорожденных с позитивными уровнями АКЛА. В то же время, у детей с негативными уровнями АКЛА анализируемые показатели составили соответственно: 5,0%, 20,8% и 27,4% случаев. Тяжелые ВЖК у новорожденных с ГВ более 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, составили 12,7%, у «негативных» таковых не отмечалось. Тяжелые ВЖК у новорожденных с ГВ менее 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, составили 52,7%, у «негативных» – 34,8% ($p<0,05$). Уровни АКЛА, определяемые у новорожденных, зависели от тяжести ВЖК ($38,4\pm 5,18$ GPL у детей с тяжелыми ВЖК и $18,3\pm 2,10$ GPL у детей с легкими ВЖК). У детей с ВЖК уровни АКЛА составили $10,48\pm 1,36$ GPL в «негативной» группе менее зрелых новорожденных и $45,0\pm 4,82$ GPL – в «позитивной» группе. Следует отметить, что высокие титры АКЛА выявлены у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией, которые составили $49,5\pm 9,52$ GPL.

У новорожденных, имевших позитивные титры АКЛА, тяжелая церебральная ишемия имела место в 30,2% случаев, у негативных – в 11,8% ($p<0,05$). ЗВРП у новорожденных с ГВ более 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, составили 30,2%, у негативных – 23,7%. У новорожденных с ГВ менее 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, ЗВРП имела место в 33,3% случаев, у негативных – в 26,1% ($p<0,05$). У новорожденных с позитивными титрами отмечалась высокая частота тяжелого РДС (31,3%), тогда как у негативных она составила 11,7% ($p<0,05$), частота пневмонии составила 47,5% и 19,2% соответственно ($p<0,05$). Тяжелый РДС у новорожденных с ГВ более 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, составил 20,6%, у негативных – 4,12%. У новорожденных с ГВ менее 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, тяжёлый РДС имел место в 50,0% случаев, у негативных – в 26,1% ($p<0,05$). У новорожденных с ГВ менее 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, ИВЛ использовалась в 83,3% случаев, у негативных – в 52,2% ($p<0,05$). У новорожденных с ГВ более 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, ИВЛ имела место в 37,1% случаев, у негативных – 11,5%.

У новорожденных с позитивными титрами отмечалась высокая частота постгипоксической кардиопатии - 58,4%, тогда как у «негативных» она составила 23,5%. Исходы неонатальной патологии также зависели от уровней АКЛА, которые в группе позитивных детей в 22,2%, а в группе негативных в 5,8% случаев были летальными. Акцидентальная инволюция тимуса является стандартным морфологическим отражением активации Т-лимфоцитарного звена иммунной системы и в связи с этим относится к объективным критериям СВО. Нами проанализированы изменения уровней АКЛА у недоношенных новорожденных с акцидентальной инволюцией тимуса, удостоверившие, что у 17 детей с этой патологией имели место высокие уровни АКЛА ($48,8 \pm 6,62$ GPL). Полученные данные можно объяснить снижением толерантности иммунной системы, способствуя образованию АКЛА у детей в критическом состоянии.

Рост титров АКЛА у новорожденных в динамике раннего неонатального периода отмечался в 16,2% случаев. У 2,9% детей этой группы тесты стали позитивными только на 5-8 дни. Изменения титров могут быть связаны как с образованием, так и с изменениями условий фиксации антител на клеточных мембранах, а также с замедленным удалением из организма. При этом их циркуляция являлась признаком тяжести состояния детей, поскольку при тяжелых вариантах неонатальной патологии (РДС, перинатальные поражения ЦНС, ДВС-синдром) титры АФА оставались достоверно повышенными и не снижались в динамике наблюдения.

Нами проведен сравнительный анализ частоты нарушений плазменного звена гемостаза в зависимости от циркуляции АКЛА у новорожденных. У детей с ГВ более 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, гипокоагуляция в тестах АЧТВ имела место в 28,0% случаев, у «негативных» – в 9,68%. У новорожденных с ГВ менее 32 недель, имеющих позитивные титры АКЛА, гипокоагуляция в тестах АЧТВ имела место в 48,2% случаев, у негативных – в 12,5% ($p < 0,05$). Уровни фибриногена в динамике на 5 - 8 дни жизни составили у детей с ГВ более 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, $1,88 \pm 0,08$ г/л, имевших негативные титры – $2,39 \pm 0,14$ г/л, у детей с ГВ менее 32 недель, имеющих позитивные титры АКЛА, - $1,32 \pm 0,26$ г/л, имевших негативные титры – $2,63 \pm 0,59$ г/л, ($p < 0,05$). У новорожденных с ГВ менее 32 недель, имевших позитивные титры АКЛА, длительность АЧТВ составила $96,5 \pm 13,9$ сек., у негативных – $65,3 \pm 9,1$ сек. ($p < 0,05$). У новорожденных с ГВ менее 32 недель, имеющих позитивные титры АКЛА, протромбиновый индекс составил $41,8 \pm 9,3\%$, у негативных – $69,5 \pm 12,1\%$ ($p < 0,05$). Изменения тромбоцитарного звена гемостаза у детей с позитивными уровнями антител заключались в достоверном снижении числа тромбоцитов, в сравнении с негативными ($193,0 \pm 7,22 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$ и $248,1 \pm 13,1 \cdot 10^3 \text{ mm}^3$ соответственно), и снижении тромбокрита ($0,294 \pm 0,06\%$ и $0,135 \pm 0,02$).

Следует отметить, что сила влияния по Н.А. Плохинскому (1990) уровней АКЛА на тяжесть ВЖК составила 43,2%, на тяжесть церебральной ишемии – 43,4%, оценку по шкале Даунса – 46,1%, исход заболевания -

54,2%, развитие тромбогеморрагического синдрома – 53,2%. Итак, наибольшее влияние уровни АКЛА у недоношенных новорожденных оказывали на исходы заболеваний и развитие нарушений гемостаза, тяжесть РДС и перинатальных поражений ЦНС, что подтверждает значение данного фактора в развитии тяжелых форм неонатальной патологии у недоношенных детей. Корреляции АКЛА с показателями шкалы Даунса и сроками гестации детей позволяют заключить, что уровни АКЛА в большей степени зависят от тяжести состояния, чем от степени зрелости новорожденных. У детей, при выхаживании которых ИВЛ не использовалась, титры антител в динамике раннего неонатального периода уменьшались в 2 раза, тогда как у детей, при выхаживании которых использовалась ИВЛ, не имели тенденции к снижению. Оценка силы влияния АКЛА на суммарную балльную оценку выраженности неврологических, дыхательных и гематологических нарушений составила 23,2%, 20,1%, 29,1%.

Заключение

Результаты выполненных исследований позволяют считать, что циркуляция повышенных уровней АКЛА у недоношенных новорожденных взаимосвязана с тяжестью их состояния и является фактором риска развития декомпенсированных нарушений гемостаза.

Список использованных источников

1. Чупрова, А.В. Система неонатального гемостаза в норме и при патологии (научный обзор) [Текст] / А.В. Чупрова // Бюллетень СО РАМН. – 2005. - № 4 (118). – С. 13-19.
2. Бондарь, О.Е. Особенности гормональной адаптации новорожденных, родившихся у матерей с антифосфолипидным синдромом [Текст] / О.Е. Бондарь, Л.П. Пономарева, А.Н. Керова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 64-67.
3. Anti-cardiolipin antibodies in fetal blood and amniotic fluid derived from patients with the anti-phospholipid syndrome [Text] / S.B. Cohen, M. Goldenberg, J. Rabinovici et al. // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15, N. 5. – P. 1170-1172.
4. Detection of anti-phospholipid and anti-DNA antibodies and their idiotypes in newborns of mothers with anti-phospholipid syndrome and SLE [Text] / N. Zurgil, R. R. Bakimer, A. Tincani et al. // Lupus. – 1993. – Vol. 2. – N. 4. – P.233-237.
5. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children [Text] / G. Kenet, S. Sadetzki, H. Murad et al. // Stroke. – 2000. – Vol. 31, N. 6. - P. 1283-1288

ИШЕМИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Федеральное государственное учреждение “Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н.Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи”, г.Иваново, Россия

Введение

Одним из наиболее тяжелых и частых заболеваний почек у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, является ишемическая нефропатия (ИН), частота которой по данным Е.Н.Байбариной (1999г) достигает 95,6% [1]. В структуре заболеваемости отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова Росмедтехнологий» частота ишемической нефропатии в 2007 году составила 85%, в 2008г – 72,3%.

Ишемическая нефропатия ухудшает течение сомато-неврологической патологии, может привести к различным осложнениям, например, массивным внутрижелудочковым кровоизлияниям, явиться причиной тяжелой инвалидности и летальности. Крайним ее проявлением является острая почечная недостаточность. Однако, клинические проявления ишемической нефропатии маскируются критическим состоянием ребенка и часто диагностируются лишь при максимальных степенях тяжести, в то время как исход заболевания напрямую зависит от своевременности и адекватности терапии [1]. Поэтому, необходимы новые специальные методы исследования патологии почек у новорожденных.

Универсальной ответной реакцией на повреждение почечной ткани считается повышение активности ферментов нефротелия в моче. Активность холинэстеразы (ХЭ) в моче отражает состояние клубочкового аппарата почек. На основании исследования активности этого фермента можно судить о нарушении проницаемости гломерулярного фильтра [4].

Согласно современным представлениям содержание молекул средней массы (МСМ) в жидкостях организма отражает степень выраженности эндогенной интоксикации, а распределение МСМ между плазмой крови и мочи позволяет более достоверно оценить выделительную функцию почек [2, 3].

Целью нашей работы явилось дать клиничко-лабораторную характеристику ишемической нефропатии различной степени тяжести у доношенных новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, определить активность холинэстеразы в моче и

уровень молекул средней массы в плазме крови и моче у этих детей в раннем неонатальном периоде.

Выполнено обследование 118 доношенных новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, с ишемической нефропатией, в том числе: 60 детей с ИН I (I группа), 35 - с ИН II (II группа) и 23 - с ИН III степени тяжести (III группа). Контрольную (IV) группу составили 40 здоровых новорожденных. Проводили изучение факторов медико-биологического анамнеза матерей. Клиническое обследование детей выполнялось в соответствии со стандартами оказания высокотехнологичной медицинской помощи, утвержденных приказами Минздравсоцразвития.

У 76 новорожденных с ишемической нефропатией I, II и III степени тяжести и 20 здоровых детей выполнялось количественное определение активности холинэстеразы (КФ 3.1.1.8) в разовой порции мочи на 1-й и 5-7-й дни жизни с использованием наборов фирмы "DiaSys" на биохимическом анализаторе "SAPPHIRE - 400" (Япония). Активность холинэстеразы определяли в единицах на 1 мг, выделенного с мочой креатинина (Ед/мг креатинина) [5].

У 83 новорожденных с ишемической нефропатией разной степени тяжести и 40 здоровых - оценивали эндогенную интоксикацию по уровню МСМ в плазме крови; выделительную функцию почек - по распределению МСМ между плазмой крови и мочи в разовой порции на 1-й и 5-7-й дни жизни методом Н.И.Габриэлян (1984) в модификации М.Я.Малаховой (1995) [3].

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью стандартных программ математико-статистического анализа (Microsoft Excel Version:7.0) с расчетом средней арифметической величины (M) и ошибки репрезентативности средней величины (m). Достоверность различий оценивалась по коэффициенту Стьюдента (t).

Возраст матерей обследованных детей находился в пределах 16-45 лет. Экстрагенитальные заболевания имели большинство матерей детей с ИН (73,3%, 74,3%, 82,6%, 52,5%, соответственно группам I, II, III, IV, $p_{I,II,III-IV}<0,05$). Чаще диагностировались анемия, вегетососудистая дистония и заболевания мочевыделительной системы. Акушерско-гинекологический анамнез был отягощен у большинства матерей детей с ИН (68,3%, 71,4%, 82,6%, 45,0%, $p_{I,II,III-IV}<0,05$). У женщин, родивших детей с ИН III, в 4,3 раза чаще отмечались воспалительные процессы гениталий, в 1,4 раза чаще - искусственные медицинские аборт. Все матери детей с ИН имели осложненное течение настоящей беременности: гестоз (58,3%, 62,9%, 73,9%, 40,0%, $p_{II,III-IV}<0,05$), угроза прерывания беременности (15,0%, 28,6%, 30,4%, 7,5%, $p_{II,III-IV}<0,05$), фетоплацентарная недостаточность (28,3%, 40,0%, 52,2%, 20,0%, $p_{III-IV}<0,05$). Дети с ИН чаще развивались в условиях хронической внутриутробной гипоксии (50,0%, 54,3%, 73,9%, 20,0%, $p_{I,II,III-IV}<0,01$). У большинства женщин, родивших детей с ИН, роды протекали с осложнениями (93,3%, 100,0%, 100,0%, 37,5%, $p_{I,II,III-IV}<0,001$).

Следовательно, новорождённые с ишемической нефропатией антенатально развивались в условиях фето-плацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии, обусловленной гестозом, угрозой прерывания беременности, экстрагенитальной и генитальной патологией матери; рождались от осложненных родов.

В асфиксии родились 50 (83,3%) новорожденных с ишемической нефропатией I и все дети с ИН II и III степени тяжести. У всех детей было диагностировано перинатальное поражение ЦНС: церебральная ишемия II степени имела место у 43 (71,7%), 18 (51,4%) и 4 (17,4%); церебральная ишемия III – у 17 (28,3%), 17 (48,6%) и 19 (82,6%); внутрижелудочковые кровоизлияния – у 50 (83,3%), 31 (88,6%) и 20 (87,0%); субарахноидальные кровоизлияния – у 13 (21,7%), 8 (22,9%) и 10 (43,5%) новорожденных с ИН I, II и III, соответственно. Врожденная пневмония была у 35 (58,3%), 23 (65,7%) и 11 (47,8%) новорожденных с ИН I, II и III. Генерализованная внутриутробная инфекция была выявлена у 7 (11,7%), 4 (11,4%) и 11 (47,8%) новорожденных, она проявлялась менингоэнцефалитом, пневмонией, кардитом, гепатитом, энтероколитом и перитонитом. У одного (4,3%) ребенка с ИН III был диагностирован врожденный сепсис.

Ишемическая нефропатия I проявлялась отечным синдромом I степени; мочевым синдромом в виде легкой протеинурии (0,130-0,500г/л), микрогематурии (у 36,6% детей); значения креатинина сыворотки крови находились в пределах 90-130 мкмоль/л, мочевины – 8,5-17,0 ммоль/л, диурез у всех новорожденных был достаточным. На высоте клинических проявлений скорость клубочковой фильтрации была сниженной в 2,2 раза, канальцевая реабсорбция воды - на 4,6%, по сравнению с нормой.

У детей с ишемической нефропатией II диурез был сниженным (олигурия менее 24 часов у 23,9%) или достаточным (у 77,1% детей); отечный синдром I-II степени; мочевого синдром в виде легкой (0,130-0,500 г/л у 74,3%) и умеренной (1,000-3,000 г/л у 25,7% детей) протеинурии, гематурии (у 54,3%), цилиндрурии (гиалиновые и зернистые цилиндры у 14,3% детей); значения креатинина и мочевины сыворотки крови были выше 130 мкмоль/л и 16,7 ммоль/л, соответственно. Скорость клубочковой фильтрации была сниженной в 3,5 раза, канальцевая реабсорбция воды - на 8,3%, по сравнению с нормой.

При ишемической нефропатией III у всех детей отмечалось длительное снижение диуреза (олигурия более 24 часов или анурия); выраженный отечный синдром II-III степени; мочевого синдром в виде легкой (0,130-0,500 г/л у 60,9% детей), умеренной (1,000-2,990 г/л у 21,7%) и выраженной (3,000-9,900 г/л у 17,4%) протеинурии, нарастающего характера, гематурии (у 69,6%), цилиндрурии (гиалиновые и зернистые цилиндры у 21,7% детей); значения креатинина и мочевины сыворотки крови были выше 130 мкмоль/л и 16,7 ммоль/л, соответственно. Отмечалась стадийность течения. Скорость гломерулярной фильтрации была сниженной в 7,1 раза, канальцевая реабсорбция воды - на 10,8%.

У всех новорожденных с ишемической нефропатией в раннем неонатальном периоде отмечались признаки гипоперфузии почек (снижение усредненной по времени максимальной скорости кровотока) и нарушения внутривисочечной гемодинамики (патологические типы кровотока, снижение конечной диастолической скорости), признаки повышенной сосудистой резистентности (повышение индекса резистентности).

Нами было выявлено значительное повышение уровня молекул средней массы в плазме крови у детей с ишемической нефропатией всех степеней тяжести на 1 день жизни, по сравнению со здоровыми детьми ($0,260 \pm 0,013$ е.о.п.): при ИН I - $0,451 \pm 0,022$ е.о.п. ($p < 0,001$), при ИН II - $0,543 \pm 0,034$ е.о.п. ($p < 0,001$), при ИН III - $0,541 \pm 0,027$ е.о.п. ($p < 0,001$). Уровень МСМ в плазме крови у детей с ИН II и III был достоверно выше, чем у детей с ИН I ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). Уровень МСМ в моче на 1 день жизни у здоровых детей ($0,190 \pm 0,011$ е.о.п.) достоверно отличался от значения данного показателя у детей с ИН всех степеней тяжести: при ИН I - $0,890 \pm 0,027$ е.о.п. ($p < 0,001$), при ИН II - $0,749 \pm 0,025$ е.о.п. ($p < 0,001$), при ИН III - $0,389 \pm 0,025$ е.о.п. ($p < 0,001$). Но у детей с ИН I и II уровень МСМ в моче был достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в плазме крови, у детей с ИН III - достоверно ($p < 0,01$) ниже.

На 5-7 день жизни у детей с ишемической нефропатией уровень МСМ в плазме крови оставался выше, чем у здоровых детей ($0,252 \pm 0,007$ е.о.п.): при ИН I - $0,425 \pm 0,017$ е.о.п. ($p < 0,001$), при ИН II - $0,451 \pm 0,037$ е.о.п. ($p < 0,001$), при ИН III - $0,606 \pm 0,025$ е.о.п. ($p < 0,001$). Уровень МСМ в моче у детей с ИН I и II составил $0,607 \pm 0,024$ е.о.п. ($p < 0,01$) и $0,578 \pm 0,040$ е.о.п. ($p < 0,01$), соответственно, у детей с ИН III - $0,402 \pm 0,023$ е.о.п. ($p < 0,01$), по сравнению со здоровыми детьми ($0,200 \pm 0,012$ е.о.п.). Уровень МСМ в моче у детей с ИН I и II по-прежнему был достоверно выше, чем в плазме крови ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно), у детей с ИН III - достоверно ниже ($p < 0,001$).

Следовательно, у детей с ишемической нефропатией всех степеней тяжести было выявлено значительное превышение уровня молекул средней массы в плазме крови в раннем неонатальном периоде, что свидетельствует о высоком уровне эндогенной интоксикации. При ишемической нефропатии I и II степени высокий уровень молекул средней массы в плазме крови сопровождается их достаточным выведением с мочой, а при ишемической нефропатии III - не компенсируется их адекватным выведением.

Кроме того, было выявлено выраженное превышение активности холинэстеразы в моче на 1-й день жизни у новорожденных с ИН III степени тяжести ($14,2 \pm 0,8$ Ед/мг креатинина): в 4,7 раза по сравнению со здоровыми детьми ($3,0 \pm 0,2$ Ед/мг креатинина, $p < 0,001$), в 3,6 раза по сравнению с детьми с ИН I ($4,0 \pm 0,3$ Ед/мг креатинина, $p < 0,001$) и II ($4,0 \pm 0,4$ Ед/мг креатинина, $p < 0,001$). Активность ХЭ в моче у новорожденных с ИН I и II на 1-й день жизни достоверно не отличалась между собой и от контрольной группы. К концу раннего неонатального периода активность ХЭ в моче увеличилась у

новорожденных с ИН всех степеней тяжести ($p < 0,001$). Активность ХЭ у новорожденных с ИН I ($6,9 \pm 0,4$ Ед/мг креатинина, $p < 0,05$) и II ($8,8 \pm 0,4$ Ед/мг креатинина, $p < 0,001$) достоверно не отличалась между собой, но была выше, чем у здоровых детей, в 1,2 и 1,6 раза, соответственно. У новорожденных с ИН III активность ХЭ была повышена значительно ($51,8 \pm 4,2$ Ед/мг креатинина): в 9,0 раз по сравнению со здоровыми детьми ($p < 0,001$), в 7,5 раз – с ИН I ($p < 0,001$) и в 5,9 раз – с ИН II ($p < 0,001$). Следовательно, у новорожденных с ишемической нефропатией в раннем неонатальном периоде имеет место повышение активности холинэстеразы в моче: при ишемической нефропатии I и II – умеренное в конце раннего неонатального периода, при ишемической нефропатии III – выраженное на 1-й и 5-7 дни жизни. Таким образом, ишемическая нефропатия – это частая тяжелая патология новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии.

В раннем неонатальном периоде у новорожденных с ишемической нефропатией имеет место высокий уровень эндогенной интоксикации, который у детей с ишемической нефропатией I и II степени тяжести связан прежде всего с критическим состоянием детей, а при ишемической нефропатии III – еще и со сниженной выделительной функцией почек в связи с тяжелым их поражением. Для ишемической нефропатии III степени тяжести характерно нарушение состояния клубочкового аппарата почек, о чем свидетельствует повышение активности холинэстеразы в моче в раннем неонатальном периоде, начиная с первого дня жизни.

Определение молекул средней массы в плазме крови и моче и активности холинэстеразы в моче на первый день жизни дает возможность диагностировать тяжелую ишемическую нефропатию у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, еще до развития выраженных клинических проявлений, что позволяет своевременно начать адекватную терапию и тем самым предупредить тяжелые нарушения состояния здоровья ребенка, снизить летальность при данной патологии.

Список использованных источников

1. Байбарина Е.Н. Нарушения функции почек при критических состояниях у новорождённых детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1999.
2. Козлова Е.М. Нарушения функций почек у новорожденных, перенесших гипоксию: Дис. ... канд. мед. наук. – Н.Новгород, 2003. – 24с.
3. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Метод. рекомендации / Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А., и др. – М., 1985. – 19с.
4. Фокеева В.В., Длин В.В., Мищенко Б.П., Балтаев У.Б. // Клиническое значение ферментурии при заболеваниях почек у детей. Метод. рекомендации. – М., 1989.
5. Recommendation of the German Society for Clinical Chemistry. Standardization of methods for the estimation of enzyme activities in biological fluids: Standard method for determination of cholinesterase activity // Clin. Chem., Clin. Biochem. – 1992. – №30. – С.163-170.

РОЛЬ МАТЕРИНСКИХ И ПЛАЦЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ПЛОДОВ

Федеральное государственное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова Росмедтехнологий», г. Иваново, Россия

Введение

Общеизвестно, что во время беременности формируется специфическая функциональная система «мать-плацента-плод», функции которой направлены на достижение единственной цели - вынашивание и рождение живого здорового ребенка. Влияние различных экзо-эндогенных факторов на компоненты системы либо опосредованное действие материнских факторов риска на этапе эмбрио- и раннего фетогенеза приводит к формированию врожденных заболеваний и пороков развития, в т.ч. сердечно-сосудистой системы по мнению ряда авторов [1, 2, 3] пороки сердца у плодов и новорожденных в 93% случаев относят к мультифакториальным, лишь в 2% случаев формирование пороков связывают с генными мутациями и в 5% случаев – хромосомными нарушениями. Ежегодно в России рождается около 1,5 миллиона детей с врожденными аномалиями сердца и сосудов. Пороки сердца составляют 10% среди всех аномалий развития и встречается, в среднем, с частотой 8 случаев на 1000 новорожденных [2].

К инфекционным агентам, оказывающим влияние на формирование врожденных пороков сердечно-сосудистой системы у плодов и новорожденных относят вирусы краснухи, простого герпеса, вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, хламидии, микоплазмы, уреаплазмы. Часто встречаются ассоциации микроорганизмов, нарушающие органогенез, к ним относятся смешанная аэробно-анаэробная флора, вирусно-бактериальная флора, смешанные вирусные инфекции [4, 5]. Клинические проявления внутриутробной инфекции зависят от вида и вирулентности возбудителя, путей проникновения к плоду, срока гестации и иммунологической реактивности женщины. Повреждающее действие возбудители оказывают двумя путями: развитие деструктивно-воспалительных процессов в органах плода и изменение их структуры (прямое тератогенное действие) и формирование стойких нарушений в виде пороков развития [2, 3].

Принимая во внимание, что основной причиной формирования врожденных пороков развития является сочетанное воздействие различных факторов, влияющих на закладку и формирование сердца и сосудов до сих пор в литературных источниках четко не отражена роль основных материнских факторов риска и их связь с формированием пороков сердца.

Цель. Целью исследования явилось определение роли материнских и плацентарных факторов риска в формировании аномалий развития сердца и сосудов у плодов и новорожденных.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленной цели проведен ретроспективный анализ 64 протоколов патологоанатомического исследования плодов и новорожденных, умерших в клинических отделениях НИИ Материнства и Детства им. В.Н. Городкова за период с 2003 – 2008 гг. Частота пороков развития сердца в указанный промежуток времени колебалась от 0,1 – 0,2 % , т.е. в различные года 1 – 2 ребенка на 1000 новорожденных. Наибольший процент пороков сердечно-сосудистой системы зафиксирован в 2005 и 2007 годах.

Плоды и новорожденные с врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы распределились следующим образом: 35 плодов с пороками развития сердца, полученных в результате индуцированного прерывания беременности по медицинским и генетическим показаниям в сроке гестации 22-27 недель, 8 новорожденных с экстремально низкой массой тела, появившихся на свет в результате самопроизвольного прерывания беременности в 22-27 недель и 21 новорожденный, родившийся с пороками развития сердца в сроке 28-41 неделя.

Результаты и обсуждение

Проведен ретроспективный анализ материнских и плацентарных факторов риска. Установлено, что в формировании пороков сердечно-сосудистой системы играют основную роль следующие материнские факторы риска: аднексит и кольпит – у 39,9% женщин, угроза прерывания в ранние сроки у 22,5 % пациенток, вызванная артериальной гипертензией и гестозом средней степени тяжести, хронический пиелонефрит у 15,8% и анемия I – II степени у 11,5% беременных. В 22, 6% случаев беременность осложнилась угрозой невынашивания на 25 – 30 неделях, обусловленная хронической плацентарной недостаточностью. По данным УЗИ многоводие I – II степени у 9,8% пациенток сочеталось с плацентитом. Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы чаще встречались у плодов и новорожденных в 19,6% случаев при III – IV беременности. Закономерным является тот факт, что предшествующие беременности завершились самопроизвольными выкидышами.

Проанализированные структурные особенности последов (64) позволили выявить следующие плацентарные факторы риска развития пороков сердечно-сосудистой системы: в 19,5% случаев – гипоплазия плаценты II – III степени, в 93,5% случаев вирусно-бактериальное воспаление базальной децидуальной пластинки, плацентарных и внеплацентарных оболочек, в 47,2% сочетание вирусного базального децидуита с васкулитом стволых и промежуточных ворсин, в 33,2% различные варианты

нарушения созревания ворсинчатого хориона, в 57,1% случаев – острое нарушение маточно - плацентарного кровообращения, в 47,7% случаев – хронические нарушения материнского и плодового кровообращения. Последний относится к фактору высокого риска гематогенной генерализации воспаления в антенатальном периоде. В 42 плацентах диагностировано восходящее экссудативное воспаление, которое проявлялось децидуохорионитом внеплацентарных оболочек – 16 плацент (38,1%), плацентарным хориоамнионитом 14 органов (33,3%), субхориальным интервиллузитом – 12 последов(28,6%). Варианты нарушения созревания ворсинчатого хориона классифицировались на хаотично расположенные склерозированные ворсины (19%), диссоциированный тип нарушения созревания ворсин (14,2%) и промежуточные незрелые ворсины (9,5%). Острые нарушения кровообращения в виде различной по площади отслойки нормально расположенной плаценты, апоплексии, нодулярной ишемии встречались в 5 раз чаще при самопроизвольном прерывании беременности, чем при родах в 28 – 30 недель. Хронические нарушения материнского и плодового кровообращения при доношенной беременности в виде геморрагических инфарктов диагностированы в 28,7%, а ишемические инфаркты – в 19% случаев. В зонах некроза эпителия локализовались очаги дистрофического обызвествления, наряду с повышенным отложением фибриноида в межворсинчатом пространстве (16 плацент; 76%). Обозначенные структурные изменения формировали афункциональные зоны.

Степень выраженности процессов адаптации и компенсации (АКП) в плаценте зависела от срока гестации. Так, в плацентах 22-27 недель адаптивные процессы представлены очаговым полнокровием промежуточных ворсин и пролиферацией цитотрофобласта с формированием синцитиальных почек преобладали над очаговыми компенсаторными процессами. Недоразвитие компенсаторных процессов в 28 – 37 недель авторы связывают с пролиферативным сосудисто-стромальным виллузитом и поствоспалительным склерозом стромы ворсин.

В зависимости от гестационного возраста плодов и новорожденных систематизированы врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы. Согласно классификации Н.А. Белоконь (1990 г.) выявлено несколько типов пороков сердца. Во-первых, аномалии с гипертрофией малого круга кровообращения: с дефектом в мембранозной части межжелудочковой перегородки (20,8%), в мышечной (10,8%), с дефектом межпредсердной перегородки(7,4%) и открытый артериальный проток (2,9%). Во-вторых, пороки с гипертрофией: аномалия Эбштейна (10,4%), стеноз устья аорты (14,9%) и коарктация аорты (4,4%). Наибольший удельный вес при анализе структурных аномалий составили изолированные пороки сердца в виде дефекта мембранозной части межжелудочковой перегородки (28,3%).

В 47,7% случаев выявлены следующие сочетанные формы пороков сердца: стеноз устья аорты с вторичным фиброэластозом левого желудочка (24,5%), высокий дефект межжелудочковой перегородки со стенозом устья и

коарктацией аорты (13,2%) и дефект мышечной части межжелудочковой и межпредсердной перегородок (10%).

В зависимости от гестационного возраста плода и новорожденного врожденные пороки сердца отличаются локализацией и их сочетанием. Так в группе плодов и новорожденных (43) с экстремально низкой массой тела, в 68,6% случаев выявлены изолированные дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок. У недоношенных и доношенных новорожденных со сроком гестации 28-41 неделя (21) доминируют комбинированные пороки сердца, такие как транспозиция магистральных сосудов и общий артериальный ствол (60%), а также сочетание стеноза устья аорты с вторичным фиброэластозом левого желудочка (40%). Плоды и новорожденные, погибшие в перинатальном периоде имели в 12% случаев множественные пороки развития. Пороки сердца сочетались с врожденной гидроцефалией, микроцефалией, хейлогнатопалатосхизом, поликистозом почек с кистофиброзом поджелудочной железы.

Средняя продолжительность жизни детей, родившихся с изолированными, комбинированными и сочетанными пороками развития составила у плодов с экстремально низкой массой тела 17 дней, у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28-37 недель – 8 дней и у доношенных новорожденных 2 суток.

Заключение

1. К материнским факторам риска, оказывающим влияние на формирование пороков сердца и сосудов у плодов и новорожденных, относятся: три и более предшествующие беременности, хроническое воспаление органов мочевыделительной и половой систем, анемия, артериальная гипертензия и гестоз средней и тяжелой степени тяжести.

2. В рамках сформированной функциональной системы «мать-плацента-плод» основную роль в формировании аномалий сосудов и сердца играет восходящий путь генерализации бактериальной флоры и гематогенный -вирусных инфекций с последующим воспалением в плаценте и у плода - новорожденного.

3. Поскольку пороки развития сердечно-сосудистой системы формируются в I триместре беременности, диагностированные в структурах плаценты и эндометрия морфологические изменения, вызванные вирусным, вирусно-бактериальным воспалением и связанные с острым нарушением маточного кровообращения, могут оказывать влияние на формирование врожденных аномалий, с учетом тератогенного терминационного периода, только на протяжении первых десяти недель гестации.

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

Будюхина О.А.¹, Барановская Е.И.¹, Даниленко Н.Г.², Левданский О.Д.²

РОЛЬ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗ *GSTM1*, *GSTT1* В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель¹
ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», г. Минск²

Введение

Фетоплацентарная недостаточность является важнейшей проблемой перинатальной медицины. Несмотря на успехи в профилактике и лечении фетоплацентарной недостаточности (ПН), частота этой патологии не снижается, составляет от 4 до 22% всех беременных, а при вирусной и бактериальной инфекции до 60% [Малевич Ю.К., Шостак В.А., 2007, Тютюник В.Л., 2002]. За последние 10 лет в акушерстве отмечается рост тяжелых форм ФПН до 22-26%.

Внутриутробная гипоксия и гипоксия в родах в 20-50% случаев являются причиной перинатальной смертности, в 59% - причиной мертворождаемости [Ткаченко А.К., 2006].

Накопленные к настоящему времени научные знания свидетельствуют о том, что развитие ФПН определяется многими факторами. Формирование плода зависит как от генетической программы его развития, так и от структурной и функциональной полноценности плаценты. Однако при наличии большого количества этиологических факторов в 40-50% всех случаев задержки развития плода выявить причину не удастся [Охапкин М.Б., Хитров М.В., Ильяшенко И.Н., 2000; H.A. Wollmann, 1998].

Фетоплацентарная недостаточность - мультифакториальная патология, результат действия функционально ослабленных вариантов (аллелей) множества генов на фоне неблагоприятных внутренних и внешних факторов [1].

Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз (*M1*, *P1*, *T1*) относятся к так называемой глутатионзависимой антиоксидантной системе и кодируют синтез ферментов II фазы детоксикации. Глутатион-S-трансферазы – семейство ферментов, играющих ключевую роль во второй фазе детоксикации ксенобиотиков. Полиморфные (определенные) аллели генов, кодирующих глутатион-S-трансферазы, приводят к синтезу менее активных форм ферментов (*GSTP1*) либо полному отсутствию такового (*GSTM1* и *GSTT1*). Анализ сочетания полиморфных аллелей генов системы детоксикации ксенобиотиков позволяет предположить «быстрый» или «медленный» тип метаболизма ксенобиотиков.

Мутации генов *GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*, приводящие к снижению активности ферментов глутатионзависимой антиоксидантной системы, играют роль в развитии плацентарной недостаточности [3]. При наличии определенных полиморфизмов генов *GST* происходит истощение глутатионзависимой антиоксидантной защиты, угнетение детоксицирующей функции плаценты, приводящей к развитию плацентарной недостаточности и рождению детей с низкой оценкой по шкале Апгар.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей аллельного полиморфизма генов *GSTT1*, *GSTM1* в плаценте при плацентарной недостаточности.

Материал и методы исследования

Нами обследовано 142 женщины. Все пациентки были разделены на четыре группы. Контрольную – I группу составили 33 беременные с физиологическим течением беременности. В основную группу вошли 109 женщин с различными клиническими вариантами фетоплацентарной недостаточности. Так во II группу вошли 45 беременных с диагностированной во время беременности хронической фетоплацентарной недостаточностью. В III группу вошли 49 беременных с синдромом задержки роста плода (СЗРП), подтвержденным постнатально при рождении ребенка ниже 10 перцентиля или 2σ , соответствующего сроку гестации. В IV группу вошли 15 беременных с антенатальной гибелью плода.

Диагноз плацентарной недостаточности был выставлен на основании динамического наблюдения за развитием беременности, кардиотокографии, ультразвукового исследования, доплерометрии маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока и подтвержден при морфологическом исследовании последов.

ДНК для генотипирования выделено из ткани плаценты. Образцы плацент были получены при родоразрешении через естественные родовые пути или путем операции кесарево сечение. В образцах полученного ДНК методом полимеразной цепной реакции исследована частота нулевого аллеля генов *GSTT1*, *GSTM1*.

Диагностика аллельных состояний генов глутатион-S-трансфераз M1 и T1 включает определение 2 делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1*. Анализ аллельного состояния генов *GSTM1* и *GSTT1* осуществляется методом мультиплексной ПЦР со специфическими праймерами (таблица 1) совместно с геном *CYP1A1*, который служит в качестве внутреннего контроля. Амплификационная смесь объемом 15 мкл должна содержать 1,5 мкл 10x буфера для taq-ДНК-полимеразы (750 ммоль/л Tris-HCl (pH 8.8), 200 ммоль/л $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0,1% Тритон X-100, 10 моль/л Тартразин, 5% Фикол 400), по 7,5 пкмоль каждого из праймеров (табл. 5), 0,6 мкл DMSO, 25 нмоль MgCl_2 , по 5 нмоль каждого из dNTP, 3 единицы taq-ДНК-полимеразы. Приготовление амплификационной смеси осуществляется в пробирке Eppendorf (1,5 мл).

В пробирки для ПЦР вносится по 1,2 мкл растворенной ДНК-матрицы и 13,8 мкл амплификационной смеси, после чего пробирки следует поместить в амплификатор. Программа амплификации должна включать следующие этапы: начальная денатурация при 95°C в течение 5 минут, 33 цикла синтеза (денатурация при 95°C в течение 30 секунд, 30 секунд на отжиг праймеров при 60°C и 1 минута элонгации при 72°C), финальная элонгация – 4 минуты при 72°C и охлаждение до 4°C.

Таблица 1. - Последовательности праймеров

Ген	Праймер
GSTM1	[F] - 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3'
	[R] - 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'
GSTT1	[F] - 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3'
	[R] - 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'
CYP1A1	[F] - 5'-TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT-3'
	[R] - 5'-CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT-3'

Наличие гомозигот по нормальному аллелю «+» или гетерозигот определяется по наличию на электрофореграмме фрагмента длиной 215 п.н. для гена *GSTM1* и 480 п.н. для гена *GSTT1*. Отсутствие фрагментов свидетельствует о гомозиготности по нулевому аллелю (генотип 0/0). Успешность прохождения амплификации определяется по присутствию фрагмента гена *CYP1A1* размером 340 п.н. Таким образом, гетерозиготные по мутациям в генах *GSTM1* и *GSTT1* лица (генотип +/-) рассматривались в одной группе с носителями нормальных генов *GST* в гомозиготном состоянии (генотип +/+).

Результаты и обсуждение

Выявлено, что частоты положительных аллелей генов *GSTM1* и *GSTT1*, в особенности *GSTT1*, превышают распространенность нулевых аллелей. Доля гомозигот по генам *GSTM1* и *GSTT1* у беременных составила 38% и 12% соответственно, что соответствует популяционному уровню белорусов [Левданский О.Д., 2007]. Из этого следует, что большинство обследованных беременных имеют нормально функционирующие глутатион-S-трансферазы. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.- Частоты аллельных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* в плацентах обследуемых

Аллельное состояние гена	Количество (n)	(p%±s _p ,%)
<i>GSTM1</i> +	88	(61,97±4,07)
<i>GSTM10/0</i>	54	(38,03±4,07)
<i>GSTT1</i> +	125	(88,03±2,72)
<i>GSTT10/0</i>	17	(11,97±2,72)

При анализе распределения сочетания различных генотипов *GSTM1* и *GSTT1* генов сочетанные генотипы были разделены на 4 подгруппы: генотипы *GSTM1*+/*GSTT1*+ – 1 подгруппа, генотипы *GSTM10/0*/*GSTT1*+ – 2 подгруппа, генотипы *GSTM1*+/*GSTT10/0* – 3 подгруппа, генотипы *GSTM10/0*/*GSTT10/0* – 4 подгруппа. У обследуемых родильниц преобладал функционально активный генотип *GSTM1*+/*GSTT1*+ (54,93±4,16%). В таблице 3 представлены суммарные данные по результатам анализа делеций генов *GSTM1* и *GSTT1* в плацентах обследуемых.

Таблица 3.- Частоты комбинаций аллельных вариантов *GSTM1* и *GSTT1* в плацентах обследуемых

Аллельные состояния генов	Количество (n)	(p%±s _p ,%)
<i>GSTM1</i> +/ <i>GSTT1</i> +	78	(54,93±4,16)
<i>GSTM10/0</i> / <i>GSTT1</i> +	47	(33,10±3,95)
<i>GSTM1</i> +/ <i>GSTT10/0</i>	10	(7,04±2,15)
<i>GSTM10/0</i> / <i>GSTT10/0</i>	7	(4,93±1,82)

При анализе аллельного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* у родильниц исследуемых групп выявлено, что доля родильниц без делеции (или с делецией в гетерозиготном состоянии) в контрольной группе составила 72,73±7,75%, в группе сравнения – 49,54±4,78% ($\chi^2=4,6$, p=0,03) (рис. 1).

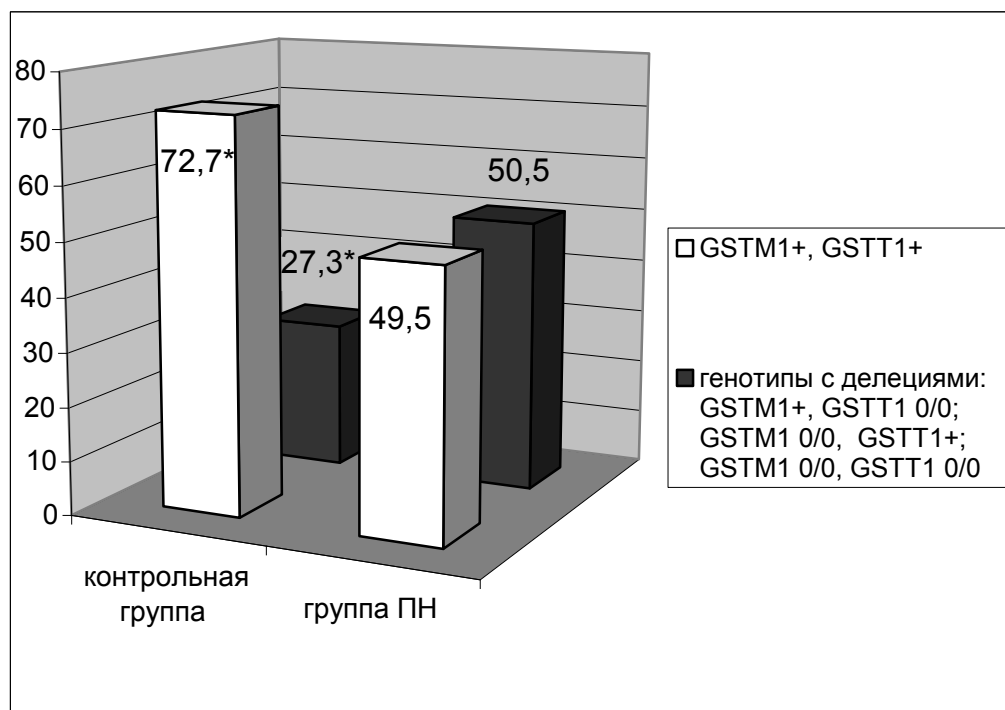


Рисунок 1. – Аллельный полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* в плацентах при физиологическом течении беременности и при плацентарной недостаточности

Примечания: * статистически значимое различие с группой плацентарной недостаточности

При анализе данных аллельного полиморфизма *GSTM1* и *GSTT1* при различных клинических вариантах фетоплацентарной недостаточности выявлено, что в группе женщин с хронической плацентарной недостаточностью без СЗРП (II группа) доля родильниц с функционально активным генотипом *GSTM1+/GSTT1+* составила $31,11 \pm 6,9\%$, генотипы с различными вариантами делеций (*GSTM10/0/GSTT1+*; *GSTM1+/GSTT10/0*; *GSTM10/0/GSTT10/0*) выявлены в $68,89 \pm 6,9\%$ случаев ($\chi^2=11,58$, $p=0,00066$).

Генотипы с делециями *GSTM1* и/или *GSTT1* (2-4 подгруппы) в группе родильниц с СЗРП (III группа) выявлены в 1,5 раза чаще по сравнению с контрольной группой.

Наиболее низкофункциональный генотип *GSTM10/0/ GSTT10/0* выявлен только в основной группе в $5,0 \pm 1,81\%$ случаев.

При внутриутробной гибели плода (IV группа) не выявлено статистически значимых особенностей аллельного полиморфизма в генах *GSTM1* и *GSTT1*, что можно объяснить ведущим значением инфекционного и других факторов в декомпенсации ФПН.

В таблице 4 представлены результаты анализа аллельного полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* в группах.

Таблица 4. – Частоты комбинаций аллельных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* в исследуемых группах

Аллельное состояние генов	Контроль (I группа) n=33 (p%±s _p ,%)	ПН (II группа) n=45 (p%±s _p ,%)	СЗРП (III группа) n=49 (p%±s _p ,%)	Антенатальная гибель плода (IV группа) n=15 (p%±s _p ,%)
<i>GSTM1</i> +/ <i>GSTT1</i> +	n=24 (72,73±7,75) $\chi_{1,2}^2=11,58$, p=0,00066	n=14 (31,11±6,9)	n=30* (61,23±6,96) $\chi_{3,2}^2=7,38$, p=0,0066	n=10* (66,67±12,17) $\chi_{4,2}^2=4,58$, p=0,033
<i>GSTM1</i> 0/ <i>GSTT1</i> +	n=8 (24,24±7,46)	n=20* (44,45±7,41) P _{2,4} =0,028	n=17 (34,69±6,8)	n=2 (13,33±8,77)
<i>GSTM1</i> +/ <i>GSTT1</i> 0/0	n=1 (3,03±2,98)	n=6 (13,33±5,07)	n=2 (4,08±2,83)	n=1 (6,67±6,44)
<i>GSTM1</i> 0/ <i>GSTT1</i> 0/0	-	n=5 (11,11±4,68)	-	n=2 (13,33±8,77)
Всего с делециями	n=9* (27,27±7,75) $\chi_{1,2}^2=11,58$, p=0,00066	n=31 (68,89±6,9)	n=19* (78,78±6,96) $\chi_{3,2}^2=7,38$, p=0,0066	n=5* (33,33±12,17) $\chi_{4,2}^2=4,58$, p=0,033

Заключение

1. Доля гомозигот по генам *GSTM1* и *GSTT1* у беременных составила 38% и 12% соответственно, что соответствует популяционному уровню белорусов.
2. Делеции в генах суперсемейства *GST*: *GSTM1* и *GSTT1* ассоциированы с развитием плацентарной недостаточности (p=0,03).
3. При хронической фето-плацентарной недостаточности и гипоксии плода без СЗРП в плацентах родильниц выявлена высокая частота генотипов с делециями (*GSTM1*0/*GSTT1*+; *GSTM1*+/*GSTT1*0/0, *GSTM1*0/*GSTT1*0/0), что свидетельствует о снижении дыхательной функции плаценты при ноль-полиморфизме в *GSTM1* и *GSTT1* (p=0,0003) (OR 6,03, 95% CI 1,93-18,98).

Список использованных источников

1. Алаймазян, Э.К. Молекулярная медицина – новое направление в акушерстве и гинекологии / Э. К. Алаймазян, В.С. Баранов // Акушерство и гинекология.- 2002.-№4.- С. 12-17.
2. Малевич, Ю.К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю.К. Малевич, В.А. Шостак.- Минск: Беларусь, 2007.- 157с.
3. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз М1, Т1, Р1 / О.Н. Беспалова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней.- 2006.- Том LV. –Выпуск 2.- С. 25-31.
4. Роль GST-генов в формировании репродуктивной патологии / А.В. Шабалдин [и др.] // Акушерство и гинекология.- 2007.-№4.- С. 23-26.
5. Mandruzzato, G. Intrauterine restriction (IUGR) / G. Mandruzzato [at. al.] // J Perinat Med.-2008. - Vol.36. - №4. - P.277-281.

Ильина Е.Г., Шеина Т.В., Зацепин И.О., Хмель Р.Д., Гутковская Д.О.

РЕДУКЦИОННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛУЧЕВОЙ КОСТИ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Беларусь

Введение

Редукционные пороки скелета (РПС) являются тяжелой инвалидизирующей патологией человека, частота которой составляет 1:4000-5000 новорожденных [3]. РПС характеризуются продольными и поперечными редукциями разнообразной локализации, уровня поражения и их сочетаний. РПС может быть как изолированным или системным врожденным пороком развития (ВПР), так входить в состав множественных ВПР (МВПР).

Несмотря на достаточно широкую распространенность РПС клинико-генетический анализ их практически не проводился, в литературе встречаются лишь отдельные работы зарубежных авторов [3] по эпидемиологическим исследованиям всех типов РПС в целом. Хотя большинство случаев РПС являются спорадическими, наблюдения этой патологии в семьях, при генетических синдромах [1-2, 4-5]свидетельствуют о вкладе наследственной компоненты в их этиологию, что особенно касается лучевой кости и РПС 1-х пальцев кистей (РЛК), включая их аплазию и гипоплазию.

По данным Национального генетического регистра Беларуси этот тип РПС составляет до 40% всех случаев аплазий пальцев, зарегистрированных в Беларуси за последние 20 лет. Поскольку РЛК как самостоятельная нозологическая форма не изучалась в клинико-генетическом аспекте, актуальность проведенного исследования является очевидной.

Цель: С учетом изложенного целью работы явилось проведение клинико-генетических исследований, установление риска повторения РЛК и оптимизация медико-генетического консультирования при РЛК.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужила клинико-генетическая информация о 436 пробандах с РЛК и их семьях, зарегистрированных в Национальном регистре за период 1988-2008 гг. Материал разделен на подгруппы с изолированными РЛК (79 наблюдений) и в составе МВПР (357).

Использовались клинико-генетический, цитогенетический, статистический методы, а также компьютерная диагностическая программа «Синдиаг» (собственная разработка).

Результаты и обсуждение

При изучении клинической вариабельности РЛК у 436 пробандов установлено, что изолированные (системные) варианты этой патологии составили только 18,1%, в составе МВПР – 81,9%, в т.ч. синдромы различной этиологии – 51,2%, структура последних представлена в таблице 1. Как можно видеть вклад синдромов наследственной этиологии оказался достаточно высоким, составив 27,8% во всей исследуемой группе, а в составе МВПР – 33,9%, т.е. у каждого третьего ребенка с РЛК в составе МВПР имеет место синдром генной или хромосомной этиологии. Эти данные необходимо учитывать при медико-генетическом консультировании и обследовании таких семей с проведением цитогенетического обследования и с использованием предложенной нами программы «Синдиаг» для уточнения диагноза.

Спектр наследственных синдромов, включающих РЛК, оказался достаточно разнообразным, включая 18 рецессивно наследуемых нозологических форм, 17 – доминантно наследуемых, 5 – хромосомной этиологии, а наиболее частым был синдром Холта-Орама (кисть-сердце тип 1). При установлении моногенно наследуемого синдрома риск для потомства определяется по стандартным законам менделевского наследования, при хромосомной патологии – в зависимости от типа аберрации.

Синдромы и ассоциации не наследственной этиологии составили 23,6% от всей группы с преобладанием ВПР поля «средней линии» VACTERL и комплексов амниотических тяжей. Указанные в этой группе синдромы обычно спорадические и риск повторения для sibсов и потомства не велик.

В отличие от изученных ранее в нашей лаборатории врожденных аномалий (атония, ВПР почек, желудочно-кишечного тракта и т.д.), частота МВПР при которых колебалась от 40 до 60% с вкладом наследственных синдромов в пределах 12-18%, при РЛК выявлена совершенно иная картина.

Дальнейший анализ мы проводили отдельно, но по общей схеме, в подгруппах изолированных РЛК и РЛК в составе неклассифицированных комплексов МВПР (НК МВПР).

Соотношение полов пробандов с РЛК представлено в таблице 2. Как можно видеть, при изолированных РЛК разницы в соотношении полов не выявлено, но при НК МВПР и в обеих подгруппе в целом достоверно преобладали мальчики ($t = 4,1$ и $4,2$ соответственно, $P < 0,001$). Такой феномен наблюдается для многих нозологических форм ВПР, однако общепринятого объяснения ему пока не найдено, хотя считается, что он может свидетельствовать в пользу мультифакториального наследования, для которого характерна разная подверженность к формированию ряда ВПР у разных полов. Кроме того, в группе НК МВПР могут быть не распознанные синдромы с X-сцепленным рецессивным наследованием, за счет которых возрастает число мальчиков.

Таблица 1 – Этиологическая и нозологическая структура РЛК, входящих в состав МВПР.

Аутосомно-рецессивное наследование	Аутосомно-доминантное наследование	X-сцепленное рецессивное наследование	Ассоциации, не уточненная и средовая этиология	Хромосомная этиология
Баллера-Герольда - 8	Адамса-Оливера - 1	MASA - 1	Амниотическ. тяжи-30	Трисомия 18 - 9
Ваарденбурга А - 1	Апер – 1		Гольденхара - 5	4,ХУУ - 2
Коффина-Сирис - 1	Ваарденбурга I - 1		Диабетическая -3	Прочие - 3
Коэна - 1	Грейга – 1		Ди Георга – 1	
Нагер - 9	Кабуки - 1		Клиппеля-Фейля – 2	
Ноя-Лаксовой - 1	Кисть-стопа-матка – 1		Де Ланге – 6	
СЛО – 2	Клейдокраниальный-1		Поланда – 19	
Фанкони - 3	Ногти-надколенник - 1		Ханхарта – 3	
Фразера – 1	ОДД – 1		CHARGE – 1	
Фринса – 1	Подколен. птер. – 2		FFU - 8	
Юберга - 3	СКД - 1		VACTERL - 25	
С тригоноцефалии - 2	Таунса-Брокса - 1			
OFD II – 1	ТООД – 1			
Radio-digital - 1	Холта-Орама – 45			
Sk-фокомелия - 2	BOR - 1			
TAR – 1	ЕЕС - 1			
VATER-гидроцефалии- 5	LL-амелия - 1			
ХК-апрозэнцефалии-1				
Всего - 44	Всего - 62	Всего - 1	Всего - 103	Всего - 14

Таблица 2 – Соотношение полов пробандов при изолированных РЛК и в составе НК МВПР

Пол	Изолированные	НК МВПР	Всего
Женский	35	50	85
Мужской	44	84	128
Всего	79	134	213

Изолированные РЛК не приводят к летальному исходу, но создают серьезные функциональные и косметические проблемы, хирургическая коррекция которых не всегда успешна. Эти ВПР имеют четкий морфологический континуум от гипоплазии 1 пальца до аплазии лучевой кости.

Беременность плодом с изолированным РЛК редко заканчивается мертворождением, но не доношиваются $26 \pm 0,8\%$, что достоверно выше популяционной частоты, составляющей $11,0 \pm 0,06\%$. Причина этого факта остается неясной. Средняя масса доношенных девочек ($3,02 \pm 0,5$ г) и мальчиков ($3,01 \pm 0,4$ г) была на нижней границе нормы.

При анализе формально-генетических характеристик изолированных РЛК указаний на наличие тератогенных или потенциально тератогенных воздействий во время беременности не было. Хромосомных aberrаций у родителей не выявлено, кроме 1 случая инверсии 9 хромосомы (вариант нормы) у отца.

Средний возраст матерей ($24,2 \pm 0,5$ лет) и отцов ($27,2 \pm 0,5$ лет) от популяционных данных достоверно не отличался ($25,2 \pm 0,08$ и $27,2 \pm 0,1$ лет соответственно), что косвенно свидетельствует против существенного вклада доминантной компоненты в этиологию РЛК. Кровного родства родителей не отмечено, частота симпатрических браков не отличалась от популяционных данных ($6,4 \pm 0,6\%$ и $7,1 \pm 0,05\%$ соответственно, $t = 0,29$, $P > 0,05$), как частота спонтанных аборт ранних сроков ($6,7 \pm 0,5\%$ и $11,7 \pm 0,6\%$ соответственно, $t = 1,3$, $P > 0,05$). Отсутствие изменения величин «индикаторов» доминантного и рецессивного наследования позволяют считать вклад этих компонент в этиологию несущественным.

Среди ВПР у родственников пробандов с РЛК отмечены 2 случая расщелины губы и неба (сестра, дядя), по 1 случаю гипоплазии почки и анэнцефалии у сестер и полидактилии у дяди. В 5 семьях наблюдались РПС у родственников, из них в 3 случаях имелась передача по вертикали, в том числе и от отца к сыну, что позволяет предполагать аутосомно-доминантное наследование, в 2 случаях РПС отмечен у дяди и двоюродной сестры. Ни в одном случае не было совпадения по локализации РЛК и степени тяжести, что говорит в пользу мультифакториального наследования.

В нашем материале среди 48 sibсов не было случаев повторения РЛК, не найдено таких наблюдений и в литературе, что позволяет считать риск для sibсов при изолированном РЛК не превышающим 1%. Для определения риска для потомства имеющегося материала недостаточно.

В группе РЛК в составе НК МВПР (134 случая) изучен спектр сопутствующих ВПР, представленный в таблице 3.

Таблица 3 – Спектр наиболее частых ВПР, сопутствующих РЛК

№	ВПР	Общее число пробандов	% пробандов *
1	Центральная нервная система	45	21,1%
	в том числе гидроцефалия	15	7,4%
	микроцефалия	14	6,9%
	ВПР глаз	8	3,9%
	прочие (5 нозологических форм)	9	4,4%
2	Расщелина губы/неба	10	4,7%
3	Сердечно-сосудистая система	49	23,0%
	в том числе дефекты сердечных перегородок	21	10,3%
	прочие (7 нозологических форм)	18	8,9%
4	Желудочно-кишечный тракт	50	23,5%
	в том числе атрезия пищевода	20	9,9%
	атрезия ануса	13	6,4%
	прочие (5 нозологических форм)	19	9,4%
5	Мочевыделительная система	34	16,0%
	в том числе а-гипоплазия почек	16	7,5%
	подковообразная почка	6	2,8%
	прочие (7 нозологических форм)	12	6,0%
6	Мужские половые органы (162 пробанда (3 нозологические формы)	20	12,3%
7	Опорно-двигательный аппарат	72	33,8%
	в том числе синдактилия	18	8,9%
	гипо-аплазия прочих трубчатых костей	18	8,9%
	косолапость	14	6,9%
	контрактуры	13	6,4%
	вывих бедра	9	4,4%
	прочие (4 нозологические формы)	14	6,9%

* Расчет частоты ВПР в % проводился на суммарное количество изолированных РЛК и НК МВПР – 213 случаев.

Как можно видеть, наиболее частыми сопутствующими ВПР были аномалии скелета, реже остальных наблюдались ВПР почек, но, тем не менее, мы рекомендуем обязательное УЗ обследование всех детей с РЛК, т.к. у 10% из них имеют место гипоплазия почек или подковообразная почка, которые могут не проявляться клинически. Своевременное выявление этих ВПР позволит предотвратить их возможные серьезные осложнения. Неслучайное сочетание этих ВПР (индекс синтропии больше 1) подтверждает наличие т.н. «акроренального поля развития».

Мы также рекомендуем обязательное УЗ исследование сердечно-сосудистой системы в связи с наличием таких ВПР у каждого пятого ребенка с РЛК.

При РЛК в составе МВПР недоношенными были 35,8%, каждый пятый (19,4%) младенец родился мертвым. Это объясняется наличием во многих таких комплексах МВПР тяжелых, несовместимых с жизнью аномалий развития. Средняя масса доношенных девочек ($2,8 \pm 0,2$ кг) и мальчиков ($2,7 \pm 0,2$ кг) в этой группе была существенно меньше нижней границы нормы (2,99 кг и 3,06 кг соответственно), что вообще характерно для МВПР различной этиологии.

При расчете «индикатора» доминантного типа наследования – среднего возраста отцов – отличий от популяционных данных выявлено не было ($26,2 \pm 0,4$), возраст матерей от популяционного также не отличался ($25,4 \pm 0,4$).

Отсутствие таких «индикаторов» рецессивного наследования как кровное родство супругов, повышение частоты симпатрических браков и спонтанных абортос косвенно свидетельствуют против существенного вклада этого типа передачи в этиологию этой группы ВПР.

Среди ВПР у родственников пробандов было 4 случая врожденного порока сердца, 2 случая гипоспадии и по 1 наблюдению расщелины губы и неба, гипоплазии почек, удвоения почек, паховой грыжи и вывиха бедра. Повторных случаев РПС не было. Таким образом, наличие РЛК в составе НК МВПР не изменяет величину эмпирического риска, общепринятого при этой патологии (2%).

Заключение

1. В этиологии РЛК имеется существенный вклад моногенных компонент за счет большого числа синдромов с таким типом наследования.
2. В пользу мультифакториального наследования части случаев этого ВПР свидетельствует наличие морфологического континуума проявлений, разница в частоте поражения полов.
3. Риск повторения для sibсов пробандов с изолированной РЛК не превышает 1%, а в случаях НК МВПР – 2%.
4. Рекомендуется целенаправленное обследование пробандов для исключения, в первую очередь, сопутствующих ВПР мочевыделительной и сердечно-сосудистой систем.

Список используемых источников

1. Al Kaissi A., Klaushofer K., Krebs A. A novel malformation complex of bilateral preaxial radial ray-thumb aplasia // *Cases J.* – 2008.
2. Caglauan A., Kokly E., Saatci C., Gunes T., Ozkul., Narin N., Baykan A., Dundar M. Holt-Oram syndrome in two generations with translocation $t(9;15)(p12;q11.2)$ // *Ann. Saudi Med.* – 2008. – V. 28. – P. 209-212.

3. Calzolari E., Manservigi D., Garami G., Cochi G., Magnani C., Milan M. Limb reduction defects in Emilia Romagna, Italy: epidemiologic and genetic study in 173209 consecutive birth // J. Med. Genet. – 1990. – V. 27. – P. 353-357.
4. Philandrianos C., Salazard B., Casanova D. Two rare cases of association of thumb hypoplasia and polydactyly of homolateral foot // J. Hand Surg. – 2009. – V. 34. – P.125-127.
5. Soltan H., Holmes L. Familial occurrence of malformations possibly attributed to vascular anomalies // J. Pediatr. – 1986. – V. 108. – P. 112-114.

К.А. Моссэ, Н.И. Моссэ

ПОЛИМОРФИЗМ 4G/5G ГЕНА АКТИВАТОРА ИНГИБИТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА 1 (РАI-1) И ЕГО ВКЛАД В НАСЛЕДСТВЕННУЮ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ИНФАРКТУ МИОКАРДА.

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г.Минск, Республика Беларусь

Введение

Необходимость использования принципиально новых подходов при изучении основ генетической предрасположенности к тромбозу диктуется существующей на сегодняшний день концепцией о полигенном характере тромбофилии, которая постулирует наличие не одного, а нескольких генетических вариантов модифицирующих риск развития заболевания. В этой связи, особый интерес уделяется явлению аллельного полиморфизма, которое присуще большинству генов человека, в том числе, тем, продукты которых вовлечены в регуляцию физиологического тока крови.

К настоящему времени выявлено несколько десятков генетических вариантов, носительство которых ассоциировано с развитием протромботических сдвигов в системе гемостаза и/или риском атеротромбоза. Большинство из них кодирует компоненты плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза.

Одним из основных компонентов антисвертывающей системы крови является ингибитор активатора плазминогена (РАI-1) [1]. Этот белок регулирует тканевый и урокиназный активаторы плазминогена. Он циркулирует в плазме крови, а также присутствует в гранулах тромбоцитов. РАI-1 синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками, адипоцитами [2]. РАI-1 обладает значительной ингибиторной активностью в отношении активатора плазминогена в плазме и тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза. Повышение уровня РАI-1 связано с увеличением риска тромбозов [3].

Показано, что уровень РАI-1 в плазме крови ассоциирован с полиморфизмом в области промотора гена РАI-1, представляющего собой однонуклеотидную делецию/инсерцию гуанина (4G/5G). Люди, гомозиготные по 4G-аллелю, обладают более высоким уровнем содержания

PAI-1 в плазме, а гомозиготные по 5G-аллелю – более низким. Влияние 4G/5G – полиморфизма гена PAI-1 на риск развития инфаркта миокарда до сих пор точно не установлено. Некоторые результаты свидетельствуют, что генотип 4G/4G обуславливает повышенный риск инфаркта миокарда (ИМ) [4], но в то же время имеются сообщения, что этот генотип является нейтральным [5] или даже протекторным [6].

Цель работы – разработка эффективного метода тестирования полиморфного варианта 4G/5G гена PAI-1 с использованием современных молекулярно-генетических технологий и определение популяционных частот аллелей полиморфизма в контрольной группе и у пациентов с ИМ для установления роли исследуемого маркера в развитии данной патологии.

Материалы и методы

Контрольная группа состояла из 150 человек, сдающих донорскую кровь в ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии», не имеющих в анамнезе тромботических эпизодов и проживающих в г. Минске. Исследуемую группу составили 130 пациентов с инфарктом миокарда, состоящих на учете в ГУ «РНПЦ «Кардиология».

В качестве биологического материала использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов крови и экстрагированную из пятен крови, высушенных на специальных бланках.

Определение аллельных вариантов полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 выполняли с использованием автоматического капиллярного электрофореза с полихромным лазерным сканированием в генетическом анализаторе ABI PRISM 310 после амплификации специфических ДНК-последовательностей гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Амплификацию проводили с использованием праймеров, фланкирующих участок ДНК, содержащий данный полиморфизм. Прямой праймер PAI-1F был синтезирован с флуоресцентной меткой 6-FAM на 3' конце:

1. PAI-1F – CACAGAGAGAGTCTGGCCACGT-FAM
2. PAI-1R – CCAACAGAGGACTCTTGGTCT

Реакционная смесь с конечным объемом 20 мкл содержала 1хПЦР буфер, 2.5мМ MgCl₂, 200 мкМ dNTP, по 5пМ праймеров и 0,75 ЕД Taq полимеразы. После денатурации образцов при 95°C в течение 5 минут следовали 35 циклов амплификации при следующих температурно-временных условиях: 30 с денатурации при 95°C; 30 с отжига при 54°C и 40 с синтеза при 72°C. На завершающей стадии синтеза пробирки выдерживали в течение 5 минут при 72°C.

Продукты ПЦР анализировали с помощью автоматического капиллярного электрофореза в генетическом анализаторе ABI PRISM 310. Из каждой реакции 1 мкл амплификата смешивали с 0.5 мкл маркера молекулярного веса ROX 350 (Applied Biosystems) и 8.5 мкл деионизированного формамида. Смесь денатурировали в течение 2 минут

при 95°C. Электрофорез проводили при следующих параметрах: время инъекции образца в капилляр — 7с, время разделения – 24 мин., напряжение – 7,5 кВ, длина детектора – 36 см. Для разделения использовали 4% раствор полимера POP-4™ (Applied Biosystems). Обработку данных и определение аллелей выполняли с помощью пакета компьютерных программ GENESCAN (Applied Biosystems).

Результаты и обсуждение

Для исследования возможной связи полиморфизма 4G/5G промоторной области гена PAI-1 с предрасположенностью к артериальным тромбозам и инфаркту миокарда разработана оригинальная методика ДНК-анализа с использованием ПЦР и автоматического капиллярного электрофореза.

Ранее для идентификации аллелей данного полиморфизма были предложены несколько методик с использованием сайтформирующей ПЦР с последующей рестрикцией; ПЦР в реальном времени и аллель-специфическая ПЦР [8–10]. Каждый из этих методов имеет свои недостатки – длительное время анализа, высокая себестоимость, необходимость использования коммерческих наборов, большое количество ручных операций. Общий недостаток всех методик то, что они не позволяют непосредственно идентифицировать аллели, а определяют их за счет косвенных характеристик синтеза или расщепления ПЦР-продукта.

В отличие от применявшихся ранее, использованная нами методика позволяет определять аллели полиморфизма 4G/5G непосредственно по разнице в размере фрагмента ДНК, составляющую один нуклеотид. Результаты представлены на рисунке 1.

Применение разработанной технологии позволяет значительно снизить стоимость анализа, уменьшить количество ручных операций и, соответственно, вероятность получения недостоверных результатов, а также автоматически сохранять все полученные результаты в компьютерной базе. Высокие чувствительность и разрешающая способность метода дают возможность проводить интерпретацию полученных данных практически в 100% случаев, максимально уменьшая количество повторных анализов.

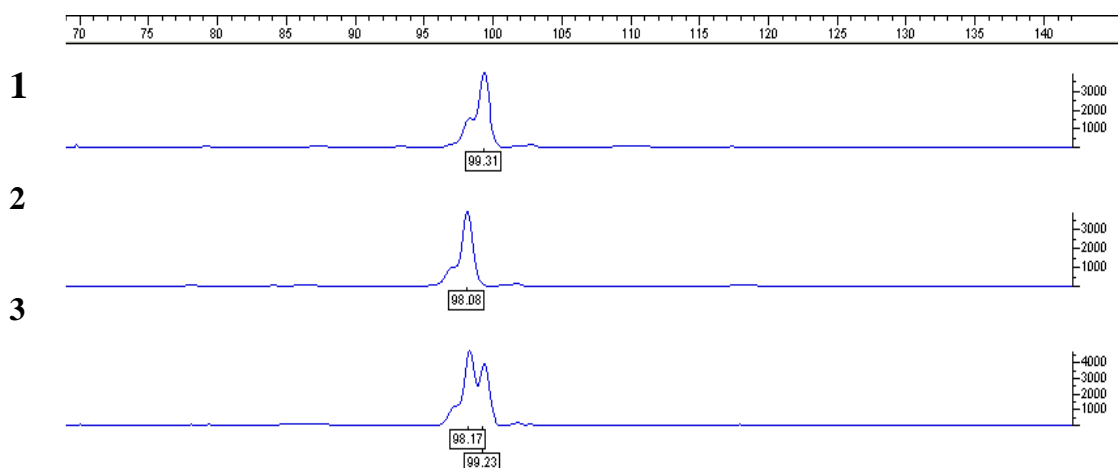


Рисунок 1 - Варианты генотипа по полиморфизму 4G/5G гена PAI-1, идентифицированные в ходе проведения исследования: 1– аллели 5/5, 2 – 4/4, 3 – 4/5

С помощью разработанной методики распределение аллелей гена PAI-1 было исследовано в контрольной группе из 150 человек (300 хромосом). Частота аллеля 4G в этой группе составила 53,6%. Выявлено 43 (28,7%) гомозиготных носителя и 75 (50%) гетерозиготных носителей данного аллеля. Частота аллеля 5G составила 46,4%. В гомозиготном состоянии он был выявлен у 32 (21,3%) человек.

Как видно из таблицы 1 наши результаты достаточно хорошо согласуются с данными, полученными в США, Швеции и Чехии.

Таблица 1. Частоты генотипов полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 в различных популяциях (в процентах).

	4/4	4/5	5/5
Беларусь	28,7	50,0	21,3
Россия [11]	35,5	46,9	17,6
США [12]	29	47	24
Швеция [13]	31	47	22
Швеция [14]	32	48	20
Италия [15]	24,3	50,3	25,4
Чехия [16]	28,2	47,9	23,9
Польша [17]	18,8	45,3	34,9

Однако, анализ данных, опубликованных в научной литературе, выявил существенные различия с частотами аллелей, полученными в России и Польше, стран наиболее близких к Беларуси территориально и этнически. Возможно, что причиной этого являются не только популяционные различия, но и использовавшиеся ранее в исследованиях методики определения аллелей полиморфизма 4G/5G, не всегда обеспечивающие получение достоверных данных. Это еще раз подтверждает необходимость исследования контрольных групп для получения объективных данных о роли

тех или иных генетических факторов в возникновении мультифакториальной патологии у представителей различных популяций.

Для выполнения сравнительного анализа аллели гена PAI-1 исследованы также у 130 пациентов с ИМ. Частота аллеля 4G в этой группе составила 58,8%. Выявлено 47 гомозиготных носителей и 59 гетерозиготных носителей данного аллеля. Частота аллеля 5G составила 41,2%. В гомозиготном состоянии он был выявлен у 24 человек.

Распределение генотипов, а также частоты отдельных аллелей приведены в таблице 2.

Таблица 2. Частоты генотипов по аллелям полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 у пациентов с инфарктом миокарда и в контрольной группе.

	Генотип			Аллели	
	4G/4G	4G/5G	5G/5G	4G	5G
контрольная группа	43 (28,7%)	75 (50%)	32 (21,3%)	161 (53,6%)	139 (46,4%)
пациенты с инфарктом миокарда	47 (36,2%)	59 (45,3%)	24 (18,5%)	153 (58,8%)	107 (41,2%)
<i>OR</i>	1,41	0,83	0,92	1,23	
95% CI	0,85–2,33	0,52-1,33	0,51-1,67	0,88-1,72	

В группе пациентов с ИМ показано значимое увеличение частоты генотипа 4G/4G по сравнению с контролем – $OR = 1,41$ (95% = 0,85–2,33). При этом увеличение количества гомозигот по аллелю 4G происходит как за счет снижения процента гетерозиготных, так и гомозиготных носителей аллеля 5G. Результаты исследования свидетельствуют о том, что генотип 4G/4G может являться предрасполагающим к возникновению ИМ, тогда как генотип 5G/5G скорее является нейтральным, чем протекторным.

Полученные нами результаты подтверждают литературные данные о том, что генотип 4G/4G обуславливает повышенный риск инфаркта миокарда. Механизм, лежащий в основе аллельных различий в уровне синтеза PAI-1, был установлен после обнаружения того, что оба аллеля могут связываться с активатором транскрипции гена, тогда как аллель 5G также имеет сайт связывания с транскрипционным репрессором [7]. Отсутствие действия репрессора дает более высокий уровень транскрипции гена PAI-1, имеющего аллель 4G. Так как PAI-1 обеспечивает до 60% общей ингибиторной активности в отношении активатора плазминогена в плазме и, соответственно, играет важную роль в регуляции фибринолиза, повышение его уровня связано с увеличением риска развития тромбозов.

Таким образом, генотипирование полиморфизма 4G/5G гена PAI-1 может быть использовано как один из маркеров комплексного теста для

выявления групп риска ИМ как среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией, так и в популяции в целом.

Список использованных источников

- 1 Saksela O, Rifkin DB. Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiologic functions / *Annu Rev Cell Biol.* 1988;4:93–126.
- 2 Chomiki N, Henry M, Alessi MC, Anfosso F, Juhan-Vague I. Plasminogen activator inhibitor-1 expression in human liver and healthy or atherosclerotic vessel walls / *Thromb Haemost.* 1994;72:44–53.
- 3 Schneiderman J, Sawdey MS, Keeton MR, Bordin GM, Bernstein EF, Dilley RB, Loskutoff DJ. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries / *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:6998–7002.
- 4 Eriksson P, Kallin B, Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten S. Allele specific increase in basal transcription of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with myocardial infarction / *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92:1851–1855.
- 5 Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Buller HR, Peters RJ. Genetic variation in coagulation and fibrinolytic proteins and their relation with acute myocardial infarction: a systematic review / *Circulation.* 2001;104:3063–3068.
- 6 Doggen CJ, Bertina RM, Manger Cats V, et al. The 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is not associated with myocardial infarction / *Thromb Haemost.* 1999;82:115–120.
- 7 Hoekstra T, Geleijnse JM, Kluft C, Giltay EJ, Kok FJ, Schouten EG. 4G/4G genotype of PAI-1 gene is associated with reduced risk of stroke in elderly / *Stroke.* 2003;34:2822–2828.
- 8 Tjarnlund A, Andersson M, Jood K, Ladenvall P, Jern C. Rapid genotyping of hemostatic gene polymorphisms using the 5` nuclease assay. // *Thromb Haemost.* 2003;89:936–942.
- 9 Margaglione M, Grandone E, Cappucci G, Colaizzo D, Giuliani N, Vecchione G, D'Addetta M, Di Minno G. An alternative method for PAI-1 promoter polymorphism (4G/5G) typing. // *Thromb Haemost.* 1997;77:605–606.
- 10 Falk G, Almqvist A, Nordenhem A, et al. Allele specific PCR for detection of a sequence polymorphism in the promoter region of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene. // *Fibrinolysis.* 1995;9: 170–174.
- 11 Капустин С.И. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоза: Автореф. дис. док. биол. наук. – СПб. – 2007.
- 12 A. Festa; R. D'Agostino; N. S. Jenny; R. P. Tracy; S. M. Haffner. Insulin Resistance Atherosclerosis Study The Activator Inhibitor-1 Levels in Blacks, Hispanics, and Non-Hispanic Whites: Promoter (4G/5G) Plasminogen Activator Inhibitor-1 Genotype and Plasminogen / *Circulation.* 2003;107: 2422–2427.
- 13 K. Jood, P. Ladenvall, A. Tjarnlund-Wolf, C. Ladenvall, M. Andersson, S. Nilsson, C. Blomstrand, C. Jern. Fibrinolytic Gene Polymorphism and Ischemic Stroke / *Stroke.* 2005; 36: 2077–2081.
- 14 P.-G. Wiklund, L. Nilsson, S. Nilsson-Ardnor, P. Eriksson, B. Stegmayr, A. Hamsten, D. Holmberg, K. Asplund. Cohorts Replicated Findings in Two Nested Case-Control Studies Based on Independent Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Risk of Stroke / *Stroke.* 2005; 36: 1661–1665.
- 15 M. Margaglione, G. Cappucci, D. Colaizzo, N. Giuliani, G. Vecchione, E. Grandone, O. Pennelli, G. Di Minno. The PAI-1 Gene Locus 4G/5G Polymorphism Is Associated With a Family History of Coronary Artery Disease / *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18; 152-156.

16 L Izakovicova-Holla, D Buckova, A Fassmann, P Benes, V Znojil. Plasminogen-activator-inhibitor-1 promoter polymorphism as a risk factor for adult periodontitis in non-smokers / *Genes and Immunity*. 2002 3, 292–294.

17 Blasiak, B. Smolarz. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene 4G/5G promoter polymorphism is not associated with breast cancer / *Acta Biochimica Polonica*. 2000, 47, 191–199.

А.А. Ершова-Павлова¹, Н.Б. Гусина¹, Е.С. Будейко¹, А.В. Зиновик¹,
Е.Г. Ильина¹, И.В. Наумчик¹, Н.Г. Даниленко², О.Г. Давыденко²

СЕЛЕКТИВНЫЙ СКРИНИНГ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПАТОЛОГИЕЙ МИТОХОНДРИЙ

¹ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»,

²ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»,
г.Минск, Республика Беларусь

Введение

Митохондриальные болезни (МХБ) – группа заболеваний, обусловленных генетическими, биохимическими, а также структурными дефектами митохондрий, что приводит к нарушению окислительного фосфорилирования и вызывает целый ряд метаболических аномалий, проявляющихся тяжелыми заболеваниями, затрагивающими практически все органы и системы.

Функционирование митохондрий обеспечивается ядерной (яДНК) и митохондриальной ДНК (мтДНК). Последняя содержит 37 генов, из них 13 белок-кодирующих генов, 2 гена рРНК и 22 гена тРНК. За время, прошедшее после обнаружения в мтДНК человека первых мутаций в 1988 году, описаны более 110 точечных мутаций и около 200 делеций, инсерций и других изменений структуры ДНК митохондрий. Геном митохондрий кодирует 2% белков, используемых в митохондриях, 98% информации о митохондриальных белках находится в яДНК. Гены митохондрий, в отличие от ядерных, существуют во множестве копий и их число на клетку может достигать десятков тысяч. Часть из них может нести мутацию, унаследованную от матери, реже вновь возникшую, остальные копии могут быть нормальными. При митозе распределение митохондрий между дочерними клетками происходит, по-видимому, случайно, в связи с чем, в одной митохондрии, клетке, ткани, органе содержание нормальной и мутантной мтДНК может существенно различаться. Такая гетероплазмия – различное сочетание нормальной и мутантной ДНК, находит отражение в клинической картине МХБ, обусловленной преимущественным поражением тех органов, которые содержат наибольшее количество мутантных копий мтДНК. Клиническая картина при митохондриальной патологии зависит

также от порогового эффекта – минимального, критического количества измененной мтДНК, приводящего к нарушению энергетического обмена и дисфункции конкретного органа или ткани. Пороговый эффект определяется энергетическими потребностями тканей и органов, поэтому наиболее чувствительными к нарушению окислительных процессов являются, прежде всего, нервная (центральная и периферическая) и мышечная (сердечная и скелетная) ткани, а также органы зрения и слуха [1, 3, 4, 5].

МХБ могут быть наследственными и приобретенными. Приобретенные заболевания могут возникать при старении, воздействии токсинов, некоторых лекарственных препаратов.

Диагностика МХБ представляет значительные трудности, связанные, прежде всего, с тем, что проявления заболеваний, обусловленных нарушением митохондриальных функций, весьма разнообразны и могут затрагивать практически любой орган и систему и маскироваться под часто встречающуюся патологию, не связанную с аномалиями митохондрий [1, 2, 4]. С биохимической точки зрения МХБ также являются неоднородной группой в зависимости от первичных ферментных дефектов, лежащих в основе нарушенных энергетических процессов.

Основными клиническими проявлениями митохондриопатий являются сочетанное поражение ЦНС (энцефалопатии), мышечная слабость и гипотония, плохая переносимость физической нагрузки. При наличии неспецифической симптоматики – задержка физического и психомоторного развития, судороги, головные боли, рвота и др., характерными проявлениями МХБ являются также инсультоподобные состояния, кардиомиопатия, блокада проводящей системы сердца, птоз, офтальмоплегия, пигментный ретинит, прогрессирующее течение заболевания. Еще одна особенность заключается в том, что симптомы МХБ могут появиться от первых дней жизни до взрослого периода. Такая вариабельность манифестации обуславливает трудности, прежде всего, ранней диагностики, поскольку проявление симптомокомплекса в полном виде может произойти через достаточно большой промежуток времени от появления начальных признаков патологии.

Таким образом, особенности клинического проявления МХБ следующие: полиорганность поражения; выраженный клинический полиморфизм; выраженность неспецифической симптоматики; вариабельность возраста и тяжести манифестации; прогрессирующее течение заболевания.

Клинический полиморфизм МХБ, характерный для полисистемной митохондриальной недостаточности, сам по себе может служить диагностическим критерием и объясняется, прежде всего, гетерогенной природой генетических мутаций, а также тканевой специфичностью митохондриальных белков и различной степенью зависимости тканей от уровня окислительного фосфорилирования.

Для большинства МХБ характерно сочетание признаков поражения центральной (энцефалопатии) и периферической (полиневропатии) нервной

системы, а также скелетной (миопатии) и сердечной (кардиомиопатия, нарушения проводимости) мышечных тканей. Сочетанность нарушений при МХБ также может служить указанием на возможную ведущую роль митохондриальной недостаточности в развитии того или иного синдрома.

Вариабельность клинических проявлений, обусловленная полиорганностью поражения, приводит к тому, что с МХБ сталкиваются врачи практически всех специальностей, чаще всего невропатологи, кардиологи, офтальмологи, эндокринологи, гепатологи, гастроэнтерологи.

Лечение МХБ разработано недостаточно, представляет определенные трудности и направлено на повышение эффективности энергетического метаболизма в организме.

Цель: Целью работы было совершенствование диагностики МХБ на основе совокупности клинических, медико-генетических, биохимических, цитогенетических, молекулярно-генетических методов исследования.

Материалы и методы исследования

При отборе группы пациентов с предположительным диагнозом «МХБ» осуществляли анализ клинических признаков заболевания, медико-генетическое обследование пробандов и членов их семей.

В отобранной группе из 83 пациентов для исключения наследственных дефектов обмена со сходной клинической картиной проведено тестирование на биохимические маркеры митохондриопатий: лактат-ацидоз, гипогликемию, непереносимость углеводов, нарушения обмена органических кислот, жирных кислот, карнитина. Для уточнения диагноза определяли активность лизосомных ферментов в лейкоцитах периферической крови, концентрацию аминокислот, органических кислот и ацилкарнитинов методом тандемной масс-спектрометрии в сухих пятнах крови, проводили селективный биохимический скрининг крови и мочи. При необходимости определяли кариотип, исследовали некоторые мутации яДНК для исключения заболеваний со сходной симптоматикой, не связанных с патологией митохондрий.

Определяли мутации мтДНК: А3243G в гене лейциновой тРНК - синдром MELAS; А8344G в гене лизиновой тРНК - синдром MERRF; Т8993G в гене АТР6 - синдром Ли; А1555G в гене 12S рРНК - нейросенсорная потеря слуха.

Результаты и обсуждение

Учитывая полиорганность поражения, характерную для МХБ, в отобранной группе пациентов оценивались следующие клинические проявления:

1. Нервная система – нарушения психического и моторного развития, регресс приобретенных навыков, тонико-клонические и миоклонические судороги, атаксия, спастичность или атония, периферическая нейропатия,

парезы, птоз, наружная офтальмоплегия, головная боль, головокружение, гемианопсия, инсультоподобные эпизоды;

2. Мышечная система – прогрессирующая мышечная слабость с гипотонией и атрофией мышц, плохая переносимость физической нагрузки с усилением мышечной слабости и мышечной боли, появлением рвоты и головной боли;

3. Сердечно-сосудистая система – гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатии, блокада проводящей системы сердца;

4. Желудочно-кишечный тракт – повторные рвоты, особенно после физических нагрузок, поносы с признаками экзокринной недостаточности поджелудочной железы;

5. Печень – прогрессирующие гепатомегалия, фиброз, развитие печеночной недостаточности;

6. Мочевыводящая система - нарушение функции почек по типу синдрома Де Тони-Дебре-Фанкони (фосфатурия, глюкозурия, аминоацидурия);

7. Эндокринная система – задержка роста, костного возраста, полового созревания; гипогликемия, сахарный и несахарный диабет, дефицит гормонов;

8. Зрение – атрофия зрительных нервов, пигментная дегенерация сетчатки, катаракта, помутнение роговицы;

9. Слух – снижение слуха, нейросенсорная глухота.

При отборе пациентов для обследования на МХБ осуществляли сбор анамнестических данных, учитывали характер клинических проявлений заболевания, данные лабораторных исследований, являющихся косвенными признаками митохондриопатий, анализ родословной, обследование членов семьи по показаниям. Помимо клинических и лабораторных данных учитывали:

1. Семейный характер заболевания, с преимущественно материнским наследованием;

2. Наличие минимальных дисморфических признаков как у детей, так и у матери;

3. Наличие в родословной случаев внезапной или необъяснимой смерти;

4. Клинический полиморфизм, полиорганность поражения;

5. Прогрессирующее течение;

6. Нарастание клинических признаков после перенесенных инфекционных заболеваний.

Первые клинические проявления заболевания в отобранной группе из 83 пациентов манифестировали в различном возрасте - от рождения до 12-15 лет. Особенности манифестации МХБ, по всей видимости, непосредственно связаны с пороговым эффектом. В процессе онтогенеза метаболические потребности организма возрастают и, в зависимости от содержания мутантной мтДНК, нарушается энергетическое обеспечение органа,

снижаются его функциональные возможности, что может проявиться в различном возрасте.

Из всех обследуемых у 56 пациентов преобладала неврологическая симптоматика, у 15 - клиника миопатий, у 12 - клиника метаболических нарушений.

Необходимо отметить вариабельность клинической картины у пациентов: задержка физического развития отмечена у 22 пациентов, задержка психо-речевого развития – у 36 пациентов, задержка моторного развития – у 25 пациентов, прогрессирующая миопатия - у 42 пациентов, прогрессирующая утрата навыков – у 21 пациента, плохая переносимость физической нагрузки – у 11 пациентов, мышечные боли – у 8 пациентов, судорожный синдром, судорожная готовность – у 32 пациентов, частые рвоты - у 11 пациентов, нарушение функции печени – у 14 пациентов, нарушение функции почек – у 5 пациентов, нарушение сердечно-сосудистой системы – у 13 пациентов, нарушение зрения – у 13 пациентов, снижение слуха – у 4 пациентов. У 5 пациентов отмечено проявление заболевания или резкое ухудшение состояния после перенесенных инфекционных заболеваний.

Биохимическое и молекулярно-генетическое обследование пациентов позволило установить диагнозы: синдром MELAS – 1 пациент (мутация A3243G, гетероплазмия с небольшим количеством нормальных копий), у матери носительство мутации A3243G – гетероплазмия с небольшим количеством мутантных копий; дефект дегидрогеназ жирных кислот с короткой цепью (SCHAD) - 1 пациент; подострая некротизирующая энцефалопатия Лея, обусловленная делецией гена *surfl* яДНК - 1 пациент; наследственная форма глухоты, обусловленная мутацией в гене 12S рРНК митохондрий - 4 члена одной семьи; врожденный дефект гликозилирования (CDG-синдром) - 2 пациента; метилмалоновая ацидурия - 1 пациент; органическая ацидурия метилкротонилглицинурия - 1 пациент; болезнь Коновалова-Вильсона (гомозиготное носительство мутации Q1069G) - 1 пациент; адренолейкодистрофия – 1 пациент; нейрональный цироидлипофусциноз II-го типа (болезнь Янского-Бельшовского) - 1 пациент; альфа-маннозидоз – 1 пациент; гипоплазия надпочечников - 1 пациент.

Таким образом, при обследовании 83 пациентов с подозрением на митохондриопатию диагноз установлен у 16 из них: митохондриальная патология - у 7 пациентов, различные формы наследственных болезней обмена - у 8 пациентов, эндокринная патология – у 1 пациента.

У пациентов с неустановленным диагнозом нельзя исключить митохондриопатию, которая может быть обусловлена другими мутациями как митохондриальной, так и яДНК. Выраженный полиморфизм клинических проявлений, различные сроки манифестации и феномен гетероплазмии, затрудняют диагностику МХБ. В связи с такими особенностями весьма важным является тщательное клиническое, медико-генетическое и лабораторное обследование пациентов с подозрением на митохондриопатию.

Заключение

1. Обследована группа из 83 пациентов с предположительным диагнозом МХБ.

2. Проведен анализ клинических признаков заболевания, результатов медико-генетического консультирования, лабораторного – биохимического, молекулярно-генетического и цитогенетического обследования пробандов и членов их семей. Отмечена вариабельность клинической картины с преимущественным поражением нервно-мышечной системы, а также желудочно-кишечного тракта, печени, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, зрения, слуха.

3. Из 83 пациентов диагноз установлен у 16, из них у 7 – митохондриальная патология, у 8 – наследственные болезни обмена, у 1 – эндокринная патология. У 1 обследуемого обнаружено носительство МХБ.

Список использованных источников

- 1 Нарушение клеточного энергообмена у детей. Под ред. В.С.Сухорукова, Е.А.Николаевой // М., 2004, 79 с.
- 2 Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей // М. – 2005. – 364 с.
- 3 Даниленко Н.Г., Давыденко О.Г. Митохондриальные заболевания: причина, диагноз, терапия // Медицинские новости. – 2007. - №5. – С.11-15.
- 4 Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей. Рук-во для врачей. Под ред. В.П.Зыкова // М., Триада-Х. - 2008. - 224 с.
- 5 Finsterer J. Mitochondriopathies // Europ. J. of Neurology .– 2004. – V.11. – P. 163–186.

Прибушеня О.В., Плевако Т.А.

ИНВАЗИВНАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЛОДА: ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

ГУ «РНПЦ « Мать и дитя», г.Минск, Республики Беларусь

Введение

В современном мире, при высоком уровне оказания медицинской помощи беременным, пренатальная диагностика заняла прочное положение, и позволяет избежать рождения ребенка с тяжелыми инвалидизирующими, а порой и летальными заболеваниями, а так же вселить в женщину уверенность в возможности рождения здорового и полноценного ребенка. Это особенно

важно, когда демографическая политика в нашей Республике направлена на увеличение рождаемости.

Пренатальная диагностика является составной и неотъемлемой частью медико-генетического консультирования, основной задачей которого во время беременности является предоставление семье точной и достоверной информации об объеме и риске пренатальных исследований и, прежде всего, инвазивных. Для внутриутробной диагностики хромосомных болезней (ХБ) и моногенных болезней (МБ) плода проводится инвазивная пренатальная диагностика (ИПД). Биологическим материалом для исследования служат клетки плода, ворсины хориона и плаценты. Для получения биологического материала используют ряд инвазивных пренатальных процедур (ИПП): амниоцентез (АЦ), биопсия ворсин хориона (БВХ), биопсия ворсин плаценты, кордоцентез.

Инвазивная диагностика позволяет выявлять такие заболевания, как синдром Дауна, синдром Кляйнфельтера и другие хромосомные перестройки, при которых ультразвуковое исследование бессильно.

Причины направления беременных женщины для медико-генетического консультирования и последующего проведения инвазивной пренатальной диагностики различны. В зависимости от метода отбора женщин для проведения такого исследования меняется частота диагностики внутриутробных заболеваний плода. Проведение ИПД связано с некоторыми особенностями и осложнениями. К особенностям можно отнести эффективность и достоверность цитогенетического ответа, к осложнениям, частоту самопроизвольного аборта и врожденных пороков у плода. Риск рождения ребенка с ХБ, и риск потери здорового плода при проведении ИПП находятся в разных соотношениях. Найти наиболее эффективный и безопасный метод пренатальной диагностики в каждом конкретном случае является важной задачей в оказании медико-генетической помощи беременным. Информация об объеме и предполагаемом риске пренатального исследования является наиболее значимой при проведении медико-генетического консультирования, равно как и информация о медицинских и социальных аспектах тех заболеваний, которые могут быть диагностированы при проведении такого исследования (World Health Organization, 1995).

В последние двадцать лет произошли значительные сдвиги в пренатальной диагностике, связанные с революционными изменениями в молекулярной биологии и повышении качества ультразвуковых аппаратов. Это дало возможность расширить показания для проведения ИПП, особенно у женщин моложе 35 .

Целью настоящей работы было оценить эффективность различных показаний для проведения ИПД и частоту выявления аномальных кариотипов при различных показаниях к проведению ИПД.

Материалы и методы исследования

Нами была проведена оценка показаний при направлении для проведения ИПД в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в период с января 1990 года по декабрь 2004 года. Всего проведено 18276 ИПД.

Показания для проведения ИПД и вклад каждого из них менялся за прошедшие годы параллельно с открытием новых путей в выявлении групп риска по ХБ и согласно существующим государственным программам и показаниям к пренатальной диагностике на тот или иной период: возраст женщины - 35 лет и старше, повышение уровня альфафетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГ) в крови до 2Мом и выше, ультразвуковой популяционный скрининг первого триместра по NT (синонимы: «шейная складка», «шейная прозрачность», «воротниковое пространство») учитывал возраст беременной, копчико-теменной размер (КТР), данные анамнеза, многопараметрический популяционный скрининг первого триместра по пяти параметрам (NT, возраст, АФП, свободная β - субъединица ХГ, плазменный белок, ассоциированный с беременностью (РАРР-А). Среди ультразвуковых маркеров второго триместра рассматривались расширение чашечно-лоханочной системы почек плода (ЧЛС) более 5 мм, кисты сосудистого сплетения головного мозга плода (КСС), гиперэхогенный фокус в сердце плода (ГЭФС), гиперэхогенный кишечник (ГЭК), пограничная вентрикуломегалия (расширение задних рогов боковых желудочков от 8 до 16 мм в сроке беременности от 17 до 26 недель)(Nikolaides), синдром задержки развития плода (СЗРП), маловодие и др.

Срок беременности определялся при УЗ исследовании (по таблицам Nadlok) как количество полных недель беременности по данным биометрии плода – КТР - для проведения БВХ, по бипариетальному диаметру головки плода (БПД) и длине бедра плода (ДБ) - для проведения АЦ.

В группах исследования информация о размере NT фиксировалась с 1996 года, с момента проведения скрининга первого триместра для жительниц города Минска (приказ управления здравоохранения Мингорисполкома № 04 от 10.01.1996). Все измерения воротникового пространства проводились по общепринятым правилам.

Генетические анализы выполнены генетической лабораторией ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Цитогенетическое исследование проводилось с помощью стандартной методики GTG-banding. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XX, 46,XY, 46,XX или 46,XY±inv(9)(p11;q13). Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный. Соответствие полученных кариотипов истинным было проверено при патоморфологическом исследовании, включающем цитогенетический анализ эмбриональных фибробластов.

Результаты и обсуждение

ИПД как рутинное исследование выполняется в Беларуси с 1990 года. ГУ РНПЦ «Мать и дитя» выполнял ИПД для всех регионов Беларуси, кроме жительниц Гомеля и Гомельской области. ИПД представлены, прежде всего, АЦ второго триместра и БВХ. Биопсия плаценты выполнялась, в основном, в сроке беременности более 21 недели одновременно с забором амниотической жидкости, либо когда получение амниотических вод было затруднено. Количество БВХ прогрессивно увеличивалось (с 10 в 1990 до 365 в 2004 году), особенно начиная с 1996 года. Это объясняется тем, что скринирующие программы начиная с этого периода, стали смещаться в первый триместр беременности. (Рис. 1).

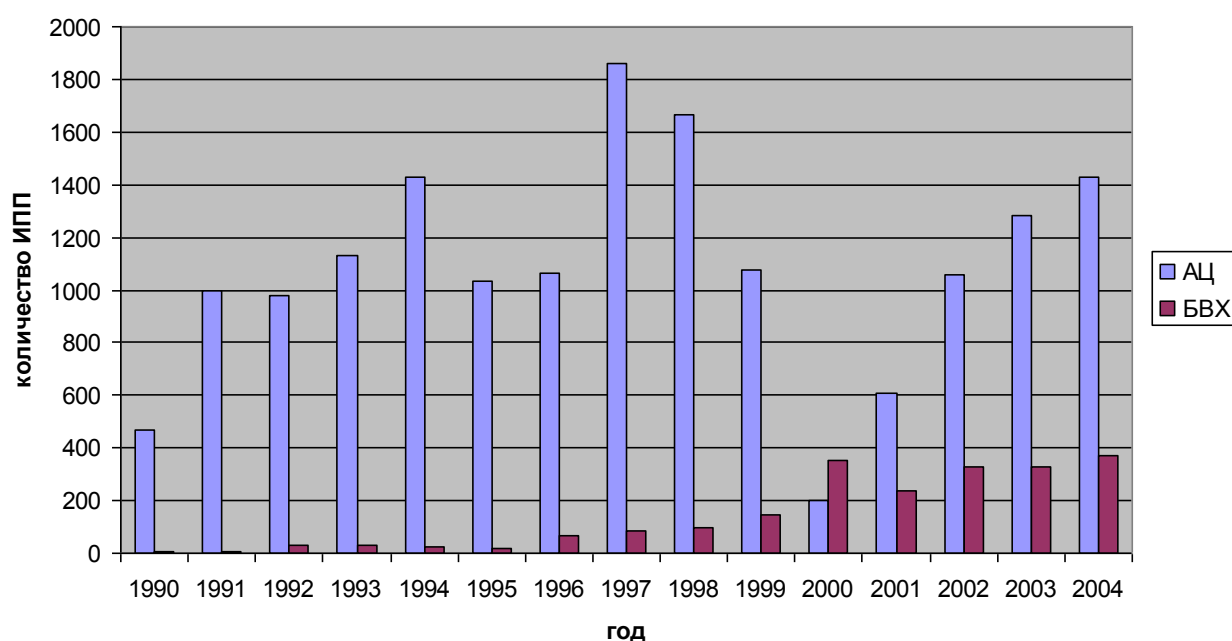


Рисунок 1 - Динамика и структура ИПД в РНПЦ «Мать и дитя»

В результате проведенной работы выявлено 588 плодов с ХБ, из них БД – 284. Каждая 31 процедура стала результативной, а для выявления БД – каждая 64. Структура пренатально выявленных ХБ представлена в таблице 1. Таблица 1 - Структура ХБ выявленных при ИПД в период с 1990-2004 годы

Тип хромосомной патологии	Количество пренатально выявленных случаев	Количество (%) прерванных случаев
Трисомия 21	284	281(98,9%)
Трисомия 18	82	82(100%)
Трисомия 13	42	42(100%)
45,X	79	77(97,2%)
47,XXX	12	8(75%)
47,XXY	24	21(87,5%)
47,XYU	6	5(83,3%)
Триплоидии	21	21(100%)
Др.хромосомные aberrации	38	32(84,2%)
Всего	588	569(96,7%)

Результаты оценки показаний при направлении для проведения ИПД в РМГЦ в период с января 1990 года по декабрь 2004 года представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показания для ИПД, частота находок и эффективность различных показаний(N=18276)

Показания к ИПД, отмеченные в направлениях	Выполнено процедур	Найдено ХБ		Эффективность ИПД		Эффективность ИПД(%)	
		всего	В т. ч БД	всего	В т. ч БД	всего	В т. ч БД
Возраст беременной	3663	54	28	1:68	1:130	1,47	0,76
Скрининг I триместра	299	25	16	1:12	1:19	8,36	5,35
Биохимич. скрининг II триместра	7467	141	113	1:53	1:66	1,89	1,51
Пороки у плода	973	101	11	1:10	1:89	10,38	1,13
Подозрение на ДНТ	244	0	0	0	0	0	0
БД в анамнезе	307	1	0	1:307	0	0,33	0
Транслокации у супругов	197	12	0	1:16	0	6,09	0
Маловодие	22	0	0	0	0	0	0
ЧЛС	111	2	1	1:56	1:111	1,80	0,9
КСС	178	6	0	1:30	0	3,37	0
Вентрикуломегалия	107	7	5	1:15	1:21	6,54	4,67
СЗРП	12	8	0	1:1,5	0	66,66	0
Пол	23	0	0	0	0	0	0
Моногенные болезни	194	1	0	1:180	0	0,56	0
Желание семьи	207	1	1	1:207	1:207	0,48	0,48
ГЭФС	15	0	0	0	0	0	0
ГЭК	38	0	0	0	0	0	0
Снижение АФП	91	0	0	0	0	0	0
Повышение АФП	663	2	0	1:331	0	0,30	0
Повышение ХГ	134	1	1	1:134	1:134	0,75	0,75
Возраст отца	4	0	0	0	0	0	0
Скрининг NT	2620	184	87	1:14	1:30	7,02	3,32
NT > 3 мм	647	43	18	1:15	1:36	6,67	2,78
Акушерские	14	0	0	0	0	0	0
Прочие	56	0	0	0	0	0	0
Всего	18276	588	284	1:31	1:64	3,22	1,55

Результаты и обсуждение

Частота проведения ИПД значительно менялась по таким показаниям как возраст беременной, риск по ДНТ, ВПР выявленные при УЗ исследований.

Показано, что наиболее значимым показанием для проведения ИПД являются результаты многопараметрического скрининга первого триместра по пяти показателям (АФП, ХГ, РАРР-А, NT и возраст женщины). Каждая 12 процедура завершилась диагностикой ХБ (8,4%), каждая 19 - привела к выявлению БД (5,4%). Полученные нами данные совпадают с аналогичными исследованиями Fortuny. А. И соавторы 2004: частота находок ХБ составила

1:9, БД – 1:17 соответственно при проведении многопараметрического скрининга первого триместра по пяти показателям.

Нами установлена высокая частота находок ХБ у плодов с выявленными с помощью ультразвука пороками - 10,4%, но БД по этому параметру выявляется относительно редко, менее 1% [4]. Высокой частоте ХБ при выявлении врожденных пороков развития (ВПР) отмечалась и другими исследователями. Так, по данным Hanna и соавт. 1996 [1], этот процент составляет 15,5%. В то же время, некоторые авторы считают, что социальное и экономическое значение высокой детекции ХБ у плодов с ВПР ограничено, так как обычно связано, с тяжелыми некурабельными пороками, такими как гигрома шеи плода, голопроэнцефалия или водянка, и большинство этих беременностей завершается самопроизвольным абортom или прерыванием по генетическим показаниям. Тем не менее, при медико-генетическом консультировании и оценке прогноза потомства эта информация имеет большое значение.

Частота находок БД по результатам биохимического скрининга 2-го триместра в нашем исследовании составила 1,5%. Эти результаты совпадают с данными Ryall R.G и соавт. 2001 показатели, которых колеблются от 1,6% до 2,2% [2].

При оценке результатов скрининга NT, когда помимо УЗ маркера учитывается возраст беременной и анамнез по ХБ, частота выявления ХБ составила 1:14, БД – 1:30.

Нами установлен только один случай БД (1:307) при проведении ИПД по изолированному показанию - только БД в анамнезе. Caron et al 1999 пришли к аналогичному заключению, что БД в анамнезе не является достаточным основанием для проведения ИПД.

При оценке косвенных ультразвуковых маркеров по ХБ, выявляемых во втором триместре (расширения ЧЛС, ГЭФС, ГЭК у плода), мы не установили ХБ, в том числе и БД. По нашему мнению, при наличии только одного из этих маркеров ИПД, не оправдана. Smith-Bindman R. et al. 2001, Rosen et al 2002 считают, что в популяции с низким риском по ХБ проведение ИПД по косвенным УЗ маркером, таким как расширение ЧЛС, КСС, ГЭФС и т.п. вряд ли обоснованно [3,4].

Высокая частота выявления ХБ нами установлена при СЗРП (66,6), КСС (3,4) (табл.2). Все случаи ХБ при СЗРП относятся к третьему триместру беременности, для которого факт задержки развития плода при тяжелых ХБ хорошо известен. Во всех случаях выявления ХБ при КСС, диагностирована трисомия 18, и кисты описаны как билатеральные гроздеподобные, что типично именно для синдрома Эдвардса [5].

Пограничная вентрикуломегалия послужила единственным показанием для ИПД в 107 случаях. Выявлено 7 плодов с ХБ, из них с БД – 5. Полученные нами данные по частоте находок как ХБ (1:15) так и БД (1:21) при проведении ИПД при вентрикуломегалии у плода доказывают, что

пограничная вентрикуломегалия может рассматриваться как изолированное показание для ИПД. Однако следует отметить, что во всех выявленных нами случаях задние рога боковых желудочков были не менее 9 мм.

Заключение

1. При определении степени риска хромосомной патологии плода нужно учитывать характер факторов риска. Правильная организация пренатальной диагностики обеспечивает оптимальные результаты по выявлению наследственных и врожденных заболеваний, позволяя снизить число инвазивных пренатальных процедур при сохранении качества и эффективности этих исследований.

2. Наиболее результативным методом предварительных пренатальных исследований являются положительные результаты популяционных скринирующих программ.

3. Косвенные УЗ маркеры второго триместра могут рассматриваться только в сочетании с другими факторами риска.

Список использованных источников

1. Hanna J.S., Neu R.L., Lockwood D.H. Prenatal cytogenetic results referred for 44 different types of abnormal ultrasound findings // *Prenat. Diagn.* – 1996. – Vol. 16. – P. 109-115.
2. Karyotypes found in the population declared at increased risk of Down syndrome following maternal serum screening. Ryall R.G., Callen D., Cocciolone R., Duvnjak A., Eaca R., Frantz N., Gjerde E.M., Haan E.A., Hocking T., Sutherland G., Thomas D.W., Webb F. // *Prenat. Diagn.* – 2001. – Vol. 21. – P. 553-557.
3. Second-Trimester Ultrasound to Detect Fetuses With Down Syndrome. Smith-Bindman R., Hosmer W., Felstein V.A. e.a. // *J.A.M.A.* – 2001. – Vol. 285, № 8. – P. 1044-1055.
4. A negative second trimester triple test and absence of specific ultrasonographic markers may decrease the need for genetic amniocentesis in advanced maternal age by 60%. Rossen D.J.D., Kedar I., Ben-Tovim T. e.a. // *Prenat. Diagn.* – 2002. – Vol. 22. – P. 59-63.
5. Walkinshaw S.A. Fetal choroid plexus cysts: are we there yet? // *Prenat. Diagn.* – 2000. – Vol. 20. – P. 657-662.

Прибушеня О.В., Головатая Е.И

АМНИОЦЕНТЕЗ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ

ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Введение

Наследственная и врожденная патология (НВП) относится к тем видам заболеваний, при которой основным видом помощи является профилактика.

В странах с высоким уровнем неонатальной и пренатальной помощи НВП занимает одно из первых мест в младенческой и перинатальной смертности (Барашнев Ю.И., 2002). Кроме того, НВП занимает ведущее место в детской инвалидности 17,5 %, уступая лишь неврологическим и психическим заболеваниям (Зелинская Д.И., 2001). В течение последних десятилетий активное развитие медицинской генетики и пренатальной диагностики сделало возможным раннее выявление большинства хромосомных болезней (ХБ) и многих моногенных болезней (МБ) с последующей элиминацией пораженных плодов.

Для внутриутробной диагностики ХБ и многих МБ плода проводится инвазивная пренатальная диагностика (ИПД). Биологическим материалом для такого исследования служат клетки плода, ворсины хориона и плаценты. Для получения биологического материала используют ряд инвазивных пренатальных процедур (ИПП): амниоцентез (АЦ), биопсия ворсин хориона (БВХ), биопсия ворсин плаценты (БВП), кордоцентез.

При проведении медико-генетического консультирования большинство акушеров гинекологов, обсуждая безопасность ИПП, ссылаются на работы Lowe CU et al., 1978, Tabor et al., 1986, Antsaklis et al., 1991 и др. Большинство этих работ выполнено около 20 лет назад, когда АЦ и БВХ были новыми процедурами, качество УЗ аппаратов было низким и опыт врачей, выполняющих ИПП - незначителен. В русскоязычной литературе информация о рисках, связанных с проведением ИПП, а также факторах влияющих на частоту самопроизвольных аборт (СА) после АЦ и БВХ ограничена (Юдина Е.В и др., 2002).

Наиболее известной и широко применяемой в практике инвазивной процедурой является АЦ, проводимый во 2-ом триместре беременности (Simpson et al., 1976). Данные разных авторов о возможных фетальных потерях (спонтанные аборты, мертворождение, антенатальная гибель плода) при этой процедуре варьируют от 0,4 % (Tabor et al., 1986) до 1,5% (Antsaklis et al., 2000). Результаты и осложнения ИПП зависят от многих факторов: возраста женщины (Nybo Andersen et al., 2000), осложненного акушерского анамнеза (Papantoniou et al., 2001), опыта и тренированности оператора (Wijnberger et al., 2000), оснащенности медицинского учреждения и т. п. В Беларуси такие исследования не проводились.

Целью нашей работы явилась оценка перинатальных исходов беременности у женщин прошедших АЦ, а также оценка точности и достоверности цитогенетического ответа.

Материалы и методы исследования

Группу исследования составили 2006 беременных женщины, которым был выполнен АЦ во втором триместре беременности в период с 1998 по 2002 годы, и для которых был известен исход беременности. Из этой группы были исключены все случаи многоплодия, а также случаи, когда одновременно с АЦ выполнялась БВП или БВХ в первом триместре. Все

процедуры АЦ были выполнены в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» г. Минска четырьмя опытными акушерами-гинекологами.

Показаниями для проведения процедуры был высокий риск по хромосомным или моногенным болезням. В нашем исследовании наиболее частой причиной для проведения процедуры явились: возраст беременной 35 лет и старше, результаты биохимический скрининг второго триместра по альфа-фетопротеину (АФП) и хорионическому гонадотропину (ХГЧ) и результаты ультразвукового популяционного скрининга первого триместра по NT (синонимы: «шейная складка», «шейная прозрачность», «воротниковое пространство») и возрасту беременной (Табл.1).

Таблица 1 - Показания для АЦ во втором триместре беременности

Показания	Выполнено процедур	
	количество	%
Биохимический скрининг 2-го триместра	668	33,3
Скрининг NT+возраст	303	15,3
Многопараметрический скрининг 1-го триместра (АФП, free β -ХГЧ, РАРР-А, NT, возраст)	59	2,9
Возраст	664	33,1
Пороки, выявленные при УЗИ	226	11,4
Болезнь Дауна в анамнезе	5	0,25
Транслокации у супругов	4	0,2
Косвенные УЗ маркеры	58	2,9
Прочие	19	0,94
Всего	2006	100

Группу контроля составили 8850 беременных женщин из числа состоявших на учете в женских консультациях г. Минска и завершивших беременность в 2003 году. Все беременные группы контроля прошли УЗ исследование в Республиканском медико-генетическом центре в сроке от 10 до 14 недель беременности, у них был собран подробный акушерский анамнез и информация о перенесенных заболеваниях.

Возраст беременных женщин оценивался как полное количество лет на момент проведения процедуры и составил в группе исследования $34 \pm 5,9$ лет, при этом беременных старше 35 лет было 47,8 %. Средний возраст беременных в группе контроля был $26 \pm 4,9$ лет, беременные 35 лет и старше - 5,48%. Учитывая различия в возрастном распределении группы исследования и контроля, мы разбили всех пациенток прошедших АЦ на возрастные группы по 5 лет с 15 до 51 года. В каждой из групп была рассчитана частота СА, и сравнения проводились только в аналогичных возрастных группах.

Гестационный возраст плода определялся по бипариетальному диаметру головки плода (БПД) и длине бедра (ДБ), измеренным при

ультразвуковом исследовании (УЗИ) во втором триместре. Средний срок гестации на момент проведения процедуры был $17 \pm 1,8$ нед.

Все АЦ были выполнены трансабдоминально, под ультразвуковым контролем, с использованием одноразовых спинальных игл 20G длиной 90 и 150 мм (производство Бэктон-Дикинсон). Все процедуры производились методом «свободной» руки с выполнением аспирации околоплодных вод в объеме 10мл. Во всех случаях фиксировались положение плаценты, количество пункций, физические свойства амниотической жидкости и технические особенности проведения процедуры.

Цитогенетическое исследование проводилось с помощью стандартной методики G-banding. Нормальным считался кариотип, который можно было описать следующими формулами: 46,XX, 46,XY \pm inv(9)(p11;q13). Во всех остальных случаях кариотип рассматривался как аномальный. Цитогенетический результат определялся как мозаичный, если аномальные клетки присутствовали как минимум в двух независимых единицах. При наличии аномальных клеток только в одной единице мы относили результаты к псевдомозаицизму.

Данные об исходах беременностей, перенесенных заболеваниях и акушерском анамнезе были получены из амбулаторных карт ведения беременных, компьютерных баз данных РМГЦ, результатов анкетирования пациентов по почте или непосредственным общением. Полученные показатели обработаны методом вариационной математической статистики. За достоверную принималась разность показателей при $P < 0,05$ ($\chi^2 > 3$).

Результаты и обсуждение

В табл. 2 представлены итоги пренатального кариотипирования за 1998-2002. Нормальный кариотип был установлен у 1948 плодов (97,1%), сбалансированные перестройки хромосом (транслокации и инверсии) – в 13 случаях (0,68%). Хромосомные болезни (ХБ) выявлены у 56 плодов (2,8%), из них с болезнью Дауна (БД) – 43 случая (76,8%).

Таблица 2 - Хромосомные болезни, выявленные при АЦ за период 1998-2002 годы

Тип хромосомной патологии	Количество	Прерывание беременности количество(%)
Трисомия 21	43	41(95,3%)
Трисомия 18	1	1(100%)
Трисомия 13	2	2(100%)
45,X	4	4(100%)
47,XXX	2	1(50%)
47,XXY	2	2(100%)
Несбалан. перестройки	2	2(100%)
Всего	56	53(94,6%)

Для анализа влияния техники проведения процедуры на течение беременности и родов у женщин после ИПП, мы изучили различные особенности проведения АЦ. В нашем исследовании светлые амниотические воды были получены при 1909 (95%) АЦ, окрашенные кровью при 40 (2%), зеленые при 42 (2,1%), бурые при 10 (0,5%). По частоте разной окраски амниотических вод, наши результаты согласуются с данными других авторов (Milunsky 1978 , Antsaklis et al 2000, Gordon et al 2002). Пункция через плаценту была выполнена у 92 беременных (4,5%), у которых плацента располагалась по передней стенке матки. Полученная нами частота проведения АЦ с прокалыванием плаценты выше, чем по данным Antsaklis et al 2000 (2,7%) однако, как и в нашем исследовании, это не влияло на частоту СА.

Повторные пункции были выполнены у 9 беременных (0,4%), и у одной – три раза (0,05%). Эта частота несколько выше описанной в литературе - 0,2% и связана с техническими сложностями при проведении АЦ.

Цитогенетический ответ не был получен у 2 пациенток (0,1%) в связи с отсутствием роста клеток амниотической жидкости. Таким образом, доля успешных процедур составила 99,9%, что не отличается от полученных нами ранее результатов успешности БВХ (Прибушения О.В. 2004, Головатая Е.И. 2004). Мозаицизм отмечен у 5 пациенток (0,25%) и связан в 42,8% случаях с трисомиями аутосом, в 6 (0,30%) с псевдомозаицизмом. Загрязнение материнским материалом наблюдалось в 4 образцах (0,2%). Полученные данные согласуются с данными других исследователей (Rooney D.E., Czeruklowski В.Н. 1992). При изучении отдаленных результатов диагностического АЦ установлено, что нормальными родами доношенным плодом завершились 1645 (82%) беременностей, преждевременными родами 96 (4,8%), самопроизвольным аборт (СА) у 32 пациенток (1,6%), беременность прервана у 233 женщин (11,6%) (Табл.3).

Таблица 3 - Клинические исходы беременности у пациенток прошедших АЦ в первом триместре беременности(N=2006)

Клинический исход беременности	Абс.к-во	%
Нормальные роды	1645	82,0
Прерывание по генетическим показаниям	222	11,1
Прерывание по медицинским показаниям	6	0,3
Прерывание по социальным показаниям	5	0,2
Самопроизвольный выкидыш до 22 нед.	32	1,6*
➤ с ВПР	2°	
➤ НТ больше 3мм	1	
Преждевременные роды(23-36 нед.)	96 ¹	4,7
➤ 23-32	34	
➤ 33-36	58	
Всего живорожденных	1734	
мертвоорожденных	7	
Умерло в неонатальный период	6	
Средний вес при доношенной беременности	3454±535г.	
Средний вес при недоношенной беременности	2236±607г.	
Врожденные пороки развития	60	

*-процент СА рассчитан без учета плодов с ВПР и беременностей прерванных по генетическим показаниям

° - 1-синдром Тернера, 1-БД

¹ - 2- МВПР, 1- косолапость и врожденные особенности развития, 1 - ВПС.

В группе контроля беременность окончилась СА у 70 (0,69%). Дополнительный риск СА в возрасте 25-29 лет составляет 0,54%, при среднем риске выкидыша после проведения АЦ $0,7 \pm 0,32\%$ (СІ 0,40 до 1,03) (Рис. 1).

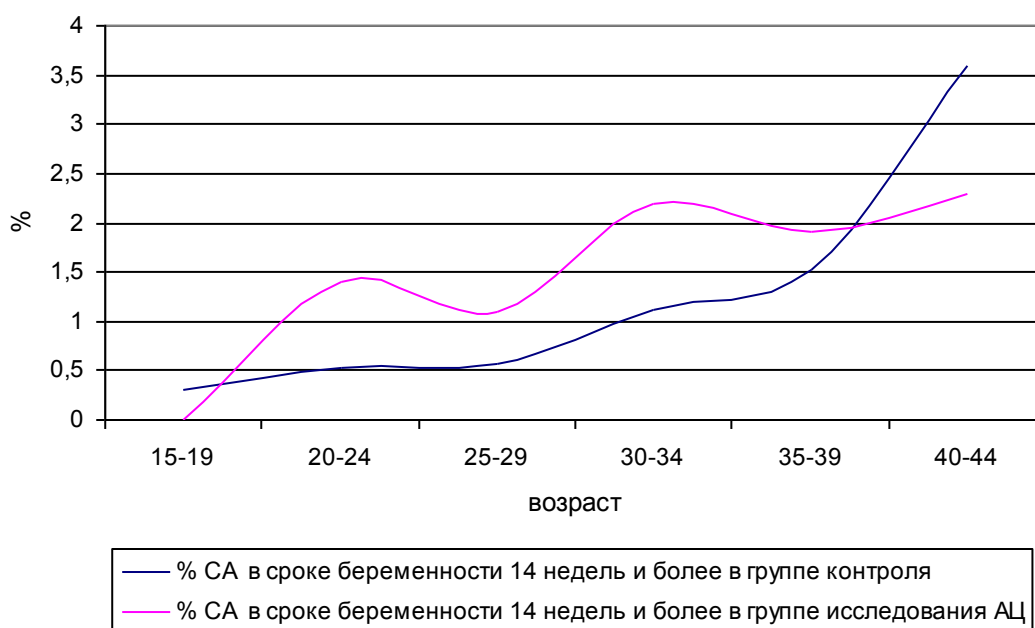


Рис.1. Сравнительная частота СА в группах исследования и контроля

Полученные данные согласуются с данными Bettelheim et al 2002 (0,44-0,99%), Brandenburg et al 2005 (0,9%) но выше чем дополнительный риск, установленный Wijnberger et al 2000.

Средний срок СА в группе исследования был $19 \pm 1,7$ недели (СІ от 19,2 до 20,52). От момента проведения АЦ до прерывания беременности прошло $11 \pm 8,7$ дня (СІ от 8,3 до 13,7). В течение первых 14 дней аборт наступил у 22 беременных (86,7%), первых 7 дней у 18 (60%), первых суток у 5 (16,7%). Начиная с 15 суток, частота СА практически ровнялась нулю, таким образом, можно полагать, что СА после проведения АЦ происходит преимущественно в течение первых двух недель от момента проведения процедуры.

При анализе динамики частоты СА в разных возрастных группах, отмечено, что частота СА увеличивалась с возрастом женщины как в группе исследования, так и в контрольной группе (Рис 1). Аналогичная параболическая зависимость описана также Wilson et al, 1984, Andersen A.M.N. et al, 2000, Hoesly, 2001.

Нами установлено, что у женщин с СА после проведения АЦ чаще, чем у прошедших АЦ и завершивших беременность срочными родами

наблюдались привычное невынашивание в анамнезе ($P<0,01$), истмико-цервикальная недостаточность ($P<0,01$) и маловодие ($P<0,001$).

Исследование влияния технических особенностей проведения АЦ и окраски амниотических вод на отдаленные последствия диагностического амниоцентеза показало, что повторная пункции ($P<0,001$), а также получение окрашенных кровью ($P<0,001$) или бурых вод ($P<0,001$) увеличивают риск СА. Полученные данные совпадают с описанными в литературе (Milunsky 1979, Antsaklis A. et al., 2000, Yukobowich E. et al., 2001).

Мы не обнаружили каких либо различий по способу родоразрешения или частоте осложнений родов и послеродового периода между группами исследования и контроля. Можно предполагать, что АЦ не оказал влияния на родовой процесс и частоту осложнений в родах и послеродовом периоде.

В ходе исследования мы проанализировали частоту оперативного родоразрешения и показаний к нему и установили, что частота кесарева сечения ($P<0,001$) и гистерэктомии ($P<0,05$) у беременных прошедших АЦ выше по сравнению с группой контроля, что согласуется с литературными данными (Bell J.S 2001, Bell J 2001). Операция кесарева сечения чаще выполнялась в связи с возрастом ($P<0,001$) и наличием лейомиомы матки ($P<0,001$) по сравнению с группой контроля.

Частота преждевременных родов в группе исследования составила 4,8% ,что не превышает популяционные данные по Республике Беларусь и России (Харкевич О.Н. 2001, Шарапова О.В. и др.2002). Мы не установили каких-либо факторов, которые повлияли на частоту преждевременных родов.

Спектр врожденной патологии у новорожденных в группе исследования широк: врожденный вывих тазобедренных суставов - 15 (8,65‰), ВПС - 12 (6,92‰), гемангиомы - 6 (3,46‰), косолапость - 4 (2,31‰), МВПР - 3 (1,73‰), пилоростеноз - 2 (1,15‰). Кривошея, деформация грудной клетки, косоглазие, врожденная глаукома, зеркальное положение внутренних органов, гипоспадия, гастроэзофагальный рефлюкс, расщелина губы и неба, тератома ягодицы, целиакия, синдром Гольденхара, синдром Леша-Найяра отмечены по одному разу (0,58‰). Ни по одной из перечисленных нозологий не получено различий по сравнению с показателями частот этой же патологии, зарегистрированными в популяционных исследованиях Белорусского Национального Регистра врожденных пороков развития.

Заключение

1. Диагностический амниоцентез является одним из эффективных и безопасных методов профилактики наследственных и врожденных заболеваний.

2. Успешность цитогенетического исследования клеток амниотической жидкости высока - 99,9%.

3. Риск же самопроизвольной потери плода после амниоцентеза менее 1% и составляет $0,7\pm 0,32\%$.

4. Повышают риск самопроизвольного аборта привычное невынашивание в анамнезе, такие состояния как маловодие и истмико - цервикальная недостаточность, возраст женщины более 35 лет, проведение повторной пункции, а также получение окрашенных вод.

5. Амниоцентез не оказывает влияния на родовой процесс, частоту осложнений в родах или послеродовом периоде, частоту преждевременных родов и врожденных пороков развития.

Список использованных источников

1. Tabor A., Philin J., Madsen M. e.a. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women // Lancet. – 1986. – P. 1287-1292.

2. 1.Genetic amniocentesis in women 20-34years old: associated risks /Antsaklis A., Papantoniou N., Xygakis A., Mesogitis S., Tzortzis E., Michalas S.// Prenat. Diagn.- 2000.- Vol. 20.- P. 247-250.

3. Wilson R.D., Kendrick V., Wittmann B.K., McGillivray B.C. Risk of spontaneous abortion in ultrasonically normal pregnancies//Lancet. - 1984. – Vol. 2. – P. 920-921.

4. Hoesly I. M., Walter-Gobel I., Tercanli S., Holzreue W. Spontaneous fetal loss rate in non-selected population// Am. J. Med. Gen.- 2001. – Vol. 100. – P.106-109.

5. Yukobowich E., Lacoste H., Welch R.A. Obstetrician-gynecologists performing genetic amniocentesis may be misleading themselves and their patients// Am. J. Med. Gen.- 2001. – Vol. 184. – P.1340-1344.

Е.Г. Ильина, А.А. Ершова-Павлова

ЭКСТРОФИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

*ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»,
г. Минск, Беларусь*

Введение

Экстрофия мочевого пузыря (ЭМП) представляет собой спектр урологических врожденных пороков развития (ВПР), включающий несмыкание дистальной части мочевыводящих путей и передней брюшной стенки, иногда сопровождаемый ВПР почек, аноректального отдела и позвоночника. Хотя частота этой формы ВПР относительно невысока – 1:2000 - 1:30000 [1, 6], тем не менее, она создает серьезные медико-социальные проблемы за счет высокой летальности, а также хронической патологии почек и инвалидности у выживших детей.

В литературе имеются отдельные публикации зарубежных авторов по некоторым аспектам клиничко-генетического анализа ЭМП [1-6]. Так известно, что чаще этой патологией страдают мальчики [1, 6], что степень выраженности анатомических изменений широко варьирует [4]. Этиология

ЭМП окончательно не установлена [2], многие авторы считают, что ЭМН имеет мультифакториальный генез [1, 2, 4, 6], хотя высказывались предположения о возможности аутосомно-доминантной передачи с не полной пенетрантностью, Х-сцепленного рецессивного наследования, хромосомной патологии [4, 5].

Семейные наблюдения ЭМП очень редки, известны единичные наблюдения у sibсов [6], монозиготных близнецов [3], родственников 2 и 3 степени [1, 4], что свидетельствует о роли генетических факторов в этиологии ЭМП, хотя она практически не встречается в составе наследственных синдромов.

На основании собственных наблюдений и данных литературы [1] для ЭМП был показан так называемый «эффект Картера», когда риск для потомства менее поражаемого женского пола выше, чем для более поражаемого мужского пола.

Отечественных публикаций, посвященных клинко-генетическому анализу ЭМП нет, в связи с чем, проведение такого исследования является актуальным.

Цель: Целью работы было проведение клинко-генетических исследований, установление риска повторения и оптимизация медико-генетического консультирования при ЭМП.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужила клинко-генетическая информация о 67 пробандах с ЭМП и их семьях, зарегистрированных в Национальном регистре ВПР за период 1988-2008 гг. Материал разделен на подгруппы с изолированной ЭМП (35 наблюдений) и ЭМП в составе множественных ВПР (МВПР, 32 наблюдения).

Использовались клинко-генетический, цитогенетический, статистический методы исследования, а также компьютерная диагностическая программа «Синдиаг» (собственная разработка).

Результаты и обсуждение

Изолированная форма ЭМП была у 52% пробандов, в остальных случаях наблюдались сопутствующие ВПР других органов и систем. Ни в одном случае не был установлен диагноз синдрома с наследственной этиологией, что можно расценивать как свидетельство невысокого вклада генетической компоненты в этиологию ЭМП.

Результаты исследования соотношения полов пробандов при различных формах ЭМП приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Соотношение полов пробандов при изолированных ЭМП и в составе МВПР

Пол	Изолированные ЭМП	ЭМП в составе МВПР	Всего
Женский	11	12	23
Мужской	24	20	448
Всего	35	32	67

Как видно из приведенных данных при ЭМП как изолированной, так и в составе МВПР и во всей группе в целом ($t=3,6$; $P<0,01$) достоверно преобладали мальчики, что согласуется с данными литературы [1, 6]. Преобладание лиц мужского пола характерно и для многих других нозологических форм ВПР, что, видимо, связано с большей чувствительностью эмбрионов мужского пола к вредным средовым воздействиям и свидетельствует о мультифакториальном типе наследования.

Мертворождений при изолированной ЭМП не было, не доношенными были $10,3\pm 0,8\%$ пробандов, что практически не отличается от популяционных данных ($11,0\pm 0,06\%$). Средняя масса тела доношенных девочек ($3.15\pm 0,5$ г) и мальчиков ($3,21\pm 0,4$ г) не выходила за пределы нормы.

При наличии ЭМП в составе МВПР каждый третий пробанд родился мертвым, умерли вскоре после рождения еще 30% пробандов. 22% беременностей прерваны по генетическим показаниям, судьба остальных детей не известна. Средняя масса тела не определена из-за недостатка информации. Данных для сравнения в литературе не найдено.

При изучении сопутствующих ЭМП других ВПР показано, что их спектр в подавляющем большинстве случаев соответствует ассоциациям SCHISIS (расщелина губы и неба, диафрагмальная, черепномозговая и спинномозговая грыжи) и OEIS (омфалоцеле, атрезия ануса, спинномозговая грыжа). Состав ВПР этих ассоциаций является не случайным, что свидетельствует о наличии соответствующих «полей развития», при воздействии на которые средовых факторов в критический период развития и формируются соответствующие комплексы.

Спектр сопутствующих ВПР представлен в таблице 2. Подобного анализа в литературе мы не нашли.

Таблица 2 – Спектр ВПР, сопутствующих ЭМП

ВПР	Общее число пробандов*	% пробандов
Центральная нервная система, в том числе спинномозговая грыжа; прочие - 4 нозологических формы	9	13,4%
	7	10,4%
	5	7,5%
Сердечно-сосудистая система - дефекты сердечных перегородок	5	7,5%
Желудочно-кишечный тракт - атрезия ануса	19	28,4%
Мочевыделительная система, в том числе а- или гипоплазия почек; прочие - 5 нозологических форм	19	28,4%
	6	9,0%
	13	19,4%
Женские половые органы (23 пробанда женского пола) - 3 нозологические формы	9	39,1%
Опорно-двигательный аппарат, в том числе косолапость; прочие - 4 нозологические формы	16	23,9%
	8	11,9%
	8	11,9%

*число наблюдений ВПР больше количества пробандов, т.к. у некоторых из них имелось 2 и более аномалии развития

Как можно видеть из приведенных данных, почти у трети детей с ЭМП имеется ВПР почек, исходя из чего, мы рекомендуем целенаправленное ультразвуковое исследование мочевыделительной системы пробандов.

При анализе формально-генетических характеристик изолированных ЭМП указаний на наличие тератогенных или потенциально тератогенных воздействий во время беременности не найдено, что отмечается и другими авторами [1]. Хромосомные наборы у обследованных родителей были нормальными.

При определении среднего возраста матерей ($24,2 \pm 0,5$ лет) и отцов ($27,2 \pm 0,5$ лет) отличий от популяционных данных ($25,2 \pm 0,08$ и $27,2 \pm 0,1$ лет, соответственно) не обнаружено, что косвенно свидетельствует против существенного вклада доминантной компоненты в этиологию изолированных ЭМП. Случаев кровного родства в нашем материале не отмечено, лишь в одном случае имелся симпатрический брак. Частота спонтанных аборт ранних сроков составила $6,7 \pm 0,5\%$ при популяционной частоте равной $11,7 \pm 0,6\%$ ($t=1,3$, $P>0,05$). Отсутствие изменения величин

«индикаторов» рецессивного наследования позволяет считать вклад этой компоненты в этиологию ЭМП не существенным.

Ни в одной семье у сибсов, родителей или других близких родственников ВПР не отмечено. По наши данным среди 482 сибсов пробандов с ЭМП отмечено 7 случаев повторения, что позволило определить риск повторения изолированной ЭМП для сибсов в 1,5%. Эту величину риска рекомендуется использовать при медико-генетическом консультировании таких семей. Аналогичные данные получены и другими авторами [6].

При определении среднего возраста матерей ($25,4 \pm 0,4$ лет) и отцов ($26,2 \pm 0,4$ лет) пробандов с ЭМП в составе МВПР отличий от популяционных данных выявлено не было.

Против существенного вклада рецессивной компоненты в этиологию этих ВПР свидетельствуют отсутствие случаев кровного родства супругов, повышения частоты симпатрических браков и спонтанных аборт.

У близких родственников пробандов указаний на наличие ВПР, повторные случаи ЭМП в составе МВПР не было. Таким образом, наличие ЭМП в составе МВПР не изменяет величину общепринятого при этой патологии (2%) эмпирического риска.

Заключение

1. В исследованной группе пробандов с ЭМП наследственных синдромов не обнаружено, что свидетельствует о несущественном вкладе моногенной компоненты в их этиологию.

2. Наличие морфологического континуума проявлений, разница в частоте поражения полов являются показателями мультифакториального наследования части случаев ЭМП.

3. Спектр сопутствующих ЭМП аномалий других органов и систем соответствует ассоциациям SCHISIS и OEIS, имеющим риск повторения не более 1%.

4. Установлен риск повторения для сибсов пробандов с изолированными ЭМП, составивший 1,5%.

5. Результаты исследования позволяют рекомендовать целенаправленное обследование пробандов для исключения сопутствующих аномалий развития, в первую очередь, сопутствующих ВПР мочевыделительной системы.

Список использованных источников

6. Gamburg L., Holler T., Muller M., Schott G., Vogt H., Detlefsen B., Ebert A., Fish M., Stein R., Boemers T., Reutter H., Ludwig M. Epidemiological survey of 214 families with bladder exstrophy-epispadias complex // J. Urol. – 2008. – V. 179. - P. 1539-1543.

7. Ludwig M., Ching B., Reutter H., Boyajiev S. Bladder exstrophy – epispadias complex // Birth Defects – 2009. - V. 22. – P. 1-11.

8. Reutter H., Qi L., Gearhart J., Boemers T., Ebert A., Rosch W., Ludwig M., Boyajiev S. Concordance analysis of twins with bladder exstrophy-epispadia complex suggest genetic etiology // *Am. J. Med. Genet.* – 2007. – V. 143. - P. 2751-2756.

9. Reutter H., Hoischer A., Ludwig M. Genome-wide analysis for micro-aberrations in familial exstrophy of the bladder using array-based comparative genomic hybridization // *J. Compil.* – 2007. - V. 100. - P. 646-650.

10. Reutter H., Thauvin H., Boemers T., Rosch H., Ludwig M. Bladder exstrophy-epispadia complex: investigation of suppressor of variegation // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2006. - V. 40. – P. 221-224.

11. Ives E., Coffey R., Carter C. A family study of bladder exstrophy // *J. Med. Genet.* – 1980. – V.17. - P.139-141.

Зацепин И.О.¹, Наумчик И.В.¹, Хмель Р.Д.¹,
Гутковская Д.О.¹, Лазюк Г.И.²

АНАЛИЗ ЧАСТОТ ПОРОКОВ НЕРВНОЙ ТРУБКИ ПО ДАННЫМ БЕЛОРУССКОЙ СИСТЕМЫ МОНИТОРИНГА ВПР. ВОЗМОЖНОСТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ

¹ – ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»,
г.Минск. Республика Беларусь

² – Белорусский государственный медицинский университет,
г.Минск. Республика Беларусь

Введение

Одно из лидирующих мест в структуре врожденных пороков развития (ВПР), регистрируемых у новорожденных и плодов, занимают пороки нервной трубки (ПНТ). К ПНТ относят такие грубые аномалии развития центральной нервной системы как анэнцефалия, спинно- и черепномозговые грыжи.

ПНТ являются следствием нарушения процессов формирования нервной трубки. В зависимости от места появления дефекта образуется либо анэнцефалия, либо спинномозговая грыжа, либо черепномозговая грыжа (энцефалоцеле). Анэнцефалия (отсутствие большого мозга, костей свода черепа и мягких тканей) – летальный порок. Развитие спинномозговой грыжи (*spina bifida*) в эмбриогенезе связано с незакрытием медуллярной трубки, которое встречается в любом отделе позвоночника, но чаще в поясничном и крестцовом отделах. В зависимости от характера нарушения спинного мозга и повреждения мезенхиальных тканей спинномозговая грыжа может быть различной степени тяжести. Новорожденные со спинномозговой грыжей, как правило, жизнеспособны, однако тяжелые формы приводят к инвалидности. Легкие варианты проявляются в виде кифоза или сколиоза и существенно не ограничивают жизнедеятельность, однако у таких детей может иметь место

отставание в умственном развитии либо снижение психологической адаптации к окружающей среде.

Для ПНТ характерны существенные межрегиональные различия в распространенности (от 0,2‰ в Израиле и Японии до 4,5‰ в отдельных регионах Канады). В общей структуре ВПР, регистрируемых в Беларуси у новорожденных и плодов, ПНТ составляют приблизительно 10%. Частота изолированных состояний также существенно менялась от 0,7‰ (в начале 80-х) до 2,8‰ (в середине 90-х). Кроме того, дополнительно регистрировалось от 0,2 до 0,7‰ в составе множественных ВПР. Таким образом, в республике отмечена достаточно высокая популяционная частота исследуемой группы ВПР, составляющая в среднем за все годы наблюдения около 2‰.

ПНТ имеют мультифакториальную природу. Как правило, случаи рождения детей с ПНТ – спорадические. Важным фактором, влияющим на распространенность ПНТ в популяции, является качество жизни населения. В определенной мере, выявленная связь риска рождения ребёнка с ПНТ с различными социальными факторами (этнической и расовой принадлежностью, уровнем образования, экономическим благополучием семьи) может быть обусловлена различиями в рационе питания, в частности употреблении растительных продуктов, богатых витаминами, а также регулярности приема витаминосодержащих препаратов. Существенный протективный эффект показан для препаратов фолиевой кислоты, особенно в случае приема в составе поливитаминных комплексов [1]. Внедрение масштабных программ витаминпрофилактики способно в существенной мере (на 80-90%) снизить распространенность ПНТ среди новорожденных [2]. Вместе с тем, эффективность внедрения программ профилактики ПНТ в значительной степени варьирует между популяциями и напрямую зависит от исходного уровня популяционной частоты ПНТ.

Цель исследования: Оценить целесообразность внедрения системы первичной профилактики ПНТ в Республике Беларусь на основе детального анализа распространенности данных состояний в Белорусской популяции.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили данные Белорусского регистра ВПР, функционирующего в республике с 1979 г. В рамках данной системы регистрировались все случаи ПНТ, выявленные среди новорожденных, мертворожденных и плодов, полученных после прерывания беременности по медико-генетическим показаниям. Анализировались только изолированные/системные формы ПНТ, как наиболее этиологически однородная группа. Частота ПНТ изучалась во всей республике в целом, а также в отдельных её регионах. За период с 1980 по 2008 гг. зарегистрировано 6610 случаев ПНТ.

Статистический анализ динамики частот проводился с помощью расчета Mantel-Haenszel χ^2 для линейного тренда. Статистически значимым считался прирост (снижение) при значениях критериальной статистики

соответствующей уровню значимости $P < 0,05$. Сопоставление частот между различными регионами и временными периодами проводилось путем расчета относительного риска (RR) с 95% доверительным интервалом (95% CI).

Результаты и обсуждение

Вплоть до 1993 года частота ПНТ в республике постепенно нарастала с 0,9‰ до 1,7‰ со среднегодовым приростом 0,06‰ в год (Mantel-Haenszel $\chi^2 = 100,2$; $P < 0,01$) (рисунок 1). Начиная с 1991 г. в Белоруссии начала функционировать программа пренатальной диагностики ВПР и уже с 1994 г. более половины регистрируемых ПНТ приходилось на случаи прерывания беременности по медико-генетическим показаниям. В 1994 г. в республике зарегистрировано достаточно резкое повышение частоты ПНТ ($RR_{1994/1993} = 1,7$; $95\%CI = [1,4; 2,0]$), которое, однако, было в значительной степени скомпенсировано эффективным функционированием системы вторичной профилактики ВПР. Если общая популяционная частота увеличилась почти на 80%, то частота среди новорожденных повысилась лишь на 20%. На протяжении четырех лет (1994-1997 гг.) уровень частот ПНТ в республике оставался стабильно высоким с несущественными колебаниями (от 2,6‰ до 2,8‰). Начиная с 1998 г. наблюдается постепенное снижение исследуемого показателя со среднегодовым снижением 0,13‰ в год (Mantel-Haenszel $\chi^2 = 106,6$; $P < 0,01$). При этом в последние годы около 80% регистрируемых ПНТ приходится на случаи прерывания беременности по медико-генетическим показаниям.



Рисунок 1 – Динамика частот изолированных ПНТ у новорожденных и плодов в Республике Беларусь за период 1981 – 2006 гг. (N=6610, 1:1000).

Примечание: над столбцами указана доля случаев, приходящихся на случаи прерывания беременности по медико-генетическим показаниям.

Технологии, позволяющие пренатально выявлять пороки развития, постоянно совершенствуются. Процент пренатально диагностируемой патологии растет из года в год. Особенно успешно выявляются случаи анэнцефалии (рисунок 2). В настоящее время регистрируются лишь единичные случаи рождения детей с таким диагнозом, чаще всего, когда женщина по тем или иным причинам не проходила надлежащего

обследования. Неплохие результаты достигнуты в пренатальном выявлении остальных форм ПНТ.

В определенной степени высокие значения частот ПНТ в Беларуси могут быть обусловлены совершенствованием методов пренатальной диагностики, что увеличивает регистрируемые показатели за счет учета плодов, которые могли бы абортиться спонтанно, и не вошли бы в статистику, так как случаи спонтанных аборт с ВПР плода не регистрируются. Вместе с тем, доля абортированных плодов в общей сумме зарегистрированных случаев ПНТ в 1994-1995 гг. незначительно отличается от 1993 г. (рисунок 1). С 2001 г., напротив, наблюдается существенное снижение частот ПНТ на фоне продолжающегося повышения доли случаев прерываний беременности. Таким образом, пренатальная диагностика не может рассматриваться в качестве основной причины высоких показателей частот ПНТ, зарегистрированных в середине 90-х гг.

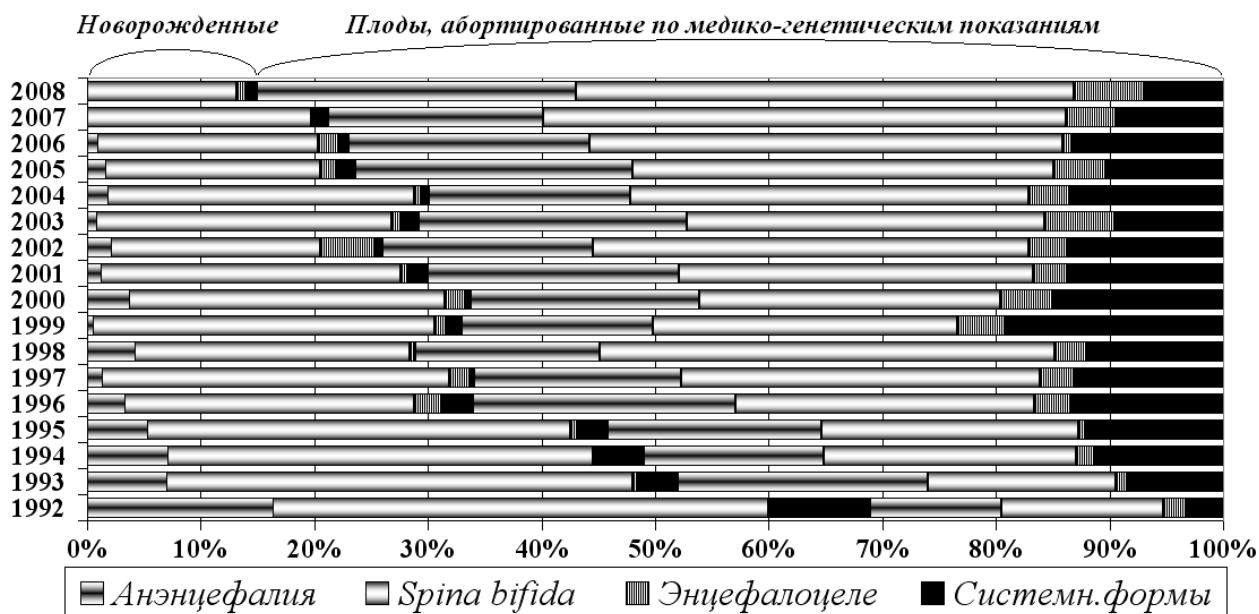


Рисунок 2 – Структура ПНТ у новорожденных и плодов (N=3185)

Одним из возможных факторов, способных повлечь повышение частот ПНТ в середине 90-х годов может быть ухудшение качества жизни в этот период и, как следствие, негативные изменения в структуре питания, недостаток витаминов (в частности фолиевой кислоты). Косвенным подтверждением сказанного является распределение ПНТ по месяцам зачатия, рассчитанным, исходя из гестационного срока. Анализ был проведен для двух временных периодов (1994-2000 гг.; 2001-2008 гг.) для случаев, где имелась возможность пересчитать дату зачатия (Рисунок 3). В конце 90-х годов максимум зачатий детей с ПНТ приходился на имнее-весенний период, когда имеет место дефицит витаминов в рационе питания. Для последующего периода такой зависимости не выявлено. Напротив, распределение зачатий по месяцам стало более равномерным, с минимальным отклонением в сторону увеличения числа зачатий детей с ПНТ

в осенний период. Не исключено, что активная пропаганда витаминопрофилактики респираторных инфекций в имнее-весенний период способствовала снижению риска зачатия ребенка с ПНТ в это время года. Снижение интенсивности приёма витаминсодержащих препаратов в осенний период может быть причиной несколько повышенного числа детей, зачатых в эти месяцы, так как поступление естественных фолатов с продуктами питания, видимо, ограничено даже в осенний период и не позволяет достигнуть того эффекта, какой имеет место при приёме витаминсодержащих препаратов.

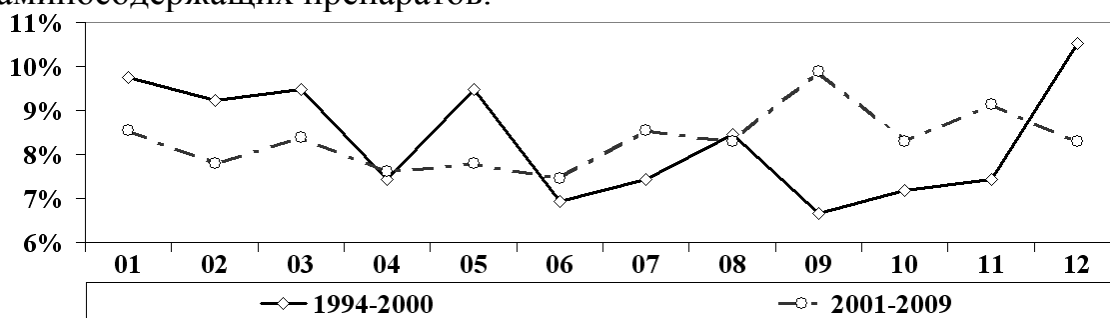


Рисунок 3 - Распределение случаев ПНТ по месяцам зачатия.

Анализ частот ПНТ на уровне отдельных районов, зарегистрированных за весь период наблюдения, указывает на наличие эндемичных регионов в юго-западной части республики. Относительно благополучными регионами является северо-западная часть страны. Нами проведено сопоставление регистрируемых частот в период относительного благополучия 1981-1993 гг., повышения частот ПНТ 1994-2000 гг. и нормализации ситуации 2001-2008 гг.

В течение 1981-1993 гг. распространенность ПНТ была относительно низкая практически во всех регионах республики. Лишь в единичных районах частота превышала 2‰. Вместе с тем, отмечался некоторый градиент повышения частот в направлении с северо-востока на юго-запад.

В период с 1994 по 2000 г. частота ПНТ существенно увеличилась в подавляющем большинстве районов республики. В 39 районах зарегистрированы частоты, превышающие 3‰, хотя в предыдущие годы такие высокие показатели не регистрировались вовсе. Градиент частот, характерный для предыдущих лет сохраняется – наиболее неблагоприятная ситуация складывается в юго-западном регионе республики. Следует отметить относительно низкие значения частот ПНТ в наиболее загрязненных районах Гомельской области, что может быть результатом активной витаминопрофилактики населения загрязненных территорий.

В последние годы (2001-2008 гг.) на большей части территории республики наблюдается снижение распространенности ПНТ. Наблюдающийся ранее градиент частот практически нивелировался. Наиболее благоприятная ситуация складывается в центральной части республики (Минская область). Вместе с тем, в 54 районах республики частота ПНТ остается высокой (в 22 – превышает уровень в 3‰, а в 32 – находится в пределах 2-3‰).

Рождение детей с ПНТ сопряжено с целым рядом медицинских и социальных проблем. Анэнцефалия – летальное состояние, вносящее вклад в перинатальные потери. Спинномозговые и черепномозговые грыжи в зависимости от тяжести также могут быть причиной ранней гибели ребенка, а также стать серьезным инвалидизирующим фактором. Нередко состояние осложняется развитием гидроцефалии. Такие дети требуют срочного хирургического лечения.

Не смотря на то, что современные возможности пренатальной диагностики ПНТ достаточно обнадеживающие, вместе с тем, около трети случаев спинномозговых и черепномозговых грыж приходится на новорожденных детей. Таким образом, ежегодно в республике рождается около 35 детей с ПНТ. Кроме того, около 100 беременностей ежегодно прерывается в связи с пренатальным выявлением ПНТ. В основном это молодые женщины детородного возраста, которые нередко имеют в дальнейшем как психологические, так и акушерские последствия проведения искусственного прерывания беременности.

Подходы к первичной профилактике ПНТ, основанной на протективном действии фолиевой кислоты, разработаны уже более 15 лет назад, однако, из-за отсутствия скоординированной программы действий в Европейских странах, где система витаминопрофилактики ПНТ носит лишь рекомендательный характер, существенного положительного эффекта достичь не удастся [2]. Одним из основных препятствий является высокий процент незапланированных беременностей, который превышает 50%. Проблема состоит в том, что начинать приём препаратов фолиевой кислоты следует за 1-3 месяца до беременности и продолжать прием в течение первых трех месяцев беременности [3]. В условиях, когда большинство беременностей наступает незапланировано, это условие практически не выполнимо. Другим существенным фактором, затрудняющим реализацию программ первичной профилактики ПНТ, является отсутствие у населения, а также у значительной части медицинского персонала, четких представлений об оптимальных дозировках и сроках проведения витаминопрофилактики фолиевой кислотой даже в странах, где проводится активная политика в отношении прегравидарной подготовки.

Оптимальная суточная потребность женщины в период зачатия в фолиевой кислоте составляет 0,66 мг, в то время как её потребление обычно не превышает 0,2 мг [3]. Компенсировать такой недостаток поступления фолатов исключительно за счет потребления продуктов питания, богатых фолиевой кислотой, практически не возможно. Для этого ежедневно необходимо съесть по 15 порций брокколи или брюссельской капусты. Таким образом, с целью профилактики ПНТ, а также ряда других ВПР наиболее эффективным методом является назначение препаратов фолиевой кислоты. Рекомендуемая суточная доза для женщин с неотягощенным генетическим и акушерским анамнезом составляет 0,4-1 мг [4]. При этом оптимальным считается назначение препаратов фолиевой кислоты в виде

мультивитаминных комплексов, содержащих также витамины группы В и микроэлементы.

С целью профилактики повторного рождения ребенка с ПНТ в семьях, где уже рождались дети с такой патологией, а также в случаях наличия патологии напрямую или опосредовано влияющей на метаболизм фолиевой кислоты и гомоцистеина (эпилепсия, инсулин зависимый сахарный диабет), рекомендуемая суточная дозировка на порядок выше и составляет 4-5 мг. [4]. В данном случае, во избежание гипервитаминоза необходимо назначение фолиевой кислоты в виде отдельного препарата. Кроме того, прежде чем назначать такие высокие дозы фолиевой кислоты необходимо проводить исследование на наличие у женщины скрытой формы В12 дефицитной анемии.

Многочисленные исследования фолатов выявили протективное действие не только в отношении ПНТ, а также для других распространенных ВПР: пороков сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, редуцированных пороков конечностей, расщелин губы и нёба, врожденной гидроцефалии. Имеются также предположения о возможном влиянии фолатов на снижение риска рождения детей с анеуплоидиями, в частности с синдромом Дауна.

Механизм действия фолиевой кислоты до настоящего времени не достаточно изучен. Метаболизм фолиевой кислоты связан с огромным количеством химических реакций в клетке. Её производные необходимы для синтеза ДНК, клеточного деления, роста тканей. Наиболее фундаментальные реакции с участием производных фолиевой кислоты: метилирование ДНК, белков, липидов, а также синтез нуклеотидов.

В популяции человека достаточно распространены мутации (полиморфизмы) генов, кодирующих ферменты цикла метаболизма метионина и фолиевой кислоты. В качестве примера таких полиморфизмов можно привести замену С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, встречающейся в гомозиготном состоянии у 10%, а в гетерозиготном – у 48% населения республики [5]. Замена одного нуклеотидного основания приводит к синтезу термолабильного варианта фермента, функциональные возможности которого ограничены. В результате при неблагоприятных условиях у носителей модифицированного гена повышается шанс развития гипергомоцистеинемии за счет замедления реметилирования гомоцистеина. Снижение концентрации метионина приводит к уменьшению содержания его производного – S-аденозилметионина, одного из основного доноров метильных групп в клетке. Нарушение метилирования ДНК изменяет экспрессию генов, что имеет кардинальное значение для эмбриогенеза и канцерогенеза. Кроме того, гипергомоцистеинемия рассматривается в качестве важного звена патогенеза сосудистой патологии: ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких вен, патологии плаценты (отслойка, инфаркт), психических заболеваний. Снижение содержания другого производного фолиевой кислоты – 5,10-метилентетрагидрофолата замедляет реакцию синтеза тимидиновых нуклеотидов из урациловых. В результате повышается частота ошибочных

включений урациловых нуклеотидов в ДНК, приводящих к появлению точковых мутаций, а также к разрывам цепи ДНК, что в свою очередь является риском онкопатологии.

Имеется около десятка ферментов и рецепторов, мутации которых теоретически могут приводить к нарушению метаболизма фолиевой кислоты. Оптимизация концентрации фолиевой кислоты и других витаминов группы В, играющих роль коферментов, в легких случаях способно компенсировать генетически обусловленное снижение функциональной активности ферментов, тем самым, предотвращая наступление негативных эффектов. Видимо, в этом и заключается потенциал витаминнопрофилактики в отношении предотвращения рождения детей с ВПР.

Учитывая многогранность протективного действия фолиевой кислоты, а также низкую стоимость синтетических препаратов, ряд стран приняли решение об обязательном обогащении наиболее потребляемых продуктов питания фолиевой кислотой. В США и Канаде такая программа функционирует с 1998 г. Во избежание возможности превышения физиологической дозы (1 мг/сут.) обогащение проводилось с таким расчетом, чтобы повысить потребление фолиевой кислоты на 30-70% от естественного уровня. Как правило, это не позволяет достичь оптимальных профилактических дозировок, однако приводит к снижению частоты рождения детей с ПНТ на 30-50%. Как оказалось, эффективность такой профилактики ПНТ напрямую зависит от исходных уровней популяционных частот. Чем более распространены ПНТ в популяции, тем больший эффект профилактики удаётся достичь. Основываясь на результаты канадских авторов можно предположить, что внедрение аналогичной программы обогащения продуктов питания в Беларуси ежегодно позволит предотвратить зачатие около 80-100 детей с ПНТ.

Если попытаться сопоставить эффективность перечисленных программ профилактики ВПР, наибольший эффект удаётся достичь при целенаправленном приеме поливитаминных комплексов с соответствующим содержанием фолиевой кислоты в сочетании со сбалансированной диетой в период за 3 месяца до и 3 месяца после зачатия. Вместе с тем, учитывая относительно низкий процент запланированных беременностей в качестве оптимальной модели профилактики рождения детей с ПНТ в мире сейчас рассматривается комплексный подход, включающий в себя как интенсивное развитие системы прегравидарной подготовки, так и обогащение наиболее потребляемых продуктов питания фолиевой кислотой [1]. Основной задачей является повышение доли беременных, принимавших соответствующие витаминсодержащие препараты в рекомендуемый период времени. С этой целью необходимо существенно повысить образованность населения в отношении важности цивилизованного планирования семьи, а также медицинского персонала (прежде всего гинекологов поликлинического звена) в отношении оптимальных форм, дозировок и периода проведения витаминнопрофилактики. Полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют о достаточно высоком уровне регистрируемых частот ПНТ

в республике, что говорит о целесообразности рассмотрения вопроса об обогащении продуктов питания фолиевой кислотой.

Для разработки эффективной стратегии первичной профилактики наиболее распространенных ВПР в 2009 г. в Беларуси инициировано специальное научное исследование, в рамках которого планируется дать объективную оценку эффективности проводимой в настоящее время первичной профилактики ВПР и разработать научно-обоснованную программу профилактики с учетом региональных особенностей репродуктивного поведения и качества оказания медицинской помощи.

Предварительные результаты социологического опроса женщин, проходящих скрининговое обследование I триместра беременности в РНПЦ «Мать и дитя», свидетельствуют о неплохой перспективе внедрения мер первичной профилактики аномалий развития в г. Минске, основанной на приеме фолатсодержащих препаратов в рамках системы прегравиданой подготовки. Количество запланированных беременностей среди 232 беременных составило 63,4%. Треть опрошенных (32,8%) обращались в медицинские учреждения за консультацией по планированию беременности и около 43% женщин принимали витаминсодержащие препараты во время или непосредственно до беременности. Вместе с тем, только 9,1% принимали их согласно рекомендациям ВОЗ.

Таким образом, не смотря на наличие общей заинтересованности женщин в проведении мер первичной профилактики аномалий развития, данные возможности пока ещё не реализованы в полной мере. Необходимо совершенствование системы прегравиданой подготовки с учетом аспектов первичной профилактики ВПР.

Заключение

1. В Республике Беларусь частота ПНТ в 1,5-2 раза превышает показатели, регистрируемые в западной Европе.

2. Несмотря на постепенное снижение с конца 90-х гг., показатель частот ПНТ в Республике Беларусь по-прежнему остается на высоком уровне и требует разработки эффективных мер профилактики развития ПНТ у плода.

3. Необходимо совершенствование системы первичной профилактики ВПР на основе витаминсодержащих препаратов.

Список использованных источников

1. Czeizel A.E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs*. 2000; 2(6):437-449.

2. Botto L.D. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? / Botto L.D. et al. *BMJ* 2005;330 (7491):571-577.

3. Czeizel A.E. Periconceptional folic acid containing multivitamin supplementation. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1998;78(2):151-161.

4. Wilson R.D. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies / Wilson R.D. et al. //J.Obstet.Gynaecol. Can. 25 (11), 2003. p. 959-973.

5. Гусина А.А. Роль мутации С677Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы в развитии венозных тромбозов у жителей Республики Беларусь / Гусина А.А. и др. // Медицинская панорама. – 2007. - №3 – С. 77-81.

Научное издание

**СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В
РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ**

**Сборник
научных трудов и материалов
республиканской научно-практической конференции
19 ноября 2009г., г.Минск**

Ответственный за выпуск

Подписано в печать Формат 60X84/16. Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.
Ризография. Усл.печ.л. 16,97. Уч.изд.л. 14,37. тираж 200 экз. Зак. 1243.

СООО «Медисонт»
ЛИ № 0233/0131748 от 01.04.2004. 220030, Минск, ул. Тимирязева, 9-203

Отпечатано с оригинал-макета заказчика в СООО «Медисонт»
ЛП №02330/0056850 от 30.04.2004.