

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Основан в 2008 году

Выпуск 14

Минск
2021

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

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

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	12
ЛИМФОМА, АССОЦИИРОВАННАЯ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ Андреева Н.Л., Ещенко А.В.	12
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Андреева Н. Л., Михалевич С.И., Якутовская С.Л., Трухан А.В.	22
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Андреева Н. Л., Якутовская С.Л., Трухан А.В.	32
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО С РЕЗУС-ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ Белуга М.В., Курлович И.В., Бурьяк Д.В., Демидова Р.Н., Зубовская Е.Т., Дашкевич Э.В., Юркевич Т.Ю., Капора Т.Ч., Бобович А.А.	38
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ ХОЛЕСТАЗОМ БЕРЕМЕННЫХ НА ОСНОВАНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ АНАМНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН И РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У НОВОРОЖДЕННЫХ Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н.	46
РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ПОСЛЕРОДОВОЙ ДЕПРЕССИИ У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Бурьяк Д.В., Хвостова И.И., Демидова Р.Н., Зубовская Е.Т., Ткаченко О.В., Капора Т.Ч., Ещенко А.В., Панкратова О.А.	57
НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК: КАК ПЕРЕСТАТЬ БОЯТЬСЯ И НАЧАТЬ ДЕЙСТВОВАТЬ? Василькевич М.И., Савоневич Е.Л.	64
СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА Верес И.А., Пересада О.А., Зновец Т.В., Сокол В.П.	71
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АБОРТА Воскресенский С.Л., Грудницкая Е.Н., Волотовская А.В., Шорох И.Г., Волковец Э.Н., Мосько П.Л.	78
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОЖИДАЕМОГО ОБЪЕМА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОДИЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 Гопоняко С.В.	85

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ HLA У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л.	89
ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В I И II ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ А.С. Гудель, Гасич Е.Л., Юркевич Т.Ю., Климович О.В., Красько А.Г., Прибушеня О.В.	95
ГИПЕРСТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ Дражина О.Г., Савицкая В.М., Лебедько А.В.	99
ВНУТРИУТРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ПОИСК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ Захаренкова Т.Н.	103
МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ Зенько Л. И., Сидоренко В. Н.	110
СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ Зубовская Е.Т., Курлович И.В., Панкратова О.А., Римашевский В.В., Богомоллов А.Н.	116
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОГОВОДИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Карбанович В.О. Прибушеня О.В.	135
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ТОТАЛЬНАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПОСОБОВ УШИВАНИЯ КУЛЬТИ Костяхин А.Е., Гутикова Л.В., Смолей Н.А.	143
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ Курлович И.В., Бурьяк Д.В., Зубовская Е.Т., Капора Т.Ч., Белуга М.В., Демидова Р.Н., Гринь О.Р., Рудова И.С.	146
АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ Курлович И.В., Бурьяк Д.В., Зубовская Е.Т., Капора Т.Ч., Демидова Р.Н., Панкратова О.А., Пашкевич Л.Н., Самуйленок Е.М., Силява В.Л.	154
АКУШЕРСКАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Курлович И.В., Переседа О.А., Бурьяк Д.В., Капора Т.Ч., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Демидова Р.Н., Юркевич Т.Ю.	164
КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ОПЕРАТИВНОГО РОДРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПРИРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ Васильев С.А., Курлович И.В., Гошкевич Е.А., Ващилина Т.П., Сушкова О.С., Богомоллов А.Н.	173

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА Васильев С.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Прилуцкая В.А., Семенчук В.Л., Виктор С.А., Скрипленок Т.Н.....	179
ОСОБЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА И МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ГОРОДА ГРОДНО Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Жегздрин О.А., Кузьмич И.И., Колесникова Т.А., Кудерко А.П.....	186
ПОСЛЕРОДОВЫЕ ГЕМАТОМЫ (СОВРЕМЕННОЕ ДОПОЛНЕНИЕ К «КЛАССИКЕ») Малевич Ю.К.....	192
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВРЕМЕНИ ОСНОВНЫХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ Малолеткина О. Л.	195
ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА У ЖЕНЩИН СО СЛАБОСТЬЮ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ Мельник Е.В.	205
АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МЕНОПАУЗЫ Милош Т. С.....	214
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЮНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ Можейко Л.Ф., Маркова Е.Д.....	219
МНОГОФАКТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ Небышинец Л.М., Воскресенский С.Л., Зеленко И.В.....	225
МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У РЕЗУС-СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ Ж.В. Пешняк, Э.В. Дашкевич, И.В. Курлович, М.В. Белуга, Т.Ю. Юркевич, Э.Ю. Карпук, Л.В. Новак.....	234
ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО УРОДИНАМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ Прибушеня И. И. мл., Ниткин Д. М.	239
ВНУТРИМАТОЧНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕБНОГО И КОНТРАЦЕПТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ В. М. Савицкая, Р.Л. Коршикова, Н.С. Акулич, С.Н., Лагуто, А. А. Потоцкая, О.Г. Дражина	245
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Савоневич Е.Л.	250

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ НЕЛАКТАЦИОННОГО МАСТИТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ Сопич И.В.	258
ИНДУЦИРОВАННЫЕ РОДЫ: ИНФОРМАЦИОННОЕ ПОЛЕ ПОСЛЕДНЕГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ Тесакова М.Л.	263
СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Тихоненко И.В.	274
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПОВЕРХНОСТНОГО МАРКЕРА ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК SUSD2 В ЗДОРОВОМ И ГИПОПЛАСТИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИИ Царева Н.В.	280
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С МАТОЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ГИПОПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ Царева Н.В., Курлович И.В.	286
РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИПОПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ И МАТОЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ Царева Н.В., Лемешевская Т.В.	291
ВРОЖДЕННАЯ ТОКСОПЛАЗМЕННАЯ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ПРИЧИНА МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ Юркевич Т.Ю., Прибушеня О.В., Клецкий С.К., Рагимова Н.И.	298
НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ.....	306
NEUROLOGIC FEATURES AT THE PREMATURE CHILDREN WITH CEREBRAL ISCHEMIA Aleksandrovich A.S.	306
ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ У ДЕТЕЙ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ Богданович И.П., Жевнеронок И.В., Медведева Е.С.	310
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБНОСТИ К ПЕРЕДВИЖЕНИЮ Галашевская А.А., Почкайло А.С., Водянова О.В.	316
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ Галашевская А.А., Почкайло А.С., Дубоделова М.А., Руденко Э.В.	322

ЧАСТОТА ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ Гнедько Т.В., Берестень С.А.	330
СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ У НЕДОНОШЕННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ Гнедько Т.В., Берестень С.А., Блыга З.В., Мезян С.М.	335
ЧАСТОТА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РАССТРОЙСТВ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ Гнедько Т.В., Берестень С.А., Мезян С.М.	341
ПЯТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ СРЕДИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ Гнедько Т.В. , Берестень С.А., Паюк И.И.	346
ОЦЕНКА УРОВНЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ Голубева А.Д.	352
ЗАМЕДЛЕННЫЙ РОСТ И НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ ПЛОДА: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА ПЕРИОД 2010–2020 гг. Гомолко К. А., Шишко Г.А., Артюшевская М.В.	359
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ Горячко А.Н., Сукало А.В.	363
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ Горячко А.Н., Сукало А.В., Гохт А.А.	372
РАННЯЯ ДЕТСКАЯ НЕРВНОСТЬ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ С ЗАДЕРЖКОЙ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ Жевнеронок И.В., Шалькевич Л.В., Лемеш О.Ю., Козыревич М.А.	382
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСТВОРИМОЙ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ sICAM-1 У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ Журавлева Л.Н., Новикова В.И.	387
ОЦЕНКА ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ Козарезова А.М., Климович Н.Н., Валентюкевич И.С.	392

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ Козловский Д.А., Девялтовская М.Г.	399
МАРКЕРЫ ЗАПРОГРАММИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ Кондратенко О.А., Маховская Т.А., Козыро И.А., Сукало А.В.	404
ОСОБЕННОСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ Мазуренко Н.Н.	410
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D Михно А.Г., Солнцева А.В.	416
ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ ПРИ COVID-19 Ненартович И.А., Голобородько Н.В., Почкайло А.С.	421
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ РОДОВОГО ТРАВМАТИЗМА У НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА ПЕРИОД 2015–2020 ГОДЫ Паюк И.И., Шилова С.Д.	426
ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА Песковская Н.А., Солнцева А.В.	432
ВЗАИМОСВЯЗЬ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PPAR- γ 2 У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ Прилуцкая В.А., Аксенова Е.А., Давыденко О.Г.	440
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПО ГЕНУ АДИПОНЕКТИНА Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Аксенова Е.А., Шатарнова Т.М., Давыденко О.Г.	452
ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА Самаль Т.Н., Ткаченко А.К.	461
ДИАГНОСТИКА СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ Симаченко О.В., Девялтовская М.Г., Романова О.Н., Артемчик Т.А.	470
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ: КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ Симченко А.В., Девялтовская М.Г.	476

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ, В ДИНАМИКЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Готовко Ю.В.	481
ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ГИПОПЛАЗИЕЙ ТИМУСА, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТАТАМИ Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Шалькевич О.В.	487
ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ Синица Л.Н., Парамонова Н.С.	492
ВОЗМОЖНОСТИ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИИ АВТОМАТИЗМА СИНУСОВОГО УЗЛА У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ Скуратова Н.А., Зарянкина А.И., Козловский А.А., Ивкина С.С.	500
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ГОМЕОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО СРОКА ГЕСТАЦИИ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР) Старовойтова А.С., Пауль Рихтер	503
ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ Сухарева А.П., Малышева О.М.	506
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ЛАЗЕРНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ У ДЕТЕЙ Сушня Г. А.	511
УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА И ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ Улезко Е.А., Девялтовская М.Г., Левандовский Е.В.	518
MODERN APPROACH TO DIAGNOSTICS OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN CHILDREN IN GOMEL REGION Elena V. Chachankova, Irina I. Savanovich.....	524
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРИИ Шалькевич Л.В., Сташков А.К., Жевнеронок И.В., Прилуцкая В.А.	531
РОЛЬ ОРГАНИЗАЦИОННО-УПРАВЛЕНЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В СНИЖЕНИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ГИПОКСИЕЙ И АСФИКСИЕЙ В РОДАХ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ Шишко Г.А., Девялтовская М.Г., Артюшевская М.В., Калинина Т.В., Мосько П.Л.	541

ОСОБЕННОСТИ ВЫРАЖЕННОСТИ РЕАКЦИЙ ВНУТРИКОЖНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Ключкова Л.В., Степанов Г.А., Мосина А.В.....	546
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА	554
ВОЗМОЖНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИН В БЕЛАРУСИ Ершова-Павлова А.А., Венчикова Н.А., Карпенко Г.А., Хмель Р.Д., Наумчик И.В.	554
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРОЗЭНЦЕФАЛИЧЕСКОЙ ГРУППЫ (ОБЗОР) Зобикова О.Л.	559
СИНДРОМ КОСТЕЛЛО: ЭТОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ Зобикова О.Л., Наумчик И.В., Румянцева Н.В., Ринкевич Е.П., Сивицкая Л.Н.	567
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОМОСОМНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ СУБТЕЛОМЕРНЫМИ ПЕРЕСТРОЙКАМИ ХРОМОСОМ Лазаревич А.А.	570
НАРУШЕНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, ЭПИЛЕПСИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МИКРОДЕЛЕЦИЕЙ 13q34 (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ) Лазаревич А.А. Зимовина Т.С.....	575
ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕСТРОЕК СУБТЕЛОМЕРНЫХ РЕГИОНОВ ХРОМОСОМ В УНАСЛЕДОВАННЫХ ВАРИАНТАХ (НА ПРИМЕРЕ 2-х СЕМЕЙ) Лазаревич А.А., Мотюк И.Н.	579
СЛУЧАЙ КОМПЛЕКСНОЙ ХРОМОСОМНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ С УЧАСТИЕМ ХРОМОСОМ 1, 10, 15: РЕПРОДУКТИВНЫЙ АНАМНЕЗ В СЕМЬЕ И ОСОБЕННОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ Масловская Н.Ю., Зубко Ю.А., Плевако Т.А., Хурс О.М.....	585
ПОРОКИ СЕРДЦА И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ АНОМАЛИИ У ПЛОДОВ С СИНДРОМОМ ДАУНА, АБОРТИРОВАННЫХ ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ Новикова И.В.....	592
ALG6-CDG: ПАТОГЕНЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ Пашук С.Н., Гусина А.А.....	597

ВАРИАНТЫ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИН ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ДЕЛЕЦИЯХ ДЛИННОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 2: ОПИСАНИЕ 3 ПАЦИЕНТОВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ Румянцева Н.В.	601
СЛУЧАЙ ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОГО БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ SOD1: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ Рушкевич Ю.Н., Мальгина Е.В., Гусина А.А., Лихачев С.А., Переверзева О.В.	605
ПОВТОРЫ CAG И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СПИНОБУЛЬБАРНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ Сокольник В.П.	609
ИССЛЕДОВАНИЕ «ГОРЯЧИХ ТОЧЕК» ГЕНА RTPN11 В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА НУНАН В БЕЛАРУСИ Сталыбко А.С., Тукан К.А., Гусина А.А., Криницкая К.А.	613
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБРАЗОВАНИЙ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И МАЛОГО ТАЗА ПЛОДА Тихоненко И.В., Чуканов А.Н., Шевцов Д.Е.	622
ОБ ОТЗЫВЕ СТАТЬИ	627
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	628

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК 618.3-06:616-006.441

ЛИМФОМА, АССОЦИИРОВАННАЯ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

Андреева Н.Л., Ещенко А.В.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
ГУ РНПЦ «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь*

Резюме. В обсервационном случай-контроль исследовании за 2011–2018 годы изучены результаты лечения лимфомы на фоне беременности у 133 пациенток, которые составили основную группу исследования. Основная группа была разделена на две подгруппы: в 1 подгруппу вошли 105 женщин, у которых лимфома была в анамнезе, во 2 подгруппу – 28 пациенток с лимфомой, впервые выявленной во время беременности. Пациентки подгруппы 1 на протяжении беременности в связи со стойкой ремиссией и отсутствием рецидивов лимфомы не нуждались в проведении химиотерапии. Получили лечение во время беременности 23 пациентки 2 подгруппы (82,1%), из них: химиотерапию от 1 до 4 курсов – 60,9% пациенток и комбинированное лечение (химиотерапия и хирургическое лечение) – 39,1% пациенток.

Осложнения во время беременности статистически значимо чаще отмечались у пациенток группы сравнения, чем у пациенток подгруппы 1: 41,9% и 22,9% соответственно, $p_1=0,008$. Наиболее часто отмечались преждевременные роды в подгруппе 2: 21,4% пациенток, у 6,8% человек – в группе сравнения, однако статистически значимых различий в группах не выявлено, $p_2=0,066$. Новорожденные дети от матерей с лимфомами подгрупп 1 и 2 не имели тенденцию к более низким параметрам физического развития по массе тела ($3367,2\pm 503,3$ и $3113,6\pm 658,5$ грамм соответственно) по сравнению с детьми группы сравнения ($3373,3\pm 555$ грамм), достоверных отличий не выявлено, $p_1=0,75$, $p_2=0,073$.

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

Введение. Лимфома является одним из наиболее частых злокачественных новообразований, выявляемым во время беременности [1]. Пик заболеваемости лимфомой Ходжкина (ЛХ) приходится на репродуктивный возраст, включающий подростков и лиц в возрасте до 30 лет. Заболеваемость неходжкинской лимфомой (НХЛ) не имеет возрастной зависимости, средний возраст на момент установления диагноза составляет 42 года [2]. Диагноз лимфомы во время беременности создает проблемы для женщины, ее семьи и медиков. Вопрос сохранения беременности у таких пациентов до сих пор является дискуссионным.

Распределение гистологических вариантов лимфомы, ассоциированной с беременностью, аналогично таковым у небеременных. Чаще всего обнаруживают вариант нодулярного склероза. По НХЛ, ассоциированным с беременностью, чаще всего диагностируют агрессивные типы НХЛ, а именно диффузную В-крупноклеточную и Т-клеточные лимфомы [3]. Тактика ведения беременности при лимфоме зависит от трех основных факторов:

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

Существуют три наиболее распространенных тактики ведения беременных с лимфомой: прерывание беременности, «*watchandwait*» (наблюдения и ожидания), лечение.

Большинство цитотоксических агентов проникают через плацентарный барьер и достигают плода благодаря их относительно малой молекулярной массе [4]. При лечении беременных с применением химиотерапии важно учитывать физиологические изменения, которые происходят во время беременности и могут снижать активную концентрацию препарата по сравнению с теми женщинами, которые имеют такую же массу тела, но не беременны. На сегодня фармакокинетические исследования у беременных, получающих ХТ, не проводились, они направлены на определение необходимой модификации доз цитостатических препаратов. Терапевтическое действие многих химиотерапевтических агентов документально подтверждено на животных [5].

ХТ в I триместре может повысить риск спонтанного выкидыша, привести к гибели плода и существенным порокам развития [6]. На возникновение пороков развития влияет гестационный возраст на момент облучения: плод чрезвычайно уязвим со 2-й по 8-ю неделю гестации, когда происходит органогенез [5]. Во время этого периода повреждения любого органа могут привести к смерти или значительным порокам развития плода. После завершения органогенеза остаются уязвимыми для ХТ такие органы, как центральная нервная системы, кровь, органы зрения, репродуктивные органы [7]. Данный риск сохраняется на протяжении всей беременности, однако между 14-й и 16-й неделями беременности риск серьезных пороков развития или умственной отсталости значительно снижается [5].

В I триместре ХТ ассоциируется с 10–20% риска возникновения серьезных пороков развития. В целом, риск тератогенеза после лечения рака во II и III триместрах беременности не ассоциируются с возникновением пороков развития, однако может возрастать риск неонатальной гибели плода, задержки внутриутробного развития, досрочных родов и малой массы тела при рождении [4, 7].

Наличие лимфомы у беременных не является показанием для родоразрешения их путем операции кесарево сечение. Показаниями являются или необходимость немедленного начала противоопухолевого лечения при неподготовленных родовых путях, или наличие экстрагенитальных осложнений, связанных со специальной терапией (постлучевой кардиофиброз, сердечно-легочная недостаточность II–III степени, асептический некроз тазобедренного сустава, переломы поясничного отдела позвоночника и др.).

Цель исследования. Проанализировать возможность пролонгирования беременности при лимфомах.

Материал и методы. В наше исследование были включены 133 женщины с лимфомой, ассоциированной с беременностью (основная группа). Основная группа была разделена на две подгруппы: в первую подгруппу вошли 105 женщин (82,71%), у которых лимфома была диагностирована до наступления беременности, во вторую подгруппу – 28 пациенток с лимфомой (17,29%), впервые выявленной во время беременности. В I триместре беременности заболевание выявлено у 11 (39,3%) пациенток, во II – у 10 (35,7%), в III – у 7 (25,0%) женщин подгруппы 2. Контрольную группу составляли 133 пациентки с лимфомой вне беременности.

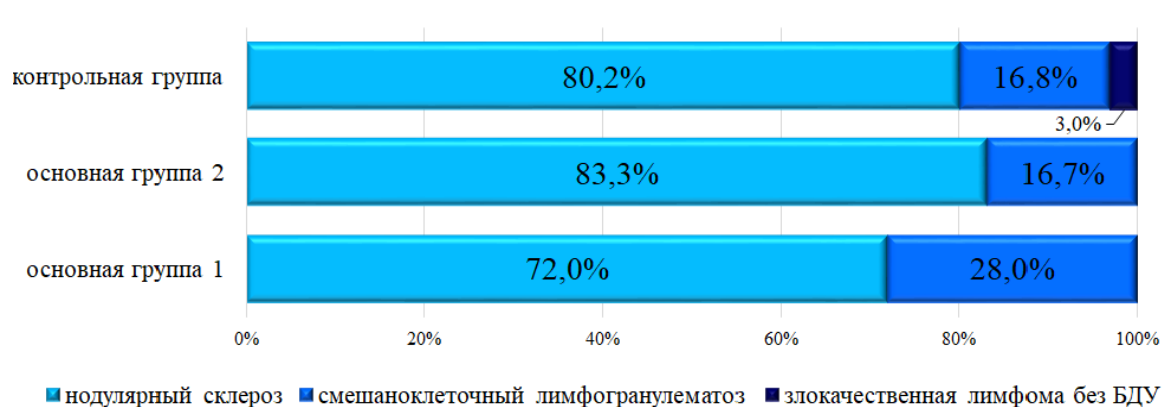
Распределение женщин основной группы по паритету родов было следующим: первородящие женщины составили 39,85% (53 пациентки), повторнородящие – 60,15% (80 пациенток).

Распределение гистологических вариантов лимфомы в данном исследовании представлено в таблице 1. У большинства пациентов подгруппы 1 и 2 и контрольной

группы была выявлена лимфома Ходжкина – 78,1%, 85,7% и 75,9% соответственно, 21,9%, 14,3% и 24,1% случаев в группах определялась неходжкинская лимфома, таблица 1.

Таблица 1 – Гистологические варианты лимфом у обследованных женщин

Гистологические варианты лимфом	Подгруппа 1 (n=105)	Подгруппа 2 (n=28)	Контрольная группа (n=133)
Болезнь Ходжкина	82 (78,1%)	24 (85,7%)	101 (75,9%)
нодулярный склероз	59 (72,0%)	20 (83,3%)	81 (80,2%)
смешанноклеточный лимфогранулематоз	23 (28,0%)	4 (16,7%)	17 (16,8%)
злокачественная лимфома без БДУ			3 (3,0%)
Неходжкинские лимфомы	23 (21,9%)	4 (14,3%)	32 (24,1%)
В-крупноклеточные лимфомы	22 (95,7%)	4 (100,0%)	21 (65,6%)
Лимфобластная лимфома	1 (4,3%)		1 (3,1%)
Фолликулярная лимфома			7 (21,9%)
без БДУ			2 (6,3%)
Т-клеточная			1 (3,1%)

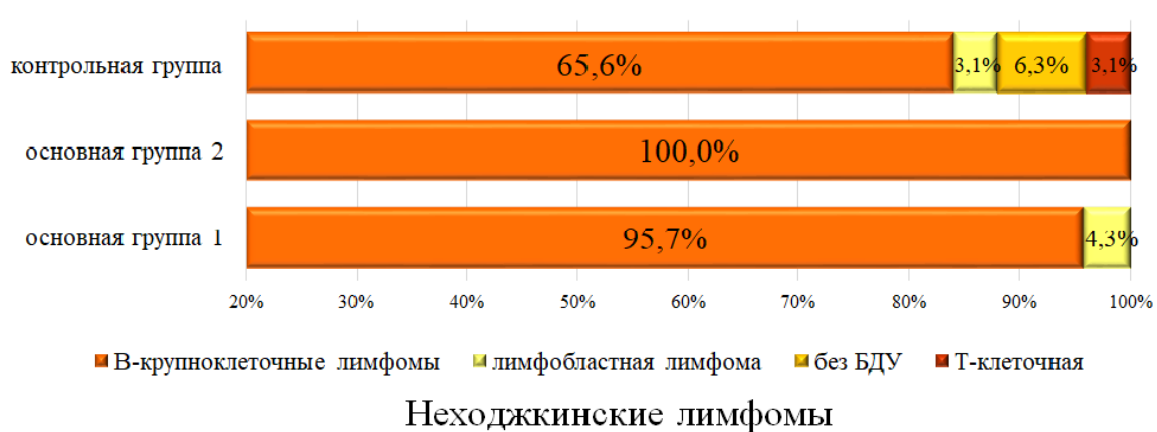


Болезнь Ходжкина

Рисунок 1 – Распределение гистологических вариантов болезни Ходжкина у пациентов, %

Гистологические варианты лимфомы Ходжкина распределились следующим образом: подгруппа 1 – вариант с нодулярным склерозом выявлен у 59 пациентов (72,0%), смешанноклеточный вариант – у 23 пациентов (28,0%) (рисунок 5.4); в подгруппе 2: вариант с нодулярным склерозом выявлен у 20 пациентов (83,3%), смешанноклеточный вариант – у 4 пациентов (16,7%) и в контрольной группе: нодулярный склероз выявлен у 81 пациента (80,2%), смешанноклеточный вариант – 17 (16,8%), злокачественная лимфома без БДУ – у 3 пациентов (3,0%), рисунок 1.

Гистологические варианты неходжкинской лимфомы представлены на рисунке 2: среди них преобладали пациенты с В-крупноклеточной лимфомой во всех исследуемых группах.



Неходжкинские лимфомы

Рисунок 2 – Распределение гистологических вариантов неходжкинских лимфом у пациентов, %

Результаты исследования и обсуждение. По нашим данным решение об использовании ХТ во время беременности принималось с учетом срока беременности, гистологического варианта лимфомы, возможных побочных эффектов ХТ. Если это было возможно, ХТ откладывали до II триместра. Если же необходимо было начать ХТ в I триместре беременности, то предлагали прерывание беременности по медицинским показаниям, при отказе пациентки от него, проводили ХТ со II триместра.

Пациентки подгруппы 1 на протяжении беременности в связи со стойкой ремиссией и отсутствием рецидивов лимфомы не нуждались в проведении специфической терапии. В подгруппе 2 категорически отказались от прерывания беременности и проведения полихимиотерапии во время беременности 5 (17,9%) пациенток, их лечение было отсрочено до родоразрешения, что отображено в таблице 2. Получили лечение во время беременности 23 пациентки (82,1%), из них: химиотерапию от 1 до 4 курсов – 14 пациенток (60,9%) и комбинированное лечение (химиотерапия и хирургическое лечение) – 9 пациенток (39,1%). Во II триместре начинали получать химиотерапию 18 пациентов подгруппы 2, в III триместре – 5 беременных подгруппы 2.

Таблица 2 – Лечение пациенток подгруппы 2 во время беременности, (n=28)

Вид лечения	абс.	%
Отказ от лечения	5	17,9
Получили лечение во время беременности	23	82,1
Химиотерапия	14	60,9
Комбинированное лечение: ХТ+ХЛ	9	39,1

При анализе лабораторных данных были установлены статистически значимые различия у пациентов подгруппы 1 и группы сравнения по уровню гемоглобина ($116,2 \pm 12$ г/л и $121,6 \pm 9,3$ г/л соответственно, $p_1=0,003$); лейкоцитов ($9,3 (7,4; 10,6) \times 10^9$ /л и $9,8 (8,1-11,7) \times 10^9$ /л соответственно, $p_1=0,042$); фибриногену ($5,5 \pm 1,0$ г/л и $6,1 \pm 0,9$ г/л, $p_1=0,000$), ПВ ($13,4 (12,5-14)$ с и $13,9 (13,2; 14,3)$ с, $p_1=0,009$), АСТ ($23 (18-32,5)$ U/l и $21 (16-25)$ U/l, $p_1=0,045$) (таблица 5.3). Также в подгруппе 2 и группе сравнения выявлены статистически значимые различия только в уровне СОЭ $39,9 \pm 13,4$ мм/час и $32,3 \pm 8,3$ мм/час соответственно, $p_1=0,004$, что показано в таблице 3.

Как видно из анализа, клинико-лабораторных показателей, представленных в таблице 3, в основной группе не наблюдалось выраженной анемии и иммуносупрессии

на фоне лечения химиопрепаратами. Все пациенты основной группы получали с целью профилактики тромбоэмболических осложнений низкомолекулярные гепарины, при этом не выявлено достоверных различий в основных показателях коагулограммы в исследуемых группах ($p > 0,05$), что отображено в таблице 3.

Таблица 3 – Лабораторные показатели крови у пациентов основных подгрупп 1,2 и группы сравнения, $M \pm s$, $Me(25\%–75\%)$

	Основная группа 1, n=105	Основная группа 2, n=28	Группа сравнения n=74	p ₁	p ₂
Гемоглобин, г/л	116,2±12,2	117,25±11,8	121,6±9,3	0,003	0,111
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,3 (7,4;10,6)	9,2 (7,0;10,5)	9,8 (8,1;11,7)	0,042	0,103
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	228 (201,0;269,0)	246 (213,3;297,0)	226 (198,8;260,3)	0,697	0,105
СОЭ, мм/час	33,9±11,5	39,9±13,4	32,3±8,3	0,252	0,004
пал, %	5 (4,0;7,0)	5 (3,0;6,8)	6 (4,0;7,3)	0,175	0,157
Общий белок, г/л	66 (61;70)	68,2 (65;74)	68 (65;70)	0,289	0,436
АЛТ, У/л	22 (14;30)	20 (12;31)	20 (13;27)	0,236	0,750
АСТ, У/л	23 (18;32,5)	22 (14;28)	21 (16;25)	0,045	0,676
АЧТВ, с	26,6 (25,0;28,5)	27,8 (26;28,6)	27,6 (25,8;29,4)	0,065	0,784
Фибриноген, г/л	5,5±1,0	5,9±1,3	6,1±0,9	<0,001	0,764
МНО	0,929 (0,9;1)	0,95(0,9;1,09)	0,98 (0,9;1)	0,114	0,901
ПВ, с	13,4 (12,5;14)	13,4 (12,5;14,4)	13,9 (13,2;14,3)	0,009	0,214
Атив. ПРК	110,6 (95,1;129)	107,8 (85,0;127,2)	105,5 (93,3;120,3)	0,263	0,949

Основные акушерские осложнения во время беременности в исследуемых группах представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Осложнения беременности и родов у обследованных женщин

Показатель	подгруппа 1, n=105		подгруппа 2, n=28		Группа сравнения, n=74		p ₁	p ₂
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
угроза прерывания	8	7,6%	0	0,0%	14	18,9%	0,024	0,014
преэклампсия	5	4,8%	1	3,6%	7	9,5%	0,217	0,326
преждевременные роды	3	2,9%	6	21,4%	5	6,8%	0,215	0,066
гипоксия плода	7	6,7%	0	0,0%	7	9,5%	0,494	0,093
отслойка	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,234	0,538
анемия	3	2,9%	0	0,0%	5	6,8%	0,215	0,160
ПРПО	0	0,0%	0	0,0%	4	5,4%	0,016	0,212
многоводие	1	1,0%	0	0,0%	2	2,7%	0,370	0,382
пиелонефрит	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,234	0,538
ЗРП	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,234	0,538
ВПР	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,234	0,538
выкидыш	0	0,0%	1	3,6%	0	0%	0,999	0,104
маловодие	1	1,0%	0	0,0%	0	0,0%	0,401	0,999
<i>Всего осложнений (пациентки)</i>	24	22,9%	9	32,1%	31	41,9%	0,008	0,496

Примечания. p₁ – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1, p₂ – уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2

Как видно из таблицы 4, в подгруппе 1 осложнения наблюдались у 24 пациентов (22,9%), в подгруппе 2 – у 9 женщин (32,1%), в группе сравнения осложнения были у 31 пациентки (41,9%). Осложнения во время беременности статистически значимо

чаще отмечались у пациенток группы сравнения, чем у пациенток подгруппы 1: 41,9% и 22,9% соответственно, $p_1=0,008$. Мы объясняем данный факт тем, что пациентки с лимфомой психологически были настроены пролонгировать беременность и родить, поэтому не предъявляли жалоб, а также отмечен факт меньшей встречаемости развития осложнений у женщин с лимфомой в анамнезе, что объясняется более частым посещением женской консультации с пристальным контролем врачей.

Наиболее часто отмечались преждевременные роды в подгруппе 2: у 6 пациенток (21,4%), у 5 человек (6,8%) – в группе сравнения, однако статистически значимых различий в группах не выявлено, $p_2=0,066$. Преждевременные роды в подгруппе 2 были проведены в сроках 32–36 недель в виду окончания курсов химиотерапии и нежелания пациенток далее проходить системную химиотерапию в III триместре. Также имелись осложнения беременности, которые существенно не повлияли на исходы родоразрешения: угроза прерывания – у 14 пациенток (18,9%) в группе сравнения и у 8 человек (7,6%) в подгруппе 1, не наблюдалось в подгруппе 2 $p_1=0,024$, $p_2=0,014$; преждевременный разрыв плодных оболочек наблюдался в группе сравнения у 4 пациенток (5,4%) и не отмечен совсем в подгруппе 1, $p_1=0,016$, что представлено в таблице 4.

Таблица 5 – Распределение пациентов из основных подгрупп 1 и 2 и группы сравнения по срокам и методам родоразрешения

Срок/метод родоразрешения	Подгруппа 1, n=105	Подгруппа 2, n=28	Группа сравнения, n=74	p_1	p_2
До 33 недель	1 (0,95%)	1 (3,6%)	1 (1,3%)	1	0,476
34–36 недель и 6 дней	2 (1,9%)	5 (17,9%)	4 (5,3%)	0,233	0,11
37–40 недель	101 (96,2%)	19 (67,9%)	69 (93,4%)	0,492	0,002
Прерывания по медпоказаниям	1 (0,95%)	3 (10,7%)	0	0,999	0,019
Кесарево сечение, абс. (%)	51 (48,6%)	10 (35,7%)	26 (35,1%)	0,092	1
Роды через естественные родовые пути, абс. (%)	53 (50,5%)	15 (53,6%)	48 (64,9%)	0,067	0,363

Примечания. p_1 –уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1, p_2 –уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2

Представленные данные, собранные в таблице 5, свидетельствуют о том, что большая часть женщин подгрупп 1 (96,2%) была родоразрешена в сроке 37–40 недель, достоверных различий по сравнению с группой здоровых пациенток (93,4%) не выявлено ($p>0,05$), однако имелись статистически значимые различия между подгруппой 2 (67,9%) и группой сравнения (93,4%) ($p_2=0,002$). Таким образом, в подгруппе 2 наблюдалось более ранние родоразрешения. В подгруппе 2 статистически значимо чаще, чем в группе сравнения имели место прерывания по медицинским показаниям ($p_2=0,019$). Индуцированные выкидыши зарегистрированы ввиду согласия пациенток на прерывания беременности по медицинским показаниям при выявлении лимфомы во время беременности. Основной причиной преждевременных родов в подгруппе 2 являлось досрочноеродоразрешение в 32–36 недель при необходимости проведения химиотерапии для лечения лимфомы.

Не выявлено статистически значимых различий при сравнении подгрупп 1 и 2 и группы сравнения по количеству родоразрешений через естественные родовые пути: 53 пациента (50,5%), 15 пациентов (53,6%), 48 пациента (64,9%), соответственно, $p_1=0,067$, $p_2=0,363$, что показано в таблице 5.

Как видно из таблицы 6, родоразрешены путем кесарева сечения 51 пациентка (48,6%) подгруппы 1, 10 пациенток (35,7%) подгруппы 2, статистически значимых различий по сравнению с группой здоровых беременных (26 (35,1%)) не выявлено,

$p_1=0,092$, $p_2=1$. Необходимо отметить, что метод родоразрешения у всех пациенток определяли исключительно акушерской ситуацией. Наличие лимфомы на момент беременности или в анамнезе не являлось препятствием к родам через естественные родовые пути, за исключением ситуации, когда требовалось безотлагательно начать проведение полихимиотерапии, а пациентка не давала на это согласия во время беременности. Принималось решение провести родоразрешение досрочно в 33–37 недель с дальнейшим лечением лимфомы: в подгруппе 2 – 6 пациентов (21,4%), статистически значимые различия с группой сравнения не выявлено $p_2=0,066$.

В силу абсолютной незрелости половых путей и отсутствия времени на их подготовку, родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения в подгруппах 1 и 2: 7 пациентов (6,7%), 5 пациентов (17,9%) соответственно. Данный фактор был обусловлен онкологическими показаниями: необходимостью проведения более агрессивной терапии вследствие прогрессирования основного заболевания. При наличии сопутствующей экстрагенитальной патологии в подгруппе 1 проводилось кесарево сечение чаще, чем в группе сравнения, статистически значимые различия, $p_1=0,043$, что представлено в таблице 6. В остальных случаях кесарево сечение производилось по акушерским показаниям – не выявлено статистически значимых различий в исследуемых группах по акушерским показаниям, что отображено в таблице 6.

Таблица 6 – Показания к кесареву сечению у обследованных женщин

Показания	Основная группа				Группа сравнения, n=74		P ₁	P ₂
	Подгруппа 1, n=105		Подгруппа 2, n=28		абс.	%		
	абс.	%	абс.	%				
наличие лимфомы и неготовность родовых путей при лимфоме	7	6,7%	5	17,9%				
преэклампсия	5	4,8%	0	0,0%	0	0,0%	0,078	
преждевременные роды	3	2,9%	6	21,4%	5	6,8%	0,215	0,066
гипоксия плода	5	4,8%	0	0,0%	4	5,4%	1	0,573
отслойка плаценты	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,413	1
слабость родовой деятельности	5	4,8%	0	0,0%	2	2,7%	0,701	1
экстрагенитальная тяжелая патология	6	5,7%	1	3,6%	0	0,0%	0,043	0,275
оперированная матка	11	10,5%	0	0,0%	6	8,1%	0,797	0,184
двойня	2	1,9%	0	0,0%	2	2,7%	1	1
смешанное тазовое предлежание	3	2,9%	1	3,6%	2	2,7%	1	1
ВПР у плода	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%		
ЭКО	2	1,9%	0	0,0%	1	1,4%	1	1
крупный плод	1	1,0%	0	0,0%	1	1,4%	1	1
узкий таз	0	0,0%	0	0,0%	2	2,7%	0,170	1
миома матки больших размеров	1	1,0%	0	0,0%	2	2,7%	0,570	1
центральное предлежание	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	0,413	1
Всего операций (пациентки)	51	48,6%	10	36%	26	35,1%	0,092	1

p_1 –уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1, p_2 –уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2

Таблица 7 – Характеристика новорожденных, родившихся от обследованных женщин

Характеристики ребенка	Основная группа		Группа сравнения, 76 детей абс.(%)	P ₁	P ₂
	подгруппа 1, 106 детей абс.(%)	подгруппа 2, 25 ребенка абс.(%)			
Новорожденные массой до 1000 г	0	0	0		
Новорожденные массой до 2500 г	7 (6,6%)	3 (12,0%)	3 (4,0%)	0,525	0,159
Масса новорожденного, г	3367,2±503,3	3113,6±658,5	3373,3±555	0,75	0,073
длина новорожденного, см	51,9±2,7	49,88±3,8	52±3	0,983	0,021
Пол ребенка-муж	51 (48,1%)	11 (44,0%)	48 (63,2%)	0,051	0,106
Без асфиксии	101	23	75 (98,7%)	0,403	0,151
Асфиксия средней степени Апгар 4–7 баллов	5	2	0	0,076	0,059
Асфиксия тяжелой степени Апгар 0–3 баллов	0	0	1 (1,3%)	0,418	1

p₁–уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 1, p₂–уровень значимости при сравнении группы контроля и подгруппы 2

В исследуемых группах не родилось детей с экстремально низкими массами тела, до 1000 г, что является важным акушерским показателем. Как видно из таблицы 7, не выявлено статистически значимых различий в исследуемых группах (подгруппа 1, 2 и группа сравнения) по числу новорожденных с массой тела при рождении до 2500 г, 7 (6,6%), 3 (12,0%), 3 (4,0%) соответственно, p₁=0,525, p₂=0,159. Новорожденные дети от матерей с лимфомами подгрупп 1 и 2 не имели тенденцию к более низким параметрам физического развития по массе тела (3367,2±503,3 и 3113,6±658,5 грамм соответственно) по сравнению с детьми группы сравнения (3373,3±555 грамм), достоверных отличий не выявлено, p₁=0,75, p₂=0,073, что показано в таблице 7. Выявлены достоверные различия по длине тела новорожденных в подгруппе 2, которые представлены в таблице 7, – 49,88±3,8 и детьми здоровых женщин – 52±3 см, p₂=0,021, что не повлияло существенно на результаты исследования. Все дети, рожденные у матерей подгрупп 1 и 2, при рождении были практически здоровы и имели массу, соответствующую сроку беременности. Аномалии развития не зарегистрированы, физическое развитие соответствовало возрастной периодизации. Анализ характеристик детей в группах здоровых беременных и беременных пациенток с лимфомой показал, что противоопухолевую терапию не следует противопоставлять беременности и родам, их можно успешно сочетать. Перинатальных потерь не было, не выявлены случаи рождения детей с врожденной и наследственной патологией. Таким образом, проведенное во время беременности лечение пациентов подгруппы 2 и лечение лимфомы до беременности в подгруппе не ухудшило физического развития новорожденных на основании оценки состояния детей.

Заключение. Проведенный анализ полученных данных показал, что в современных условиях лечение лимфом дает пациентам шанс на полное выздоровление и возвращение к полноценной жизни, в том числе – рождение ребенка. Противоопухолевую терапию не следует противопоставлять беременности и родам, их можно успешно сочетать. Проанализировав мировой опыт, накопленный по ведению беременности и родоразрешению пациенток с онкологической патологией и лимфомами, а также собственный опыт, предлагаем следующую тактику ведения беременных с лимфомами или перенесших данное заболевание ранее.

Если лимфома, как и другое онкологическое заболевание, диагностирована в I триместре, беременность следует прервать и начать ХТ. Это обусловлено тем, что до 12 нед происходит закладка органов и систем, и влияние химиопрепаратов в этот период с большой вероятностью приведет к гибели плода или к тяжелым порокам развития. Отстрочив же химиотерапию до II триместра, мы поспособствуем тем самым прогрессу заболевания и сократим шансы пациентки на выживание.

В случае выявления лимфомы в II триместре наиболее эффективной тактикой является безотлагательное начало полихимиотерапии, поскольку от этого зависит прогноз исхода заболевания. Данный подход используют в большинстве мировых клиник. С целью профилактики миелосупрессии достаточно отменить химиотерапию за 3–4 нед до родоразрешения. Такую тактику применяют благодаря тесному сотрудничеству акушера-гинеколога и онколога. Важным является индивидуальный подход к каждой пациентке и каждой клинической ситуации. Необходимо максимально точно установить стадию онкопроцесса, так как подбор химиопрепаратов в данной ситуации будет несколько отклоняться от национального протокола, прописанного для того или иного вида лимфом, в сторону более безопасных химиопрепаратов.

Следует отметить, что в случае выявления лимфомы в III триместре беременности, мы считаем целесообразным придерживаться такой же тактики, как и во II триместре гестации. Однако возможен и другой вариант: если не отмечен активный прогресс заболевания или пациентка отказывается от лечения во время беременности, можно дождаться срока жизнеспособности плода, произвести родоразрешение (желательно не ранее чем в 32–33 нед) и после родов начать полихимиотерапию.

Оптимальным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути, если позволяет акушерская ситуация. Лактацию мы считаем целесообразным прекратить, хотя существуют и обратные мнения.

Женщины, леченные в прошлом по поводу лимфом, должны предохраняться от беременности в течение 2 лет после достижения ремиссии, так как именно в этот период отмечается наибольшая вероятность рецидива заболевания. Нет данных, что беременность повышает риск рецидива. Прогноз дальнейшего течения болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы мало отличается у заболевших во время беременности от небеременных, у тех, кто беременел и рожал после наступления ремиссии, и у тех, кто воздержался от беременности.

Таким образом, на сегодняшний день в нашей стране, как и во всем мире, женщины с диагнозом лимфомы могут реализовать свою детородную функцию с минимальными рисками для своего здоровья и для здоровья будущего ребенка. Это возможно при очень тесном плодотворном сотрудничестве акушера-гинеколога и онколога, индивидуальном врачебном подходе к каждой клинической ситуации. Вопрос сохранения желанной беременности с минимальным риском у пациенток с онкопатологией важен еще и тем, что, несмотря на развитие широкого спектра репродуктивных технологий, уровень рождаемости и репродуктивный потенциал нации неуклонно снижается. Поэтому необходимо приложить максимум усилий, чтобы найти компромисс между адекватным лечением пациенток и безопасным сохранением беременности.

Выводы:

1. У большинства пациентов подгруппы 1 и 2 и контрольной группы была выявлена лимфома Ходжкина – 78,1%, 85,7% и 75,9% соответственно, 21,9%, 14,3% и 24,1% случаев в группах определялась неходжкинская лимфома.

2. В подгруппе 2 категорически отказались от прерывания беременности и проведения ХТ во время беременности 5 (17,9%) пациенток, их лечение было отсрочено до родоразрешения.

3. Получили лечение во время беременности 23 пациентки (82,1%), из них: химиотерапию от 1 до 4 курсов – 14 пациенток (60,9%) и комбинированное лечение (химиотерапия и хирургическое лечение) – 9 пациенток (39,1%).

4. При анализе лабораторных данных были установлены статистически значимые различия у пациентов подгруппы 1 и группы сравнения по уровню гемоглобина ($116,2 \pm 12$ г/л и $121,6 \pm 9,3$ г/л соответственно, $p_1=0,003$); лейкоцитов ($9,1 \pm 2,6 \times 10^9$ /л и $9,8 (8,1-11,7) \times 10^9$ /л соответственно, $p_1=0,042$); фибриногену ($5,5 \pm 1,0$ г/л и $6,1 \pm 0,9$ г/л, $p_1=0,000$), ПВ ($13,4 (12,5-14)$ с и $13,7 \pm 0,9$ с, $p_1=0,009$), АСТ ($23 (18-32,5)$) У/л

и 21 (16–25)U/l, $p_1=0,045$), в подгруппе 2 и группе сравнения выявлены статистически значимые различия только в уровне СОЭ $39,9\pm 13,4$ мм/час и $32,3\pm 8,3$ мм/час соответственно, $p_1=0,004$. Эти показатели существенно не повлияли на результаты исследования, так как не выходили за пределы референсных значений и не требовали коррекции.

5. Осложнения во время беременности статистически значимо чаще отмечались у пациенток группы сравнения, чем у пациенток подгруппы 1: 41,9% и 22,9% соответственно, $p_1=0,008$. Мы объясняем данный факт тем, что пациентки с лимфомой психологически были настроены пролонгировать беременность и родить, поэтому не предъявляли жалоб, а также отмечен факт более частого посещения женской консультации пациенток с лимфомой в анамнезе с пристальным контролем врачей.

6. Представленные данные свидетельствуют о том, что большая часть женщин подгрупп 1 (96,2%) была родоразрешены в сроке 37–40 недель, достоверных различий по сравнению с группой здоровых пациенток (93,4%) не выявлено ($p>0,05$), однако имелись статистически значимые различия между подгруппой 2 (67,9%) и группой сравнения (93,4%) ($p_2=0,002$). Таким образом, в подгруппе 2 наблюдалось более раннее родоразрешение.

7. Родоразрешены путем кесарева сечения 51 пациентка (48,6%) подгруппы 1, 10 пациенток (35,7%) подгруппы 2, статистически значимых различий по сравнению с группой здоровых беременных (26 (35,1%)) не выявлено, $p_1=0,092$, $p_2=1$

8. Все дети, рожденные у матерей подгрупп 1 и 2, при рождении были практически здоровы и имели массу, соответствующую сроку беременности.

Литература

1. Pentheroudakis, G., Pavlidis, N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. / G. Pentheroudakis, N. Pavlidis // Eur. J. Cancer. – 2006. – Vol. 42. – P. 126–40.
2. Azim, H.A.Jr., Pavlidis, N., Peccatori, F.A. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. / H. A. Jr. Azim, N. Pavlidis, F. A. Peccatori // Cancer Treat. Rev. – 2010. – Vol. 36, № 2. – P. 110–121.
3. Amor, M.M., Olaso, A.S. et al. Adult T-cell Leukemia Lymphoma during pregnancy / M. M. Amor, A. S. Olaso [et al.] // Oncol. Med. – 2013.
4. Weisz, B., Meirow, D., Schiff, E., Lishner, M. Impact and treatment of cancer during pregnancy / B. Weisz, D. Meirow, E. Schiff, M. Lishner // Exper. Rev. Anticancer. Ther. – 2004. – Vol. 4. – P. 889–902.
5. Cardonick, E. Use of chemotherapy during human pregnancy / E. Cardonick, A. Iacobucci // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 5. – P. 283–291.
6. Бельцевич, Д.Г. Современные аспекты диагностики узлового зоба / Д.Г. Бельцевич // Эндокринная хирургия. – 2014. – №3. – С. 5–12.
7. Leslie, K., Koil, C., Rayburn W. Chemotherapeutic drugs in pregnancy / K. Leslie, C. Koil, W. Rayburn // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2005. – Vol. 32. – P. 627–40.

LYMPHOMA ASSOCIATED WITH PREGNANCY

N.L.Andreeva, A.V.Yeshenko

GUO «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,

GU RNPC «Mother and Child»,

Minsk, Belarus

In an observational case-control study for 2011–2018, the results of treatment of lymphoma during pregnancy were studied in 133 patients who made up the main study group. The main group was divided into two subgroups: the 1st subgroup included 105 women whose lymphoma was diagnosed before pregnancy, the 2nd subgroup included 28 patients with lymphoma first detected during pregnancy. Patients of subgroup 1 did not need chemotherapy during pregnancy due to persistent remission and the absence of relapses of lymphoma. 23 patients of 2 subgroups (82.1%) received treatment during pregnancy, of

which: chemotherapy from 1 to 4 courses – 60.9% of patients and combined treatment (chemotherapy and surgical treatment) – 39.1% of patients.

Complications during pregnancy were statistically significantly more frequent in patients of the comparison group than in patients of subgroup 1: 41.9% and 22.9%, respectively, $p_1=0.008$. Preterm labor was most often observed in subgroup 2: 21.4% of patients, in 6.8% of people – in the comparison group, however, no statistically significant differences were found in the groups, $p_2=0.066$. Newborn children from mothers with lymphomas of subgroups 1 and 2 did not tend to lower physical development parameters by body weight (3367.2 ± 503.3 and 3113.6 ± 658.5 grams, respectively) compared with children of the comparison group (3373.3 ± 555 grams), no significant differences were found, $p_1=0.75$, $p_2=0.073$.

Keywords: pregnancy, lymphoma, delivery, pregnancy complications.

Поступила 07.10.2021

УДК 618.3-06:616-006.6-08

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Андреева Н. Л., Михалевич С.И., Якутовская С.Л., Трухан А.В.

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

Резюме. В статье изложена проблема рака, диагностированного во время беременности. Приходится принимать сложные решения сочетания ведения беременности и лечения тяжелой онкологической патологии. Имеются тератогенные риски на фоне проведения химиотерапии, а также существуют временные ограничения проведения лечения онкологических заболеваний во время беременности.

Ключевые слова: лучевая терапия, беременность, диагностика рака, химиотерапия.

Введение. Еще в 50–60-е годы прошлого века обнаружение злокачественной опухоли во время беременности считалось абсолютным показанием к ее прерыванию. В 1962 году американский онкохирург В.Ф. Вурд et al. [1] высказали точку зрения о том, что у беременных женщин, больных раком, не обязательно должна прерываться беременность. В первую очередь, по их мнению, необходимо сделать все возможное для того, чтобы прервать дальнейшее развитие злокачественное новообразование (ЗНО) вплоть до полного излечения.

В настоящее время, большинство авторов склоняются к тому, что лечение онкологических заболеваний, выявленных в период беременности, уже не должно сводиться к его срочному прерыванию. В современных условиях необходим консилиум по тактике ведения данного контингента онкологических больных на основе накопленного положительного опыта. На сегодняшний день в литературе прерывание беременности в обязательном порядке рекомендовано только при наличии запущенных стадий рака у пациента в декомпенсированном состоянии в первом триместре. [2]. Многие онкологи подчеркивают, что аборт никак не влияет на дальнейшую эффективность хирургического или химиолучевого лечения рака [3, 4, 5].

Цель исследования. Провести литературный обзор особенностей лечения онкологических заболеваний у беременных.

Материал и методы. По мнению М.В. Волочаевой и соавт. [6] лечение рака на фоне беременности представляет собой критическую клиническую ситуацию. Так как это достаточно редкое явление в онкологической практике, то проблема сочетания рака и беременности приобретает новые грани, включающие в себя не только клинические, но и общественные, и этические проблемы. Авторы отмечают, что перед женщиной, ее родственниками и лечащим врачом встает трудный выбор: прервать беременность или пролонгировать ее, тем самым, возможно, ухудшив жизненный прогноз для матери. Вследствие чего решение всех вопросов, связанных с ведением гестации у женщин с онкологическими новообразованиями, является, в первую очередь, биоэтической проблемой, а, следуя принципам биоэтики, человек имеет право на свободу выбора и получение всей необходимой медицинской помощи, связанной с данным выбором. Все без исключения авторы, занимающиеся данной проблематикой, подчеркивают, что подобные клинические случаи необходимо решать консилиумом специалистов сразу нескольких профилей, включая акушера, неонатолога, хирурга, онколога, радиотерапевта, психолога [7, 8, 9].

При этом исследователи отмечают, что в стратегических вопросах, связанных с терапией ЗНО на фоне беременности, нет существенных отличий по сравнению со стратегией лечения, применяемой в настоящее время у небеременных пациенток. Однако данные вопросы требуют большего внимания в связи с высоким риском развития тератогенных осложнений со стороны эмбриона в результате использования лучевой и цитостатической терапии [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Обращает на себя внимание тот факт, что между ЗНО и беременностью прослеживается обратная ассоциативная связь между прогнозом для плода и матери и сроком гестационного периода, во время которого обнаружено онкологическое заболевание. Известно, что прогноз для плода благоприятнее при диагностике ЗНО в III триместре беременности, в то время как для матери – в I триместре [10]. В свою очередь локализованные формы рака, как правило, не создают существенного отрицательного действия на течение беременности. В то время как генерализация канцерогенеза в период беременности, согласно литературным работам, увеличивает не только шанс внутриутробной гибели, но и детской смертности на первом году жизни, достигающей в подобных случаях 25% [16].

В настоящее время наиболее безопасным для плода из всех известных методов лечения онкологических заболеваний является оперативное вмешательство. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии [17], оперативное лечение ЗНО является основой лечебной тактики солидных опухолей, и беременность не является противопоказанием для его выполнения. В некоторых случаях, возможно выполнение операций со всеми принципами онкологической радикальности, исключив тем самым использование цитостатиков или лучевой терапии [18].

В литературе встречаются сообщения о незначительном повышении риска самопроизвольного аборта и преждевременных родов после оперативных вмешательств, проведенных в I триместр гестации (3%). В большинстве своем авторы связывают это с проведением общей анестезии. В связи с чем, в тех случаях, когда это предоставляется возможным, хирургическое лечение должно быть отложено до второго триместра, когда риск развития возможных осложнений для плода является самым низким [16, 19]. В то же время большинство современных анестетиков, используемых у беременных женщин, не несут серьезных побочных эффектов для плода. Возможные негативные последствия исследователи связывают с развитием у матери гипоксии, гипотонии, гипотермии или нарушений в метаболизме глюкозы, но не с проводимой анестезией [20, 21]. Увеличение риска преждевременных родов в случаях проводимых операций авторы литературных источников связывают в случаях развития послеоперационного перитонита или же в ситуациях, когда отсутствует адекватное послеоперационное обезболивание и профилактика послеоперационного

тромбообразования. Наилучшие же перспективы создаются при выполнении незамедлительного радикального оперативного вмешательства [22]. Во втором триместре допускается возможность проведения лапароскопических операций по поводу ЗНО у беременных, однако подобные оперативные вмешательства обязаны проводиться высококвалифицированными специалистами [23].

Что касается лучевой терапии во время беременности, то неблагоприятные эффекты ионизирующего излучения на плод стали известны еще в начале прошлого века. После проведения курсов лучевой терапии во время беременности на область малого таза доказаны случаи родов детей с различными пороками и аномалиями развития (недоразвитие центральной нервной системы (ЦНС), олигофрения, задержка роста ребенка, макулодистрофия и катаракта) [24].

На данный момент установлено, что биологический эффект гамма- и других видов ионизирующего излучения на эмбриональные ткани зависит от сроков гестации, в которых оно применяется, и дозы облучения. Не подвергается сомнению факт того, что, при любой предоставляемой возможности, следует воздерживаться от использования радиотерапии, однако, абсолютных противопоказаний к ее применению не существует. Так в работах допускается возможность облучения анатомических частей тела выше диафрагмы, когда пациентка категорически отказывается от аборта и ей противопоказано цитостатическая химиотерапия. Лучевая терапия на область живота и малого таза в гестационный период абсолютно противопоказана [25, 26, 27, 28].

В исследовании R. Mazon et al. [29] рассчитали, что при объеме лучевой терапии в лечебной дозе для материнского организма от 30 до 80 грей (Гр) выше диафрагмы по поводу ЗНО молочной железы, лимфомы Ходжкина, опухолей головы и шеи, лучевая нагрузка на плод в течение первого и второго триместров доз составляет 3–10 сантигрей (сГр). В последующем авторами не наблюдалось увеличения вероятности возникновения пороков развития у плода. Вероятность возникновения пороков развития у плода возрастала при воздействии доз в интервале 10–20 сГр при условии, что лучевая терапия проводилась с первого триместра гестационного периода.

Однако и воздействие больших доз радиации, по литературным данным, необязательно приводит к развитию структурных аномалий у плода. Встречаются данные о последующем риске развития для ребенка олигофрении. Выяснено, что для развития у ребенка задержки в психическом развитии необходимо получение плодом в период от 8 до 15 недель пороговой дозы 6 сГр с увеличением ее до 25 сГр в период 16–25 недель беременности. В то же время дозы ниже 5–10 сГр связаны с очень низким мутагенным риском и небольшой вероятностью возможных дефектов в развитии ребенка по сравнению с аналогичными показателями у новорожденных в общей популяции. Ниже в двух таблицах представлены взятые из источников возможные основные риски для плода, формирующиеся в результате воздействия на него ионизирующего излучения при проведении радиотерапии беременным пациенткам матери по поводу злокачественных опухолей, что представлено в таблицах 1, 2 [26, 30, 27].

Таблица 1 – Риск нарушений внутриутробного развития в зависимости от полученной дозы радиоактивного излучения

Доза облучения	Влияние на плод
< 0,1 Гр	Риска для развития плода нет
0,1–0,15 Гр	Повышен риск возникновения аномалий и пороков внутриутробного развития плода
2,5 Гр	>50% приводит к порокам развития
3 Гр>	Самопроизвольное прерывание беременности в независимости от сроков гестации

Таблица 2 – Неблагоприятные эффекты радиоактивного излучения со стороны плода в зависимости от сроков внутриутробного развития

Сроки развития беременности	Основные риски для плода
Первые 2 недели	Аномальное или нормальное развитие по принципу «все или ничего»
От 3 до 8 недель	Олигофрения, множественные пороки и аномалии развития со стороны внутренних органов, возможная задержка роста, микроцефалия
От 9 до 15 недель	Олигофрения, микроцефалия, пороки внутриутробного развития со стороны скелета и половых органов, задержка роста
От 16 до 20 недель	Задержка в развитии психического статуса и росте. Пороки развития со стороны ЦНС, зрительной и репродуктивной систем.
От 21 до 29 недель	Небольшая вероятность развития всех основных пороков внутриутробного развития, слабо выраженная микроцефалия, легкая степень олигофрении и задержка роста
От 30 недель до родоразрешения	Структурные аномалии отсутствуют, возможно замедление физического и психического развития ребенка, повышен риск развития онкозаболеваний, потенциальное бесплодие

Приведенные в таблицах сведения свидетельствуют о том, что оптимально использовать лучевую терапию уже после родов [30, 27]. Вместе с тем, в отдельных случаях радиотерапия обязана применяться вне зависимости от желания матери сохранить беременность с невозможностью по каким-либо причинам проводить химиотерапию при наличии клинической ситуации, предполагающей незамедлительное начало специального лечения. Однако S.A. Luis et al. [31] оптимистично оценивают данную ситуацию. На основании изучения сводных 109 случаев применения лучевой терапии во время беременности, они предположили возможность эффективной и, в то же время, относительно безопасной ее реализации для беременных пациенток и развивающегося плода, несмотря на довольно значительное число возникающих для него побочных эффектов.

За последние годы активно изучается влияние противоопухолевых препаратов на течение беременности и возможность проведения химиотерапии в гестационный период. На данный момент не выработаны стандарты лечения ЗНО на фоне беременности. Зачастую без противоопухолевой химиотерапии невозможно проведение специального лечения в случаях развития ЗНО в гестационный период. В литературных источниках неоднократно сообщается о мутагенных, тератогенных и канцерогенных эффектах со стороны эмбриона в зависимости от характера химиотерапевтического агента. Большинство исследователей сходятся во мнении, что от применения цитостатиков однозначно следует воздержаться в течение первого триместра беременности [34, 32, 33]. По мнению А.А. Пароконной [16] химиотерапия должна проводиться с 13–14 недели беременности (во 2 триместр гестации). Ее исследования не показали различий в развитии у детей, подвергшихся химиотерапии в утробе, по сравнению со сверстниками.

В современных источниках встречается концепция о 3 стратегических направлениях, по которым возможно химиотерапия ЗНО у беременных пациенток [34, 32, 33]. Первая стратегия включает в себя прерывание беременности и проведение

полноценного курса противоопухолевой терапии. Безусловно, данное решение является безопасным для матери, но после противоопухолевой терапии не всегда удается сохранить или восстановить фертильность [33]. Так, по данным А.А. Пароконной [16] бесплодие после применяемых методик лечения рака развивается у 95% пациентов. С точки зрения автора, в настоящий момент современная медицина может предложить для таких женщин ряд различных способов сохранения фертильности, включая криоконсервацию эмбрионов и яичников, сохранение ооцитов, подавление ооцитов, транспозицию яичников.

Согласно второй стратегической линии специальное лечение проводится после рождения ребенка, если позволяет клиническая ситуация. Чтобы ускорить его начало, в литературе предлагаются как можно раннее родоразрешение (по достижении жизнеспособности плода в сроки свыше 20 недель), которое, правда, не всегда способствует в последующем нормальному развитию ребенка. Третий стратегический вариант подразумевает проведение специального противоопухолевого лечения во время беременности, пытаясь свести к минимуму, в первую очередь, риск от его реализации для плода. Решение о продолжении беременности зависит от клинической картины опухолевого процесса, вероятности излечения, эмбриотоксичности препаратов и согласия пациентки [33]. Ниже в таблицах представлены вероятные побочные эффекты со стороны плода и матери после лечения различными цитостатиками по поводу ЗНО, что показано в таблицах 3–5 [9, 15, 35].

Таблица 3 – Неблагоприятные эффекты со стороны матери и плода после проведения цитостатической терапии в зависимости от сроков беременности [15]

Период беременности	Неблагоприятные эффекты
I триместр	Спонтанное прерывание беременности (20–30%) Аномалии во внутриутробном развитии плода (10–25%)
II триместр	Отставание во внутриутробном развитии, функциональные нарушения и аномалии со стороны поздно формирующихся в эмбриогенезе тканей, низкая масса тела плода при рождении, выкидыши, преждевременные роды (20–30%)
III триместр	Подавление функции костного мозга со стороны матери или плода, инфекционные осложнения, кровотечения

Таблица 4 – Риск самопроизвольного прерывания беременности или аномалий со стороны плода в зависимости от определенного химиотерапевтического препарата [35]

Высокий	Средний	Низкий
Амиоптерин Метотрексат Хлорамбуцил Бусульфан Прокарбазин Цитарабин Весаноид	5-фторурацил Доксорубицин Даунорубицин Винкристин Винбластин Винорелбин Циклофосфан	Таксаны Производные платины

Таблица 5 – Побочные эффекты для плода в зависимости от использования тех или иных цитостатиков [9]

Химиопрепараты	Основные риски для плода
Алкалоиды барвинка: винкристин, винбластин, винорелбин	Преждевременные роды, внутриутробная задержка роста, дефект межпредсердной перегородки
Антибиотики антрациклинового ряда: доксорубин, даунорубин, адриамицин, эпирубин, дактиномицин, блеомицин, митоксантрон	II триместр: выкидыш, нейтропения и сепсис новорожденных, временное подавление функции костного мозга
Алкилирующие цитостатики: циклофосфамид, бусульфид, ифосфамид, хлорамбуцил, кармустин, дакарбазин	Экстрадактилия конечностей, аномалии глаз, волчья пасть, атрезия пищевода, аномалии нижней полой вены, стеноз пилорического отдела желудка, отсутствие почки, кальцификация печени
Антиметаболиты: метотрексат, 5-фторурацил, аминоптерин, цитарабин, меркаптопурин	Спонтанные аборт, вентрикуломегалия, микроцефалия, дефицит роста и развития
Цисплатин, карбоплатин	Нейросенсорная тугоухость, респираторный дистресс-синдром

Однако большинство исследований, в которых авторы оценивали долгосрочное действие цитостатической терапии на организм беременных женщин и ребенка, ограничены их ретроспективным характером и, зачастую, основывались на данных анкетных опросов, сведения которых не способны в полной мере отразить всю картину по данному вопросу [7, 36]. Поскольку эмбриональные клетки обладают высокой пролиферирующей активностью – они по темпам своего развития условно напоминают атипичные клетки, являясь, таким образом, уязвимыми к действию противоопухолевых препаратов [37, 38, 39, 40].

Вместе с тем ряд химиотерапевтических препаратов, в частности, препараты платины (цисплатин и карбоплатин) могут использоваться без чрезмерного увеличения риска для плода во втором и третьем триместрах, предпочтительно после 35 недель беременности [17, 41, 42]. Подобного мнения придерживаются и Н.А. Azim et al. [43] в отношении беременных пациенток с раком молочной железы, для лечения которых они разработали индивидуальный еженедельный режим химиотерапевтического лечения.

Ряд исследователей в своих работах установили, что такие химиотерапевтические препараты, как атрациклины, барвинка-алкалоиды (винкристин, винбластин, виндезин, винорельбин) и алкилирующие агенты, плохо проникающие через плаценту, в целом безопасны и их использование допустимо со второго триместра беременности (в сроки от 12–14 недель). Риск развития врожденных аномалий у детей после их применения у матери, сравним с таковым в общей популяции. [44, 45]. Однако есть сведения о том, что данные химиотерапевтические средства оказывают кардиотоксичный эффект на потомство. Так, N. Germann et al. [46] зарегистрированы 3 случая токсической кардиомиопатии у детей, родившихся у 160 женщин, получавших во время беременности данные препараты.

В то же время А. Aviles et al. [47] в ходе постоянного мониторинга состояния здоровья 81 ребенка в временной период от 9,3 до 29,5 лет после рождения, матери которых во время беременности лечились антрациклинами, ни в одном случае не выявили признаки нарушения деятельности сердца. В исследовании, проводимом О. Mir et al. [38] оценивалось воздействие доксорубина на плод с помощью эхокардиографии. Ни у одного ребенка до 2 лет не было выявлено каких-либо признаков повреждения сердечной мышцы.

Среди наиболее цитируемых проспективных исследований является другая работа А. Aviles и соавт. [48], в которой изучение состояния здоровья 84 детей, рожденных от матерей, принимавших во время гестации цитостатики по поводу лейкозов и злокачественных лимфом. Из них более 40% исследуемых получали препараты в I триместре. В дальнейшем, в течение 18,7 лет авторами оценивались показатели крови, неврологический статус и общее развитие. В результате у исследуемого поколения детей на фоне нормального полового развития не обнаружилось существенных различий в указанных выше исследуемых параметрах здоровья по сравнению с контрольной группой. Не установлено статистически значимых различий в частоте пороков и аномалий развития.

Аналогичные данные получили I. Nulman et al. [49], которые в течение от 2-х до 19 лет после рождения исследовали 111 детей от матерей, получавших во время беременности химиотерапевтическое лечение. В ходе работы в исследуемой группе не было отмечено каких-либо нарушений в физическом и неврологическом развитии. Вместе с тем долгосрочные исследования по применению вышеуказанных цитостатиков до настоящего времени являются недостаточными для окончательного суждения об отсутствии их негативного влияния как на материнский организм, так и на ткани плода, а в последующем и на родившегося ребенка.

Проведенная сводная сравнительная оценка K. VanCalsteren et al. [50] результатов цитотоксического лечения среди 122 беременных женщин с различными формами злокачественных опухолей продемонстрировала, что в данной группе пациенток число случаев преждевременных родов увеличено на 11,8% по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в той же группе беременных женщин достоверно зафиксировано большее число случаев рождения детей с 10%-ным дефицитом веса, хотя увеличения случаев врожденных пороков развития отмечено не было.

В работе В. Lawrenz et al. [51] указывается на то, что цитотоксические препараты, используемые в лечении беременных пациенток со злокачественными новообразованиями, в 25% случаев способствовали появлению врожденных дефектов плода. Особенно часто данная тенденция прослеживалась среди пациенток, принимавших препараты в первом триместре гестации. В 40% случаях наблюдалось рождение детей с весьма низким весом, в 33% – рождение детей с достаточно выраженной панцитопенией. E. Cardonick et al. [5] привели информацию о том, что использование химиотерапевтических средств на протяжении II и III триместров у 376 беременных с различными формами ЗНО в 100% случаев способствовало ограничению во внутриутробном развитии плода, а в 6% заканчивалось летальным исходом.

ЗНО представляют собой существенную угрозу для общественного здравоохранения во всем мире, а с 1990 года частота заболеваемости увеличилась в большинстве стран. Данная тенденция представляет особую проблему для развивающихся стран с системами здравоохранения, которые плохо оснащены для лечения сложных и дорогостоящих онкологических заболеваний. В то же время исследования в области этиологии и патогенеза онкологических заболеваний являются одним из приоритетных направлений всей современной медицины. Однако до сих пор многие вопросы, касающиеся канцерогенеза, остаются дискуссионными. Большинство специалистов едины во мнении в том, что для ЗНО характерен полиморфизм различных по своей природе этиологических факторов, среди которых выделяют физические, химические, биологические канцерогены. Особое внимание в литературе уделяется генетическим факторам онкогенеза, однако лишь 10% онкозаболеваний приходится на генетические этиологические причины возникновения. На сегодняшний день успехи в молекулярной биологии целую группу онкогенов и протоонкогенов, включая, например, такие гены, как BRCA1 и BRCA2, ответственные за семейные случаи развития рака молочных желез и яичников. За последние годы активно изучается роль женских половых гормонов в возникновении ЗНО органов

репродуктивной системы и молочных желез. Их воздействие на опухолевый процесс двойственно. Так, например, с одной стороны выяснено, что высокая концентрация прогестинов снижает риск развития рака яичников, а низкий, наоборот, его повышает. С другой стороны, установлено, что прогестины оказывают пролиферативное действие на клетки молочных желез, повышая риск возникновения злокачественной неоплазии данной локализации. Большую тревогу вызывает наблюдаемый на сегодняшний день рост числа случаев ЗНО на фоне беременности, что связано с общемировой тенденцией «омоложения» случаев ЗНО и увеличения возраста планирования семьи среди женщин. В то же самое время современные достижения в методах диагностики и лечения онкологических заболеваний, а также переход злокачественных заболеваний из разряда смертельных в хронические, еще больше поспособствовало к увеличению числа беременных пациенток, в анамнезе которых отмечаются случаи ЗНО. Данные о взаимном влиянии гестации и опухолевого процесса противоречивы, что, в первую очередь, связано с недостаточным количеством в литературе клинических и экспериментальных наблюдений. Далеко не все ясно и с тактикой терапии онкологических больных на фоне беременности. В настоящее время, большинство авторов склоняются к тому, что лечение онкологических новообразований, выявленных в гестационный период, уже не должно сводиться к его срочному прерыванию. В первую очередь, должно учитываться пожелание самой женщины сохранять беременность или нет. При рекомендации прерывания беременности пациентки чаще всего отказываются от прерывания беременности, врачи вынуждены наблюдать пациентку, давать рекомендации по ведению, срокам и методу родоразрешения. В современных условиях необходим консилиум с обязательным включением онколога, акушера, хирурга и радиолога.

Заключение. Основная сложность лечения беременных пациенток с онкопатологиями заключается в необходимости соблюдения максимально безопасного подхода с учетом возможной тератогенности проводимого лечения и предположения о более агрессивном течении опухолевого процесса. Продолжаются дискуссии на счет использования полихимиотерапии на фоне гестации. Решение данного вопроса целиком и полностью будет зависеть как от числа, так и от сроков наблюдения. В целом, в современных литературных работах прослеживается недостаточное количество мультицентровых, рандомизированных исследований при ограниченном числе когортных и проспективных работ с кратким периодом наблюдений за состоянием здоровья новорожденного после использования противоопухолевых средств. Вследствие чего, основные принципы лекарственной терапии ЗНО у беременных женщин должны базироваться на том факте, что в I триместре (особенно в первые 4 недели беременности), необходимо по мере возможности обходиться без использования цитостатиков, в ряде случаев достоверно нарушающих эмбриогенез. Большинство склоняются к мнению, что не только химиотерапия, но и лучевое воздействие на плод, а также хирургические вмешательства противопоказаны в I триместре гестационного периода. Оптимальным решением проведения 3 базисных методов лечения онкологических заболеваний является 2 и 3 триместры беременности.

Литература

1. Byrd, V.F. Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation / V.F. Byrd [et al.] // J Ann Surg. – 1962. – Vol. 155. – P. 940–947.
2. Мисюкевич, Н.Д. Особенности протекания рака шейки матки на фоне беременности. клиническое наблюдение / Н.Д. Мисюкевич // В сборнике: Материалы 70-й межвузовской (V Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции Южно-Уральского государственного медицинского университета. – 2016. – С. 141–142.
3. Пароконная, А.А. Беременность после лечения рака молочной железы – влияние различных факторов на прогноз заболевания / А.А. Пароконная, М.И. Нечушкин, Е.Б. Кампова-Полевая // В книге: Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. – 2017. – С. 49а-49.

4. Цыпелева, Е.В. Современные принципы диагностики и лечения рака молочной железы при беременности / Е.В. Цыпелева, А.З. Альмяшев, П.И. Скопин // Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика. – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 16–21.
5. Pentheroudakis, G. Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / G. Pentheroudakis [et al.] // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 266–273.
6. Волочаева, М.В. Беременность и рак молочной железы: тактика ведения беременности, особенности диагностики лечения / М.В. Волочаева, Р.Г. Шамаков // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – №3. – С. 28.
7. Кедрова, А.Г. Онкологические заболевания у беременных / А.Г. Кедрова, С.А. Леваков // Современная тактика и основные трудности. Клиническая практика. – 2014. – №3. – С. 43–50.
8. Родионов, В.В. Мультидисциплинарный подход в лечении рака молочной железы на фоне беременности / В.В. Родионов [и др.] // *Medicamenta. Акушерство и гинекология.* – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 39–43.
9. Basta, P. Cancer treatment in pregnant women / P. Basta, A. Bak, K. Roszkowski // *ContempOncol (Pozn).* – 2014. – Vol. 18. – P. 1–7.
10. Реутин, М. А. Беременность и опухолевый рост: взаимосвязи в клинической и экспериментальной медицине / М. А. Реутин [и др.] // *Педиатр.* – 2012. – №2 – С.57–64.
11. Серов, В.Н. Рак и беременность / В.Н. Серов [и др.] // *РМЖ.* – 2015. – Т. 23, № 20. – С. 1195–1197.
12. Надвикова, А.Д. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью / А.Д. Надвикова [и др.] // *Человек. Спорт. Медицина.* – 2016. – №4. – С.27–31.
13. Alexandrova, E. Breast cancer developing during pregnancy-clinical cases and review of the literature / E. Alexandrova [et al.] // *AkushGinekol (Sofia).* – 2015. – Vol. 54. – P. 14–18.
14. Maulard, A. Cancer and pregnancy / A. Maulard [et al.] // *Rev Prat.* – 2012. – Vol. 62. – P. 954–959.
15. Lundqvist, E.A. Principles of chemotherapy / E.A. Lundqvist // *International Journal of Gynecology & Obstetrics. FIGO CancerReport.* – 2012. – Vol. 28. – P. 151–154.
16. Пароконная, А.А. Молодой возраст: рак, беременность, фертильность / А.А. Пароконная // *Практическая онкология.* – 2017. – Т. 18, № 2. – С. 206–211.
17. Peccatori, F.A. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F.A. Peccatori [et al.] // *Ann Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 60–70.
18. Lambertini, M. Exploring the safety of chemotherapy for treating breast cancer during pregnancy / M. Lambertini [et al.] // *Expert Opin Drug Saf.* – 2015. – Vol. 14. – P. 1395–408.
19. Amant, F. Management of cancer in pregnancy / F. Amant [et al.] // *Best Pract Res ClinObstetGynaecol.* – 2015. – Vol. 29. – P. 741–753.
20. Dong, D. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma during pregnancy / D. Dong, H. Li // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27. – P. 1930–1934.
21. Han, S.N. Management of gynecological cancers during pregnancy / S.N. Han [et al.] // *CurrOncol Rep.* – 2014. – Vol. 16. – P. 415.
22. Logutova, L.S. Surgical treatment of pregnant women with benign ovarian tumors / L.S. Logutova [et al.] // *VoprOnkol.* – 2014. – Vol. 60. – P. 392–395.
23. Yuen, P.M. Outcome in laparoscopic management of persistent adnexal mass during the second trimester of pregnancy / P.M. Yuen [et al.] // *SurgEndosc.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1354–1357.
24. Gustavson, K.H. Microcephaly, mental retardation and chromosomal aberrations in a girl following radiation therapy during late fetal life / K.H. Gustavson [et al.] // *ActaRadiolOncol.* – 1981. – Vol. 20. – P. 209–212.
25. McCullough, L. Breastfeeding in survivors of Hodgkin lymphoma treated with chest radiotherapy / L. McCullough [et al.] // *Cance.* – 2010. – Vol. 116. – P. 4866–4871.
26. Horowitz, D.P. Fetal radiation monitoring and dose minimization during intensity modulated radiation therapy for glioblastoma in pregnancy / D.P. Horowitz [et al.] // *J Neurooncol.* – 2014. – Vol. 120. – P. 405–409.
27. Martin, D.D. Review of radiation therapy in the pregnant cancer patient / D.D. Martin // *ClinObstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 54. – P. 591–601.
28. Sutlief, S.G. Protection and measurement in radiation therapy / S.G. Sutlief // *Health Phys.* – 2015. – Vol. 108. – P. 224–241.
29. Mazon, R. Radiotherapy during pregnancy / R. Mazon [et al.] // *Cancer Radiother.* – 2016. – Vol. 20. – P. 264–268.
30. Kal, H.B. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction / H.B. Kal, H. Struikmans // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 328–333.
31. Luis, S.A. Pregnancy and radiotherapy: management options for minimising risk, case series and comprehensive literature review / S.A. Luis [et al.] // *J Med Imaging RadiatOncol.* – 2009. – Vol. 53. – P. 559–568.
32. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) [текст]:

Приказ Минздрава Российской Федерации от 1 ноября 2012 года № 572н / Справочник фельдшера и акушерки. – 2014. – № 4. – С. 76–93.

33. Панышин, Г.А. Лечение злокачественных новообразований на фоне беременности. Часть 1 (общие вопросы) / Г.А. Панышин, Е.Л. Слобина // Вестник РНЦПР. – 2015. – №3. – С. 87–125.

34. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой. – 2 е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2015. – 1088 с.

35. Warnet, S. Incidence of cancer in France, 2012 / S. Warnet // Rev Infirm. – 2013. – Vol. 189. – P. 5.

36. Voulgaris, E. Cancer and pregnancy: a comprehensive review / E. Voulgaris [et al.] // SurgOncol. – 2011. – Vol. 20. – P. 175–185.

37. Dekrem, J. Effects of fetal exposure to maternal chemotherapy / J. Dekrem, K. Van Calsteren, F. Amant // Paediatr Drugs. – 2013. – Vol. 15. – P. 329–334.

38. Mir, O. Doxorubicin and ifosfamide for high-grade sarcoma during pregnancy / O. Mir [et al.] // Cancer ChemotherPharmacol. – 2012. – Vol. 69. – P. 357–367.

39. Williams, J. Effect of early pregnancy following chemotherapy on disease relapse and fetal outcome in women treated for gestational trophoblastic neoplasia / J. Williams [et al.] // J Reprod Med. – 2014. – Vol. 59. – P. 248–254.

40. Weber-Schoendorfer, C. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study / C. Weber-Schoendorfer [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2014. – Vol. 66. – P. 1101–1110.

41. Amant, F. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an international consensus meeting / F. Amant [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2009. – Vol. 19. – P. 1–12.

42. Mir, O. Use of platinum derivatives during pregnancy / O. Mir [et al.] // Cancer. – 2008. – Vol. 113. – P. 3069–3074.

43. Azim, H.A. Treatment of cancer during pregnancy: the need for tailored strategies / H.A. Azim [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 302–304.

44. Nakajima, Y. Acute leukemia during pregnancy: an investigative survey of the past 11 years / Y. Nakajima [et al.] // Int J Lab Hematol. – 2015. – Vol. 37. – P. 174–180.

45. Evens, A.M. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis / A.M. Evens [et al.] // J ClinOncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 4132–4139.

46. Germann, N. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients / N. Germann [et al.] // Ann Oncol. – 2014. – Vol. 15. – P. 146–150.

47. Aviles, A. Long-term evaluation of cardiac function in children who received anthracyclines during pregnancy / A. Aviles [et al.] // Ann Oncol. – 2016. – Vol. 7. – P. 286–288.

48. Aviles, A. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero / A. Aviles [et al.] // Clin Lymphoma. – 2011. – Vol. 2. – P. 173–177.

49. Nulman, I. Neurodevelopment of children exposed in utero to treatment of maternal malignancy / I. Nulman [et al.] // Br J Cancer. – 2011. – Vol. 85. – P. 1611–1618.

50. Van Calsteren, K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development / K. Van Calsteren, F. Amant // Verh K AcadGeneesk Belg. – 2010. Vol. 2. – P. 278–286.

51. Lawrenz, B. Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered / B. Lawrenz [et al.] // Onkologie. – 2012. – Vol. 35. – P. 128–132.

52. Cardonick, E. Use of chemotherapy during human pregnancy / E. Cardonick, A. Iacobucci // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 5. – P. 283–291.

FEATURES OF TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS DURING PREGNANCY (LITERATURE REVIEW)

Andreyeva N.L., Mikhalevich S.I., Yakutovskaya S.L., Trukhan A.V.

*BelMAPGE,
Minsk, Belarus*

The article describes the problem of cancer diagnosed during pregnancy. We have to make difficult decisions for the management of pregnancy and treatment of severe cancer. There are teratogenic risks on the background of chemotherapy, as well as there are temporary restrictions on the treatment of cancer during pregnancy.

Keywords: radiation therapy, pregnancy, cancer diagnosis, chemotherapy.

Поступила 07.10.2021

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА, АССОЦИИРОВАННОГО С БЕРЕМЕННОСТЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Андреева Н. Л., Якутовская С.Л., Трухан А.В.

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

Резюме. Обнаружение рака во время беременности является драматическим событием для беременной пациентки, ее семьи и лечащих врачей. В связи с отсутствием стратегии ведения данной категории беременных у врачей, принимающих решение в выработке тактики лечения пациенток с опухолями, ассоциированными с беременностью, создана экспертная группа «Рак во время беременности» при Европейском обществе онкогинекологов, которые начали разрабатывать протоколы ведения данной патологии, по некоторым данным этой работы мы провели литературный обзор.

Ключевые слова: рак во время беременности, хирургическое и комплексное лечение.

Введение. Диагностика злокачественных опухолей во время беременности требует тщательного выбора доступных методов для предоставления оптимальной диагностической информации с учетом любых потенциальных рисков для матери и плода. Стандартные алгоритмы диагностики опухолей часто неприменимы при беременности из-за проблем, связанных с воздействием на плод ионизирующего излучения и контрастного вещества (КВ).

Цель исследования. Провести анализ данных, имеющихся в современной литературе, об особенностях диагностики онкологических заболеваний у беременных.

Материал и методы. В обзоре приведены данные зарубежных авторов по изучаемой проблеме за последние 20 лет, а также результаты исследования экспертной группы «Рак во время беременности» при Европейском обществе онкогинекологов (ESGO).

Двумя основными рисками являются радиационно-индуцированный тератогенез и радиационно-индуцированный канцерогенез. Тератогенный риск зависит от гестационного возраста и дозы облучения. Дозы облучения, превышающие 1 Гр, во время раннего эмбриогенеза обычно смертельны для эмбриона, что предполагает эффект «все или ничего». Такие дозы не используются в диагностической визуализации. Более распространенными побочными эффектами, связанными с воздействием ионизирующего излучения, являются ограничение роста, микроцефалия и умственная отсталость [1].

Расчетные пороговые дозы были получены на основе исследований на животных, эпидемиологических данных о выживших после атомных бомбардировок в Японии, а также результатов обследований лиц, подвергшихся воздействию радиации по медицинским показаниям. В таблице 1 представлены данные о взаимосвязи между сроком беременности, дозой облучения и тератогенезом. Установлено, что для предотвращения неблагоприятных исходов для плода максимальная суммарная доза не должна превышать 50 мГр [2].

Таблица 1 – Взаимосвязь между сроком беременности, дозой облучения и тератогенезом

Период гестации, недели	Эффекты	Расчетная пороговая доза
<8	Гибель эмбриона (все или ничего)	50–100 мГр
	Врожденные аномалии (скелет, глаза, гениталии)	200 мГр
	Задержка роста	200–250 мГр
8–15	Острые нарушения мозговой деятельности (высокий риск)	60–310 мГр
	Микроцефалия	200 мГр
	Дефицит интеллекта	Потеря 25 баллов IQ на каждый грей
>16	Острые нарушения мозговой деятельности (низкий риск)	250–280 мГр

Связь между развитием рака у детей с внутриутробным воздействием ионизирующей радиации является спорной и, вероятно, очень слабой. Воздействие на плод излучения дозой 10–20 мГр может повысить риск лейкемии в 1,5–2,0 раза по сравнению с общепопуляционным показателем, равным приблизительно 1 на 3000. В целом основной принцип заключается в том, что дозы облучения должны быть настолько низкими, насколько это разумно достижимо – ALARA (англ. ALARA – сокр. As Low As Reasonably Achievable – один из основных критериев, сформулированный в 1954 году Международной комиссией по радиологической защите с целью минимизации вредного воздействия ионизирующей радиации). Все решения по визуализации должны приниматься в условиях мультидисциплинарного подхода [2].

Широкий спектр методов визуализации, а именно: шкала серого цвета и доплеровское ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и исследования ядерной медицины – существуют для диагностики и определения распространенности злокачественного процесса.

При необходимости могут потребоваться возможности интервенционной радиологии для выполнения биопсии или стентирования. Для определения наиболее приемлемого визуализационного обследования у беременных с диагнозом злокачественной опухоли рекомендуется многопрофильный консилиум.

Ультразвуковое исследование

Несмотря на повсеместное распространение УЗИ с использованием шкалы серого цвета в современной акушерской практике, а также отсутствие задокументированных неблагоприятных эффектов для плода, роль этого метода в определении стадии неоплазмы невысока из-за присущего ему ограничения модальности.

Целенаправленные ультразвуковые исследования могут предоставлять важную диагностическую информацию для беременных с РАБ. Ультразвук можно использовать для оценки плеврального выпота, характеристики поражения печени или расширения желчных протоков, а также оценки гидронефроза. Специализированные целевые ультразвуковые исследования могут быть использованы для конкретных клинических задач, таких как оценка состояния средостения с применением эндобронхиального или эндоскопического ультразвукового исследований с целью определения стадии карциномы пищевода, поджелудочной железы или прямой кишки; характеристика новообразований яичников с помощью трансвагинальных датчиков. Допплер и спектральный ультразвук предоставляют анатомическую и функциональную информацию и могут применяться, например, для определения проходимости воротной вены или оценки тромбоза глубоких вен (ТГВ). Потенциальные ограничения УЗИ

включают опыт практикующего врача, низкую чувствительность и специфичность по сравнению с методами поперечного сечения, особенно у пациентов с повышенным индексом массы тела [1].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) рекомендовало для снижения теоретического риска нагревания тканей плода использование у акушерских пациентов пространственно-пиковой средней временной интенсивности ультразвукового луча менее 720 мВт / см² [1].

Ультразвук с контрастным усилением (CEUS) требует внутривенного введения микропузырьков перфторуглерода, которые увеличивают контрастность сосудов. CEUS чаще всего применяется для оценки поражений печени и почек и у пациентов с противопоказаниями к контрастному усилению КТ или МТР из-за почечной недостаточности или аллергии на контрастный препарат [1, 3].

Ультрасонографические контрастные вещества не рекомендуется применять во время беременности. Клинических данных о беременных, подвергшихся воздействию таких препаратов, нет. Исследования на животных не указывают на вредное воздействие на беременность, эмбриональное / внутриутробное развитие, роды или послеродовое развитие. Предпочтительно избегать использования CEUS во время беременности в соответствии с рекомендациями производителя [1, 3].

Мультидетекторная компьютерная томография (МДКТ)

Ограничения применения мультидетекторной компьютерной томографии во время беременности для определения стадии опухоли связаны с воздействием ионизирующего излучения и КВ [1, 3].

Если МДКТ требуется во время беременности, необходима консультация врача лучевой диагностики и физиков, чтобы убедиться, что приняты все соответствующие меры для минимизации воздействия ионизирующего излучения на плод (таблица 2). Облучение плода фоновым излучением составляет 1 мГр. Расчетная доза для плода при КТ органов грудной клетки матери составляет 2 мГр, органов брюшной полости и таза – до 30 мГр при КТ, что представлено на рисунке 1. Дозу дополнительно снижают, если плод находится вне поля облучения. Пациенты со сроком беременности более 20 недель должны располагаться под наклоном 15° в положении лежа на левом боку для снижения риска компрессии аорты [4].

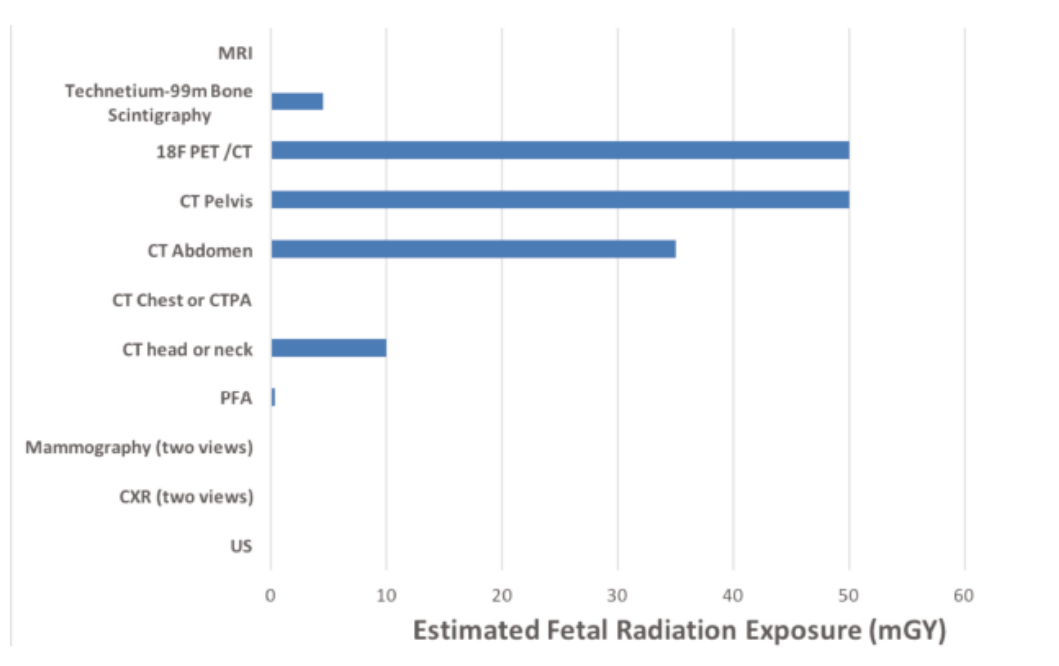


Рисунок 1 – Взаимосвязь между сроком беременности, дозой облучения и тератогенезом

Трансплацентарная миграция внутривенных йодсодержащих контрастных веществ, вводимых при МДКТ, обычно ограничивается высокой молекулярной массой этих соединений. Согласно результатам некоторых исследований, после внутривенного введения матери контрастных веществ на основе йода и гадолиния измеримые их количества были обнаружены и у плода. В исследованиях репродуктивной функции животных не было зарегистрировано специфических вредных воздействий на плод, связанных с КВ, которые, согласно FDA, являются лекарственными средствами категории В. Однако поскольку не проводилось контролируемых исследований с участием беременных женщин, КВ следует использовать только после оценки индивидуального соотношения риска и пользы в каждом случае. Несмотря на то, что за последние 30 лет не сообщалось о влиянии КВ на развитие гипотиреоза у плода, теоретически существует риск подавления функции щитовидной железы из-за свободного йода. Из-за его водорастворимости менее 1% йодированного КВ выделяется с грудным молоком; менее 1% этого количества контраста будет абсорбироваться желудочно-кишечным трактом младенца. Следовательно, грудное вскармливание можно продолжить в обычном режиме после введения йодсодержащих контрастных веществ.

По возможности лучше избегать воздействия ионизирующего излучения во время беременности и рассмотреть альтернативные методы визуализации (УЗИ или МРТ). Если необходимо проведение МДКТ, важно придерживаться следующих основных принципов:

- обязательна консультация медицинского физика;
- снижение дозы облучения (ALARA);
- поле исследования должно быть ограничено и желательно исключать плод;
- важен подробный анамнез аллергии на КВ, нарушения функции почек;
- исследования проводить (если возможно) в положении лежа на левом боку [4].

Магнитно-резонансная томография

МРТ – это безопасный метод визуализации для оценки распространенности опухолевого процесса во время беременности. Основным преимуществом МРТ перед УЗИ и МДКТ является возможность определять глубокие структуры мягких тканей без использования ионизирующего излучения. Основная проблема безопасности связана с воздействием на плод радиочастотных импульсов, используемых для получения изображений. При напряженности магнитного поля 1,5 Тесла вредных эффектов выявлено не было. Во время беременности визуализацию не следует проводить при более высокой силе магнитного поля [4].

Контрастные вещества на основе Gd могут проникать через плаценту, их следует назначать беременным только в том случае, если потенциальная польза для пациента и плода превышает потенциальный риск длительного воздействия свободных ионов гадолиния. Свободный Gd токсичен, поэтому используется только хелатная (связанная) форма. Никаких неблагоприятных исходов у людей, подвергшихся воздействию хелатов гадолиния, выявлено не было; однако исследования на животных продемонстрировали потенциальные токсические эффекты Gd, включая врожденные аномалии и ограничение роста при введении доз, значительно превышающих рекомендуемые. В проспективном исследовании, оценивающем эффект введения Gd в первом триместре у 26 женщин, не отмечено неблагоприятных перинатальных или неонатальных исходов [1].

Ретроспективное популяционное канадское исследование продемонстрировало отсутствие связи между воздействием Gd во время беременности и популяционным риском врожденных аномалий. В том же исследовании высказано предположение, что воздействие Gd во время беременности связано у ребенка с повышенным риском широкого набора ревматологических и воспалительных заболеваний [1]. Это исследование имело несколько недостатков, а именно: риск врожденной аномалии не

отличался между пациентами, у которых использовался Gd в любое время во время беременности, и пациентами, которым не выполнялось МРТ. Также в данном исследовании не сравнивались пациенты, у которых использовалось МРТ без Gd, с пациентами, у которых применялся Gd. Кроме того, процент детей, страдающих широким набором ревматологических и воспалительных состояний, составлял 31% в группе с Gd и 27% в группе без Gd (скорректированный коэффициент риска 1,36), что статистически различается с учетом большого количества пациентов в группе без Gd. Не было данных о том, подвергался ли кто-либо из детей воздействию Gd после рождения. В результате это исследование не привело к изменениям в международных рекомендациях. Никаких ограничений грудного вскармливания после приема Gd не требуется. Основные принципы использования МТР во время беременности:

- напряженность магнитного поля во время проведения МРТ у беременных не должна превышать 1,5 Тл (следует избегать проведения исследования с более высокой напряженностью магнитного поля);
- обязателен подробный контрольный опрос безопасности перед осмотром, например, наличие кохлеарных имплантатов;
- перед исследованием следует оценить функцию почек: (скорость клубочковой фильтрации, (СКФ мл/мин);
- введение хелатов гадолиния должно быть клинически оправданно [4].

Использование диффузионно-взвешенного МТР может устранить потребность в Gd.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ядерная сцинтиграфия

Согласно современным подходам в онкологии, выполнение ПЭТ требуется для определения начальной стадии заболевания и динамического наблюдения за пациентами с неоплазмами. Результаты обследования сочетают анатомическую информацию компьютерной томографии и функциональные (метаболические) данные, полученные после введения определенного радиоактивного индикатора, чаще всего 18F-фтордезоксиглюкозы (FDG). ПЭТ КТ предполагает воздействие ионизирующего излучения и приводит к дополнительному облучению плода из-за накопления радиоактивности в органах матери. Доза облучения плода от 18-F FDG невысока и зависит от веса плода, типа радиоактивного индикатора и введенной дозы и остается значительно ниже порога детерминированных эффектов из-за воздействия ионизирующего излучения. Изотоп выводится почками, для снижения воздействия радиации необходимо поддержание адекватной гидратации. Катетеризация мочевого пузыря может способствовать дальнейшему снижению дозы [1].

Основные принципы использования ПЭТ КТ и сцинтиграфии во время беременности:

- применяются те же принципы, что и для КТ с точки зрения ALARA;
- при необходимости ПЭТ КТ может быть выполнена для определения стадии злокачественного новообразования при беременности;
- наличие сахарного диабета у пациента должно быть задокументировано перед ПЭТ КТ;
- адекватная гидратация необходима для уменьшения воздействия на плод;
- КТА ОГК имеет более высокую чувствительность и специфичность для выявления ТЭЛА [1].

Опухолевые маркеры, определяемые в сыворотке крови больной, включая АФП, СА-125, ХГЧ, не являются надежным диагностическим критерием для оценки состояния яичников при беременности. Проведенные исследования показали, что маркер СА-125 не имеет диагностической ценности во время беременности, поскольку он вырабатывается клетками децидуальной ткани и гранулезы, особенно активно в первом и последнем триместрах. АФП и ХГЧ в основном секретируются трофобластом и, таким образом, также не могут использоваться в качестве диагностического теста во

время беременности. Ингибин В и антимюллеров гормон могут быть повышены и при нормальной беременности, следовательно, они не надежны в диагностике гранулезоклеточных опухолей яичников у беременных. Оценка биомаркеров должна проводиться не ранее чем через 2–10 недель после родоразрешения [5]. Лечение злокачественных новообразований во время беременности ставит перед многопрофильной командой уникальные задачи. Во время беременности по возможности следует избегать обследований с использованием ионизирующего излучения. При наличии показаний необходимо предпринять меры по сохранению дозы облучения на разумно достижимом низком уровне [1].

Заключение. Исследования в данном направлении необходимо продолжать. В частности, остается неразрешенным конфликт между выбором оптимальной тактики лечения для пациентки, страдающей онкологическим заболеванием, и благополучным внутриутробным развитием плода, что зачастую вызывает противоречивые точки зрения.

Литература

1. Amount, F. Textbook of Cancer and pregnancy / Frederik Amount [at col.] – European Society of Gynaecological Oncology. – 2017 – 190p.
2. Johansson, A. L., Andersson, T. M., Plym, A., Ullenhag, G. J., Moller, H., Lambe, M. Mortality in women with pregnancy-associated malignant melanoma / A. L. Johansson, T. M. Andersson, A. Plym, G. J. Ullenhag, H. Moller, M. Lambe // J Am Acad Dermatol. – 2014. – Vol. 71, № 6. – P. 1093–1101.
3. Han, S. N., Kesic, V. I., Van Calsteren, K., Petkovic, S., Amant, F., Force ECIPT. Cancer in pregnancy: a survey of current clinical practice. / S. N. Han, V. I. Kesic, K. Van Calsteren, S. Petkovic, F. Amant, Force ECIPT. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013. – Vol. 167, № 1. – P. 18–23.
4. Andersson, T. M., Johansson, A. L., Fredriksson, I., Lambe, M. Cancer during pregnancy and the postpartum period: A population-based study / T. M. Andersson, A. L. Johansson, I. Fredriksson, M. Lambe // Cancer. – 2015. – Vol. 121, № 12. – P. 2072–2077.
5. Han, S. N., Lotgerink, A., Gziri, M. M., Van Calsteren, K., Hanssens, M., Amant, F. Physiologic variations of serum tumormarkers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. / S. N. Han, A. Lotgerink, M. M. Gziri, K. Van Calsteren, M. Hanssens, F. Amant // BMC Med. – 2012. – Aug 8. – Vol.10. – 86 p.

METHODS OF DIAGNOSIS OF CANCER ASSOCIATED WITH PREGNANCY (LITERATURE REVIEW)

Andreeva N. L., Yakutovskaya S.L., Trukhan A.V.

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

The detection of cancer during pregnancy is a dramatic event for a pregnant patient, her family and attending physicians. Due to the lack of a strategy for the management of this category of pregnant women, doctors who make decisions in the development of tactics for the treatment of patients with tumors associated with pregnancy have created an expert group «Cancer during pregnancy» at the European Society of Oncogynecologists, who began to develop protocols for the management of this pathology, according to some data of this work, we conducted a literary review.

Keywords: cancer during pregnancy, cervical cancer in pregnant women, ovarian cancer in pregnant women, surgical and complex treatment.

Поступила 07.10.2021

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ, КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО С РЕЗУС-ИЗОИММУНИЗАЦИЕЙ

Белуга М.В.¹, Курлович И.В.¹, Бурьяк Д.В.¹, Демидова Р.Н.¹,
Зубовская Е.Т.¹, Дашкевич Э.В.², Юркевич Т.Ю.¹,
Капора Т.Ч.¹, Бобович А.А.³

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
² ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии
и медицинских биотехнологий»,

³ Государственный комитет судебно-медицинских экспертиз,
г. Минск, Беларусь

Резюме. На основании современных подходов к диагностике, в соответствии с гематологическими показателями крови плода, тактике коррекции внутриутробного состояния плода, выполнено обследование 25 пациенток с резус-изоиммунизацией. Пациенткам выполнялось исследование уровня титра антител, ультразвуковое исследование с доплерометрией сосудов фетоплацентарного комплекса, исследования венозной крови плода, полученной в результате кордоцентеза, включающее количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокритное число. Проведен сравнительный анализ: 14 новорожденных после реализованной внутриутробной коррекции анемии и 11 детей, которым внутриутробная коррекция анемии не проводилась.

В результате согласованной тактики наблюдения за пациентками с резус-изоиммунизацией пролонгировать беременность до доношенного срока с использованием метода внутриутробной коррекции анемии удалось в 78,6% случаев, проявление гемолитической болезни новорожденного, желтушно-анемическая форма тяжелое течение диагностирована в 3 (21,4%) случаях.

Выявлено снижение уровня гемоглобина у детей обеих групп в раннем и позднем неонатальном периоде и показатели гематокрита у новорожденных значительно отличались ($p < 0,001$) между сравниваемыми группами как в первые сутки жизни, так и на всех этапах исследования.

Наличие ретикулоцитов в крови новорожденных не превышающее нормативных значений после внутриутробной коррекции анемии свидетельствовало о физиологических регенераторных возможностях кроветворения, сбалансированном процессе разрушения и образования эритроцитов.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь, резус-изоиммунизация, гематологические показатели, новорожденные дети.

Введение. Одним из основных направлений деятельности современной медицины является снижение не только перинатальной смертности, но и перинатальной заболеваемости [1]. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПиН) (классификация в МКБ-10 – гемолитическая болезнь плода и новорожденного (P55)) влияет на оба показателя. По данным ВОЗ частота встречаемости ГБПиН составляет 0,5–2,9% или не менее 5 случаев на 1000 родов. При этом заболевании состояние средней и тяжелой степени тяжести ГБПиН встречается в 20% случаев. ГБПиН являются одной из причин мертворождения, ранней детской смертности и инвалидизации [2]. В Республике Беларусь эта болезнь остается главной причиной гемолитической анемии и гипербилирубинемии у новорожденных и встречается с частотой 1:250–300 родов [1, 3].

Гемолитическая болезнь плода (эритробластоз плода, гемолитическая желтуха) – заболевание, характеризующееся гемолизом резус(D)-положительных эритроцитов

плода под воздействием анти-Rh (D) антител матери, проникающих в кровотоки плода через плацентарный барьер, при несовместимости крови матери и плода по системе Резус, и проявляющееся развитием анемии, увеличением числа бластных форм эритроцитов [4].

Резус-изоиммунизация (резус-конфликт, резус-сенсibilизация, резус-аллоиммунизация) – наличие в крови матери IgG-антител (анти-Rh (D) антител) как проявление вторичного иммунного ответа у сенсibilизированных пациенток вследствие несовместимости крови матери и плода по антигенам системы Резус [5], классификация в МКБ-10 – резус-изоиммунизация плода и новорожденного (P55.0). Данные антитела способны проникать через гематоплацентарный барьер в кровотоки ребенка и связываться с его резус-положительными эритроцитами. Отягощенные антителами эритроциты разрушаются в селезенке плода преждевременно. Наступает гемолитическая анемия, сопровождаемая гипоксией и ацидозом, концентрация белков (альбумина) снижается, развиваются отеки и водянка плода. Гемолиз ведет к компенсаторному экстрамедуллярному кроветворению в печени и селезенке. При проведении ультразвукового исследования у плода может быть выявлено увеличение печени, селезенки и сердца. Наблюдается анемия, ретикулоцитоз, эритробластоз, гипербилирубинемия. В наиболее тяжелых случаях развиваются отечный синдром, водянка плода, что может привести к мертворождению [3, 5].

«Золотым стандартом» лечения анемии плода при гемолитической болезни является внутриутробная гемотрансфузия, позволяющая компенсировать состояние плода, пролонгировать беременность до доношенного срока, выполнить родоразрешение через естественные родовые пути и уменьшить число новорожденных с тяжелой формой гемолитической болезни новорожденного (ГБН).

Внутриутробная гемотрансфузия эритроцитной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, O(I) группы, Rh-отрицательной, как метод лечения ГБН, применяется в Республике Беларусь с 2009 года. При этом число этих фетальных вмешательств доходило до 5–7 раз за период беременности, что приводило к угнетению функции органов кроветворения. Среди научных публикаций отмечаются лишь единичные фрагментарные сведения о состоянии новорожденных этой категории. При динамическом наблюдении за детьми в течение первых 2 месяцев жизни у них отмечается ослабленный эритропоэз и, как следствие, снижение уровня гемоглобина и гематокрита [6].

В настоящее время стремительно развиваются методы неинвазивной пренатальной диагностики (НИПД). НИПД основана на анализе плодного материала, проникающего в материнский кровоток, что открывает огромные возможности для диагностики состояний и патологий плода уже на ранних сроках беременности без риска наиболее опасных в плане первичной изоиммунизации инвазивных процедур (амниоцентез, кордоцентез и др.).

Таким образом, применение инновационных неинвазивных технологий, своевременная коррекция внутриутробного состояния плода способствует профилактике осложнений и отдаленных последствий гемолитической болезни у новорожденных и детей первого года жизни, перенесших внутриутробное лечение.

Цель работы: дать оценку состояния плода и новорожденного с резус-изоиммунизацией с учетом гематологических показателей в динамике неонатального периода.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились беременные с изоиммунизацией по системе резус (25), из них с ГБН (8), а также их новорожденные дети. Пациенткам выполнялось исследование уровня титра антител, ультразвуковое исследование – доплерометрия сосудов фетоплацентарного комплекса. Исследования венозной крови, полученной в результате кордоцентеза, включало показатели красной крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина и

гематокритное число), резус-фактор и группу крови плода. Для проведения НИПД резус-фактора плода исследовали образцы плазмы беременных женщин.

Выполнено обследование 25 детей, находившихся в отделениях ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» (14 новорожденных с изоиммунизацией по системе резус после реализованной внутриутробной коррекции анемии – основная группа (группа 1) и 11 детей с изоиммунизацией по резус-фактору, которым внутриутробная коррекция анемии не проводилась – группа сравнения (группа 2)). Проведен проспективный анализ состояния детей в раннем и позднем неонатальном периоде, выполнено исследование гематологических показателей периферической крови.

Результаты исследований представлены в виде Me(LQ₂₅;UQ₇₅).

Результаты исследования и обсуждение. Все обследованные пациентки были повторнобеременными. Титры антител выявлены впервые в данную беременность в 60% случаев. Среди пациенток наиболее чаще встречался титр аутоиммунных антител Mo=1:512, в том числе высокий риск гемолиза эритроцитов плода диагностирован в 8 (57,1%) случаях.

Исследования венозной крови плодов, полученной в результате кордоцентеза, свидетельствовало о наличии анемии и ГБП, в том числе в 8 (57,1%) случаях тяжелой степени и выражалось низкими значениями количества эритроцитов (Er) – Me=2,54(1,87;3,32)×10¹²/л, гемоглобина (Hb) – Me=82,0(62,0;102,0) г/л, гематокрита (Ht) – Me=22,90(17,12;29,65)%. Выполнены операции внутриутробной трансфузии донорской эритроцитной массы, обедненной лейкоцитами, O(I) группы крови, резус-отрицательной, облученной рентгеновским излучением в дозе 25 Гр. Количество проведенных операций кордоцентеза пациентам, в соответствии с результатами исследуемых параметров анализа крови плода, составило Me=4(2;5) раз, по показаниям чаще всего количество операций кордоцентеза было выполнено Mo=2 раза. Длительность оперативных вмешательств составляла Me=25,0(20,0;30,0) мин, в том числе включая два случая амниодренирования. Положительная динамика наблюдалась после каждой выполненной операции кордоцентеза, в результате были достигнуты следующие показатели: Er – Me=4,45(3,96;4,83)×10¹²/л, Hb – Me=137,0(128,0;145,5) г/л, Ht – Me=40,0(37,75;43,15)%. На рисунке 1 представлены исследуемые показатели в виде Me до и после проведения операций внутриутробной трансфузии.

Новорожденные от резус-сенсibilизированных матерей A(II) наиболее чаще встречаемой в исследовании (Mo=A(II)) группы крови составили 8 (57,1%) случаев, в 3 (21,4%) случаях – B(III), 2 (14,3%) – AB(IV) и один случай O(I) группы после внутриутробной коррекции анемии имели резус-отрицательную принадлежность крови O(I)-й группы.

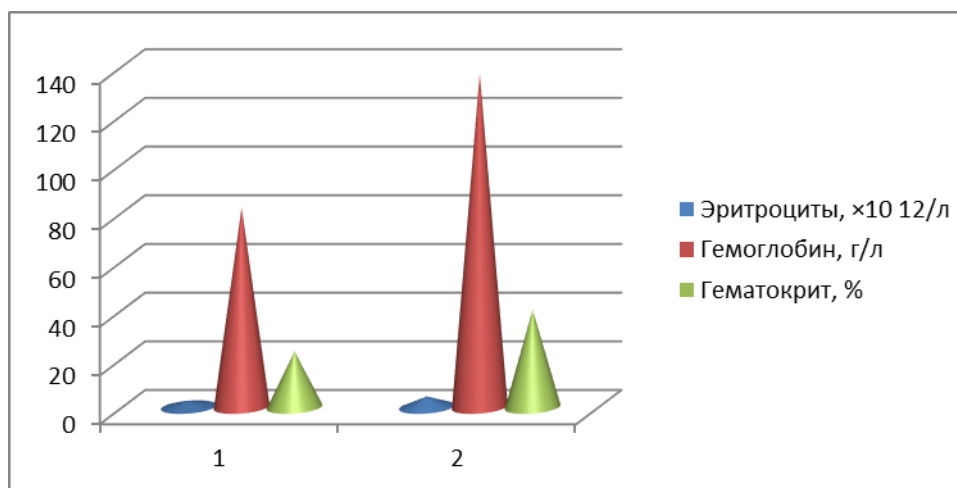


Рисунок 1 – Показатели красной крови плодов до (1) и после (2) проведения операции внутриутробной трансфузии

В 78,6% (11) случаев дети 1-й группы родились доношенными, чаще встречаемый срок родоразрешения соответствовал $M_o=38$ недель. В 21,4% (3) случаев недоношенные дети родились в сроке гестации 29, 31 недель, в результате развития острой асфиксии (последствие гематомы пуповины) во время выполнения операции кордоцентеза, что послужило показанием для оперативного родоразрешения и в 36 недель беременности, в результате спонтанно развившейся регулярной родовой деятельности у пациентки с высоким паритетом родов. Все новорожденные 2-й группы родились доношенными, чаще встречаемый срок родоразрешения соответствовал $M_o=39$ недель. Гестационный возраст новорожденных с внутриутробной коррекцией анемии составил $Me=261,5(254,8;265,1)$ дней, без внутриутробной коррекции – $Me=273,0(266,0;276,5)$, что свидетельствовало об гестационной зрелости новорожденных и имело статистически значимое отличие ($p<0,001$) показателя между сравниваемыми группами. В каждой группе отмечался один случай рождения ребенка маловесного к сроку гестации.

В таблице 1 приведены антропометрические данные новорожденных и показатели оценки по шкале Апгар.

Таблица 1 – Антропометрические данные обследованных групп новорожденных и показатели оценки по шкале Апгар, $Me(LQ_{25};UQ_{75})$

№ группы	Масса тела, г	Длина тела, см	Оценка по шкале Апгар, баллы		Новорожденные на ИВЛ абс.(%)
			в конце 1 минуты	в конце 5 минуты (без учета новорожденных на ИВЛ)	
I	2920(2740;3087,5)	50,0(48,3;52,8)	8(8,0;8,0)	8(8,0;8,0)	3 (21,4)
II	3370(3275;3525)	53(51,5;54,0)	8(8,0;8,0)	8(8,0;8,0)	–

При рождении масса тела новорожденных 1-й группы составила $Me=2920,0(2740,0;3087,5)$ г, длина тела $Me=50(48,3;52,8)$ см. Выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r=0,7$) между показателями гестационного возраста и массой тела новорожденных, что указывает на нормальное внутриутробное развитие плода. Отмечено достоверное отличие ($p<0,001$) между массой тела новорожденных 1-ой по отношению ко 2-ой группе, где масса тела младенцев соответствовала $Me=3370(3275;3525)$ г.

Значимых отличий функционального состояния новорожденных на момент рождения при исследовании показателей оценки по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минуты (без учета новорожденных, подключенных к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) среди исследуемых групп не обнаружено ($p>0,05$). ИВЛ была показана 3 (21,4%) недоношенным младенцам 1-й группы: респираторный дистресс-синдром (РДС), хроническая гипоксия плода (ХГП), синдром задержки роста плода (СЗРП); РДС, дыхательная недостаточность (ДН) 1–2 степени; асфиксией новорожденного умеренной степени, связанной с аспирацией кровью при родоразрешении.

Предварительный диагноз, выставленный при рождении детям 1-й группы, указывал на наличие у новорожденных изоиммунизации по резус-фактору, в том числе в 3 (21,4%) случаях отмечена ГБН, желтушно-анемическая форма тяжелое течение, в сочетании с водянкой; водянка, РДС, ДН 1 степени, недоношенность 31 неделя; РДС, ХГП, церебральная ишемия, СЗРП 3 степени, недоношенность 36 недель. Новорожденным 2-й группы в 8 (72,7%) случаях предварительно был выставлен

диагноз «Период адаптации», изоиммунизация по резус-фактору наблюдалась в 3 (27,3%) случаях.

Проанализированы гематологические показатели периферической крови у новорожденных исследуемых групп на 1 сутки жизни, в раннем и позднем неонатальном периоде. В таблице 2 представлены результаты исследования показателей периферической крови у новорожденных в динамике наблюдения.

Таблица 2 – Гематологические показатели периферической крови у детей исследуемых групп, в динамике на этапах наблюдения, Me(LQ₂₅;UQ₇₅)

Показатели	Группа новорожденных					
	I (n=14)			II (n=11)		
	1 сутки жизни	3–7 сутки жизни	до 28 суток жизни	1 сутки жизни	3–7 сутки жизни	до 28 суток жизни
Эритроциты, ×10 ¹² /л	5,62 (5,15;6,35)	5,37 (4,58;5,81)	4,62 (3,61;5,21)	5,06 (4,68; 6,11)	4,6 (3,95;5,39)	4,6 (3,31;5,39)
Гемоглобин, г/л	173,0 (154;183,8)	151,35 (137;176,1)	141,8 (104,9;163)	188 (170,5;216)	165,0 (136,5;187)	165 (106,0;187)
Гематокрит, %	47,4 (44,3;56,1)	39,7 (33,7;47,5)	39,7 (30,5;48,3)	57,6 (52,1;65,9)	50,4 (41,2;60,9)	50,5 (31,7;60,9)
MCV, фл	84,83 (83,1;89,05)	84,15 (77,9;88,5)	86,73 (80,9;91,2)	111,8 (107;112,9)	109,0 (104;110,0)	109,1 (100,2;110)
MCH, пг	29,37 (28,75;30,5)	29,94 (28,4; 30,4)	30,55 (27,6;30,9)	36,4 (36,1;36,9)	35,15 (34,9;35,9)	35,0 (33,9;35,9)
MCHC, г/л	347,0 (339,1;353,2)	340,1 (335;353,0)	340,5 (331,3;346)	328,0 (325;334)	326,0 (321,5;333)	329,0 (321,8;325)
RDW,%	16,3 (14,9;19,1)	18,02 (15,0;19,9)	15,5 (14,2;18,5)	15,1 (14,9;16,8)	15,4 (14,2;16,0)	15,15 (14,3;15,9)
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	216,5 (180;236,5)	223,5 (148,7;248)	284 (232,8;4)	363 (277,5;416)	316 (290,8;372)	316 (292,3;372)
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	15,53 (11,3;19,4)	10,73 (8,96;13,6)	10,97 (8,27;12,3)	20,6 (19,4;24,8)	13,8 (11,8;15,8)	14,2 (11,9;15,8)
Нейтрофилы: п/ядерные,%	7(4,25;8,75)	6,0(3,0;8,0)	2,0(1,0;2,8)	4(3;5)	2,0(2,0;3,0)	2,0(1,3;2,8)
абс., ×10 ⁹ /л	1,07 (0,46;1,64)	0,67 (0,31;1,04)	0,15 (0,13;0,28)	0,9 (0,62;1,43)	0,29 (0,19;0,37)	0,28 (0,2;0,36)
с/ядерные,%	44(38,3;52)	44(39,0;50)	26(19,5;33)	58(43;63,5)	30,0 (26,0;39,0)	28(23,8;37)
абс.,×10 ⁹ /л	7,4 (4,4;9,98)	4,6 (3,48;6,69)	2,64 (1,86;3,58)	11,14 (8,4;15,98)	4,35 (3,8;5,5)	4,21 (3,27;5,41)
Лимфоциты,%	32,5 (23,25;45)	34 (27,0;43)	64,0 (51,2;68,5)	22 (19;38)	45,0 (40,0;51,0)	46,5 (44,3;55,5)
абс., ×10 ⁹ /л	4,84 (3,7;6,33)	5,12 (4,13;6,4)	6,57 (5,2;7,72)	5,78 (4,34;7,07)	6,45 (5,62;7,43)	6,89 (6,0;7,96)
Моноциты,%	6(3,25;7,75)	7(5,0;13,0)	8,0(5;10,8)	9(7,3;9,75)	12(11,0;12)	11,5(10;14)
абс., ×10 ⁹ /л	1,09 (0,57;1,3)	0,85 (0,67;1,55)	0,72 (0,54;1,0)	1,78 (1,43;2,65)	1,58 (1,39;2,27)	1,48 (1,28;2,1)
Эозинофилы,%	2,5(1,0;6,0)	3,0(2;4,5)	3,5(2,3;4,0)	2,0(1,0;4,0)	6,0(4,0;9,0)	4,5(3,3;8,3)
абс., ×10 ⁹ /л	0,51 (0,14;1,31)	1,16 (0,15;1,38)	0,34 (0,27;0,47)	0,54 (0,31;0,8)	0,53 (0,46;1,41)	0,58 (0,44;1,12)
Ретикулоциты,%	0,5 (0,1;0,98)	0,2 (0,2;0,2)	1,0 (0,55;1,8)	0,3 (0,1;0,68)	0,2 (0,1;0,25)	0,7 (0,5;1,1)
Нормобласты (на 100 лейкоцитов)	2,0 (1,0;13,0)	–	–	6,5 (5,25; 7,75)	–	–

Количество эритроцитов у новорожденных не имело достоверного различия ($p>0,05$) между исследуемыми группами и внутри групп на всех этапах наблюдения, однако отмечалась тенденция к снижению количества эритроцитов у 6 (42,9%)

новорожденных с проведенной внутриутробной коррекцией анемии и 3 (27,3%) у детей группы сравнения, минимальный уровень эритроцитов в периферической крови у детей 1-й ($Me=2,7(2,46;3,56)\times 10^{12}/л$) и 2-й ($Me=2,5(2,37;2,71)\times 10^{12}/л$) групп был ниже нормативных значений и соответствовал $Mo=20$ суткам жизни.

Содержание Hb в крови новорожденных обеих групп на первые сутки жизни было в пределах допустимых нормативных значений, выявлены значимые отличия ($p<0,001$) среди новорожденных исследуемых групп $Me=173,0(154,2;183,8)$ г/л и $Me=188(170,5;216,0)$ г/л соответственно. Процесс разрушения эритроцитов в ретикулоэндотелиальной системе (печень, селезенка) у новорожденных с проведенной внутриутробной коррекцией анемии наглядно прослеживался по снижению содержания Hb, установленного на 3–7 сутки жизни ($Me=151,4(137,0;176,1)$ г/л). Минимальный уровень Hb чаще всего определялся на $Mo=20$ сутки жизни и соответствовал $Me=69,5(62,7;99,3)$ г/л.

Гематокритное число у новорожденных 1-й группы составило $Me=47,4(44,3;56,1)\%$, 2-й – $Me=57,6(52,1;65,9)\%$, что имело значимое отличие ($p<0,001$) между сравниваемыми группами как в первые сутки жизни, так и на всех этапах исследования.

Средний объем эритроцитов в крови новорожденных 1-й группы был ниже возрастных показателей для детей на всех этапах исследования и значимо отличался ($p<0,001$) от MCV в крови младенцев 2-й группы.

Среднее содержание гемоглобина в эритроците новорожденных 1-й группы при рождении приближалось к нижнему уровню нормативных значений, и имело значимое отличие ($p<0,001$) при проведении сравнительного анализа с младенцами 2-й группы на всех этапах исследования.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците находилась в пределах нормативных показателей для новорожденных и была выше в группе детей с проведенной внутриутробной коррекцией анемии на всех этапах наблюдения и значимо отличалась ($p<0,001$) от показателей MCHC младенцев группы сравнения.

При исследовании объема эритроцитов отмечалась тенденция к макроцитозу в группах на всех этапах исследования.

Количество ретикулоцитов в крови новорожденных 1-й группы находилось в пределах референтных значений, что указывало на физиологические регенераторные возможности костного мозга.

Выявлено наличие нормобластов в крови у 7 (50,0%) новорожденных 1-й группы и 3 (27,3%) 2-й группы.

Количество тромбоцитов в крови новорожденных находилось в пределах нормативных значений и значимо отличалось более высокими значениями в группе сравнения.

Содержание лейкоцитов в крови свидетельствовало об отсутствии реакций воспалительного характера у исследуемых группах детей. Однако выявлено повышение количества палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле у новорожденных с проведенной внутриутробной коррекцией анемии в первые сутки жизни $Me=7(4,25;8,75)\%$, так и абсолютного значения $Me=1,07(0,46;1,64)\times 10^9/л$ относительно детей группы сравнения $Me=4,0(3,0;5,0)\%$ и $Me=0,9(0,62;1,43)\times 10^9/л$ соответственно.

Промежуточный этап гранулоцитопоза – образование миелоцитов у новорожденных 1-й группы диагностировано в 6 (42,9%) случаях и составило $Me=2,0(2,0;6,5)\%$, что считается вариантом патологического состояния, такого как инфекция специфическая для перинатального периода, врожденная пневмония, синдром эндогенной интоксикации, в том числе в сочетании с врожденным пороком сердца, выявленным во всех случаях.

Резус-изоиммунизация плода и новорожденного желтушно-анемическая форма диагностирована у 13 (92,6%) детей 1-й группы (у трех младенцев проявилась ГБПиН),

тяжелое течение отмечалось в 9 случаях, в том числе случай гемолитического арегенераторного криза, в 3 случаях средней степени тяжести и в одном легкой степени тяжести. Инфекция специфическая для перинатального периода, синдром эндогенной интоксикации, врожденная пневмония зарегистрированы у половины обследованных новорожденных 1-й группы. Синдром угнетения ЦНС в раннем неонатальном периоде отмечался в 2 (14,3%) случаях. Неонатальная энцефалопатия смешанного генеза средней степени тяжести, синдром общемозговых нарушений выявлен у половины младенцев, в том числе у 1 ребенка выявлена ретинопатия недоношенного 2 степени второй зоны, активная формы обоих глаз.

В группе сравнения резус-изоиммунизация плода и новорожденного желтушно-анемическая форма средней степени тяжести отмечена у 5 (45,5%) детей и у одного новорожденного неонатальная желтуха. Выявлен один случай неонатальной энцефалопатии смешанного генеза средней степени тяжести, синдром общемозговых нарушений и случай синдрома угнетения ЦНС в раннем неонатальном периоде.

Состояние детей основной группы после рождения потребовало оказания медицинской помощи в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей в 7 (50,0%) случаях, после проведения реанимационных мероприятий в 4 (28,6%) случаях в течение суток новорожденные были переведены на второй этап выхаживания. В группе сравнения 2 (18,2%) младенца были переведены на второй этап выхаживания. В удовлетворительном состоянии на $Me=7(7;8)$ сутки 5 (35,7%) детей основной группы выписаны домой и на $Me=5(4;7)$ сутки 9 (81,8%) новорожденных группы сравнения.

Гемотрансфузионная терапия проведена 5 (35,7%) новорожденным с внутриутробной коррекцией анемии. Учитывая гемолитический синдром и проявление тяжелой формы ГБН ($Hb\ 104\ г/л$) в первые сутки недоношенному ребенку выполнена операция заменного переливания крови.

Масса тела детей с внутриутробной коррекцией анемии к концу первого месяца жизни соответствовала $Me=3205(2860;3773,75)$ грамм. Выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r=0,8$) между показателями массы тела младенцев при рождении и массой тела при выписке, что свидетельствовало о стандартном течении неонатального периода. Задержка темпов общего развития в следствии неонатальной энцефалопатии диагностирована у 2-х недоношенных новорожденных 1-й группы.

Заключение. Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал, что в результате своевременной коррекции внутриутробного состояния плода в большинстве случаев (11 (78,6%)) дети родились доношенными, гестационный возраст новорожденных с внутриутробной коррекцией анемии составил $Me=261,5(254,8;265,1)$ дней и масса тела при рождении $Me=2920,0(2740,0;3037,5)$ г. Выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r=0,7$) между показателями гестационного возраста и массой тела новорожденных, что указывает на нормальное внутриутробное развитие плода.

Выявлено снижение уровня гемоглобина у детей обеих групп в раннем и позднем неонатальном периоде и показатели гематокрита у новорожденных значительно отличались ($p<0,001$) между сравниваемыми группами как в первые сутки жизни, так и на всех этапах исследования.

С учетом низких показателей гемоглобина в крови у 5 (35,7%) новорожденных с проведенной внутриутробной коррекцией анемии в динамике исследования была показана гемотрансфузионная терапия, в том числе учитывая гемолитический синдром и проявление тяжелой формы ГБН ($Hb\ 104\ г/л$) в первые сутки недоношенному ребенку выполнена операция заменного переливания крови.

Наличие ретикулоцитов в крови новорожденных после внутриутробной коррекции анемии в пределах допустимых нормативных значений свидетельствовало о физиологических регенераторных возможностях костного мозга.

Литература

1. Савельева, Г. М. Гемолитическая болезнь плода у беременных с резус-сенсibilизацией: методическое письмо Минздравсоцразвития, 2012 / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, О. Б. Панина, Л. Г. Сичинава, А. Г. Коноплянников // Диагностика, лечение, профилактика. – 2012. – 18 с.
2. Коноплянников, А. Г., Павлова, Н. Г. Изосерологическая несовместимость крови матери и плода. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. / А. Г. Коноплянников, Н. Г. Павлова // Акушерство. Национальное руководство / А. Г. Коноплянников, Н. Г. Павлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – с. 324–334.
3. Антонов, А. Г. Гемолитическая болезнь новорожденных. / Антонов А. Г. [и др.] // Неонатология. Клинические рекомендации / Антонов А. Г. [и др.]; под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева, Д. С. Крючко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 19–35.
4. Савельева, Г. М., Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода. / Г. М. Савельева [и др.] // Клинические рекомендации: протокол / Г. М. Савельева [и др.]. – М., 2017. – 16 с.
5. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2007. – 848 с.
6. White, J. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. / J. White, H. Qureshi, E. Massey, M. Needs, G. Byrne, G. Daniels, S. Allard // Transfus Med. – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 246–63. doi:10.1111/tme.12299.

HEMATOLOGICAL INDICATORS AS A CRITERION FOR ASSESSING THE CONDITION OF THE FETUS AND NEWBORN WITH RH-ISOIMMUNIZATION

**Beluga M.¹, Kurlovich I.¹, Buryak D.¹, Demidova R.¹,
Zubovskaya E.¹, Dashkevich E.², Yurkevich T.¹,
Kapora T.¹, Bobovich A.³**

¹ *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

² *Republican Scientific and Practical Center transfusion and medical biotechnology,*

³ *State committee of forensic medical examinations*

Minsk, Belarus

On the basis of modern approaches to diagnosis, in accordance with the hematological parameters of fetal blood, the tactics of correction of the fetal condition of the fetus, 25 patients with Rh-isoimmunization were examined. The patients underwent a study of the antibody titer level, ultrasound examination with dopplerometry of fetoplacental complex vessels, studies of fetal venous blood obtained as a result of cordocentesis, including the number of red blood cells, hemoglobin level and hematocrit number. A comparative analysis was carried out: 14 newborns after intrauterine correction of anemia and 11 children who did not undergo intrauterine correction of anemia.

As a result of the coordinated tactics of monitoring patients with Rh-isoimmunization, pregnancy was prolonged to full term using the method of intrauterine correction of anemia in 78.6% of cases, the manifestation of hemolytic disease of the newborn, jaundice-anemia severe course was diagnosed in 3 (21.4%) cases.

A decrease in hemoglobin levels in children of both groups in the early and late neonatal period was revealed, and hematocrit indicators in newborns significantly differed ($p < 0.001$) between the compared groups both on the first day of life and at all stages of the study.

The presence of reticulocytes in the blood of newborns not exceeding the normative values after intrauterine correction of anemia testified to the physiological regenerative capabilities of hematopoiesis, a balanced process of destruction and formation of erythrocytes.

Key words: hemolytic disease, Rh-isoimmunization, hematological parameters, newborn children.

Поступила 15.10.2021

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА
У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫМ
ХОЛЕСТАЗОМ БЕРЕМЕННЫХ НА ОСНОВАНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ
АНАМНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ,
ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН И РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО
ПЕРИОДА У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н.

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Гомель, Беларусь*

Резюме. Исследование проведено с целью изучения особенностей менструальной функции, репродуктивного анамнеза, клинического течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных и раннего неонатального периода у новорожденных, в случае развития у них респираторного дистресс-синдрома. Было обследовано 59 женщин с внутрипеченочным холестазом беременных (ВПХ), родоразрешенных с 2017 по 2021 год в УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2», УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», У «Гомельская областная клиническая больница» и 62 рожденных ими ребенка: 16 новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и 46 без дыхательных расстройств. В результате исследования было установлено, что у женщин с ВПХ и дыхательными расстройствами у их новорожденных, статистически значимо чаще наблюдается хроническая артериальная гипертензия ($2p(F)=0,011$). Преждевременное родоразрешение женщин с ВПХ повышает риск развитие РДС у новорожденных в 8 раз. Недоношенные дети, рожденные матерями с ВПХ, имеют дыхательные расстройства, несмотря на достаточно поздний срок преждевременных родов (средний срок преждевременных родов – 246 (229;251) дней). Женщинам с ВПХ, у новорожденных которых в последующем диагностируются дыхательные расстройства, чаще проводится экстренное оперативное родоразрешение и реже эпизиотомия, чем женщинам, у детей которых отсутствуют дыхательные расстройства в раннем неонатальном периоде ($2p(F)=0,006$ и $2p(F)=0,049$, соответственно). Течение раннего неонатального периода у детей с дыхательными расстройствами, рожденных от матерей с ВПХ, чаще сопровождается инфекционными осложнениями и перинатальной асфиксией ($2p(F)=0,00003$ и $2p(F)=0,042$, соответственно). Недоношенные дети, с дыхательными расстройствами, меньше по длине тела в сравнении с недоношенными новорожденными без дыхательных расстройств.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, преждевременные роды, респираторный дистресс-синдром новорожденных, врожденная пневмония, перинатальная асфиксия.

Введение. Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) – самая частая патология печени, ассоциированная с беременностью. Данное осложнение течения беременности имеет сложный полифакторный патогенез, в основе которого лежит наследственная предрасположенность, гормональные нарушения и недостаток селена [1]. Основным клиническим проявлением является кожный зуд без кожных высыпаний. Также характерен ряд изменений биохимических показателей крови: повышение уровня желчных кислот, аминотрансфераз, билирубина за счет прямой фракции, холестерина [2]. ВПХ беременных приводит к развитию таких осложнений беременности, как преждевременные роды, сопровождается меконияльным

окрашиванием околоплодных вод. У новорожденных детей, не зависимо от срока гестации, способствует развитию тяжелого респираторного дистресс-синдрома (РДС), который может явиться причиной младенческой смертности [3, 4].

Учитывая высокую частоту рождения новорожденных с РДС от матерей с ВПХ, тяжелые последствия этого состояния для жизни и здоровья новорожденного, высокие экономические затраты на лечение и реабилитацию таких детей, а так же появление данного перинатального осложнения среди доношенных новорожденных, требует выяснения возможных прогностических факторов [5].

Цель. Прогнозирование респираторного дистресс-синдрома у детей, рожденных женщинами с ВПХ, на основании изучения особенностей менструальной функции, репродуктивного анамнеза, клинического течения беременности, родов, послеродового периода у беременных женщин и раннего неонатального периода у их новорожденных.

Материалы и методы. В основную группу исследования вошли 14 женщин с ВПХ, родоразрешенных с 2017 по 2021 год в УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2», УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» и У «Гомельская областная клиническая больница», а также 16 новорожденных, у которых течение раннего неонатального периода осложнилось развитием респираторного дистресс-синдрома. Группу сравнения составили 45 беременных женщин с ВПХ, родоразрешенных с 2017 по 2021 год в УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2», УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» и У «Гомельская областная клиническая больница» и 46 рожденных ими детей без дыхательных расстройств.

В группах исследования проводилось изучение менструальной функции, социального, аллергологического, акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, течения беременности, родов, послеродового периода у женщин и раннего неонатального периода у их новорожденных детей.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «Statistica 13.2» и «MedCalc 10.2.0.0» и стандартного приложения Microsoft Office Excel (2010), с помощью анализа долей (p%), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Общее межгрупповое различие качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность (χ^2 ; p), для малых выборок – с помощью точного критерия Фишера (2p(F)). Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна-Уитни с поправкой Йетса (P(U)). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (OR) и его 95% доверительный интервал (95% CI). Данные представлены в формате (OR; 95% CI; p). Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Основную группу исследования составили 14 женщин с внутрипеченочным холестаазом беременных и 16 новорожденные с РДС. В группу сравнения вошли 45 беременных женщины с ВПХ и 46 рожденных ими детей без дыхательных расстройств.

Средний возраст женщин с ВПХ, у детей которых развился РДС, составил 29 (27;33) лет, что не отличалось от среднего возраста женщин с ВПХ, у новорожденных которых отсутствовали дыхательные расстройства в раннем перинатальном периоде – 31 (26,8; 35) год (P(U)=0,309).

Был проведен анализ менструальной функции в исследуемых группах согласно основным характеристикам менструального цикла, принятым международной федерацией акушеров-гинекологов FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) в 2011 году, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика менструального цикла у обследуемых женщин (n=59)

Критерий	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=45)	Уровень статистической значимости
Возраст наступления менархе (лет)	13,0 (13,0; 15,0)	13,0 (12,0; 14,0)	P(U)=0,722
Длительность менструального цикла, при регулярном менструальном цикле (дни)	30 (28; 30)	30 (28; 30)	P(U)=0,880
Нерегулярный менструальный цикл	0	3 (6,7%)	2p(F)=1,000
Длительность менструального кровотечения (дни)	5 (4;6)	5 (4;6)	P(U)=0,993
Нормальная ежемесячная менструальная кровопотеря	11 (78,6%)	40 (88,9%)	2p(F)=0,379
Нарушение объема ежемесячной менструальной кровопотери по типу гиперменореи	3 (21,4%)	5 (11,1%)	2p(F)=0,379
Дисменорея	3 (21,4%)	13 (28,9%)	2p(F)=0,738

Таким образом, по характеристикам менструальной функции женщины групп исследования были сопоставимы.

Существенных отличий в социальном анамнезе между женщинами групп исследования нами выявлено не было. Группы были сопоставимы по частоте встречаемости незарегистрированного брака – 14,3% (2 из 14) случаев в основной группе и 2,2% (1 из 45) случаев в группе сравнения (2p(F)=0,137). В основной группе частота встречаемости одиноких женщин составила 14,3% (2 из 14), что существенно не отличалось от группы сравнения – 4,4% (2 из 45) (2p(F)=0,236). Женщины обеих групп не отличались по особенностям места жительства: в квартире проживали 9 (64,3%) женщин основной группы и 37 (82,2%) женщин в группе сравнения, а в собственном доме – 5 (35,7%) и 8 (17,8%) женщин соответственно ($\chi^2=1,092$; p=0,296). Нами не было получено статистически значимых различий и по типу деятельности пациенток в группах исследования: в основной группе работали 9 (64,3%) женщин, и 5 (35,7%) женщин – не работали и не учились, что было сопоставимо с группой сравнения, где 37 (82,2%) работали, 2 (4,4%) женщины были студентками и 6 (13,3%) – были домохозяйками ($\chi^2=3,932$; p=0,140). Высшее образование имели 35,7% (5 из 14) пациентов основной группы и 40,0% (23 из 45) пациентов группы сравнения ($\chi^2=0,492$; p=0,483).

Нами не было получено статистически значимой разницы по наличию у пациенток аллергических реакций в анамнезе: у 5 (35,7%) женщин в основной группе и у 10 (22,2%) женщин в группе сравнения ($\chi^2=0,437$; $p=0,509$).

По паритету беременности и родов группы существенно не различались. Основная и группа сравнения были сопоставимы по частоте встречаемости первобеременных женщин: 42,9% (6 из 14) и 31,1% (4 из 14) случаев ($\chi^2=0,238$; $p=0,626$). Первородящих женщин в группе с ВПХ и РДС у новорожденных было 50,0% (7 из 14), что статистически значимо не отличалось от количества первородящих женщин в группе с внутриспеченочным холестаазом, но без дыхательных расстройств у новорожденных – 46,7% (21 из 45) ($\chi^2=0,008$; $p=0,930$). Женщин с высоким паритетом родов в основной группе было 14,3% (2 из 14), что было сопоставимо с долей женщин с высоким паритетом родов в группе сравнения – 8,9% (4 из 45) ($2p(F)=0,620$). При анализе репродуктивного анамнеза существенных различий между повторнобеременными женщинами в группах исследования выявлено не было. Медицинский аборт в анамнезе имели 4 (50,0%) женщины в основной группе и 5 (16,1%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=0,065$). Невынашивание беременности в анамнезе имели 2 (25,0%) женщины в группе с ВПХ, у новорожденных которых развился РДС, что было сопоставимо с частотой невынашивания среди беременных с внутриспеченочным холестаазом, но без дыхательных расстройств у новорожденных – у 16 (51,6%) женщин ($2p(F)=0,247$). Самопроизвольное прерывание беременности было у 2 (25,0%) женщин в основной и 5 (16,1%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=0,617$). Преждевременно закончилась предыдущая беременности у 1 (12,5%) женщины в основной группе, что не отличалось от количества женщин с преждевременными родами в анамнезе в группе сравнения – 4 (12,9%) женщины ($2p(F)=1,000$). Несмотря на то, что в основной группе у женщин в анамнезе не было неразвивающихся беременностей, а в группе сравнения неразвивающаяся беременность осложнила репродуктивный анамнез у 11 (35,5%) женщин, данные различия не были статистически значимы ($2p(F)=0,078$).

Учитывая, что многоплодная беременность, как и беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)) являются, согласно данным мировой литературы, факторами риска развития ВПХ, мы посчитали не целесообразным исключать данных женщин из групп исследования. Среди женщин с ВПХ, у новорожденных которых развился РДС в раннем неонатальном периоде, было 2 (14,3%) женщины с многоплодной беременностью, что было сопоставимо с группой сравнения – у 1 (2,2%) женщины ($2p(F)=0,137$). Так же не отличались группы исследования по количеству женщин, беременность которых наступила в результате ЭКО: 1 (7,1%) женщина в основной группе и 2 (4,4%) женщины в группе сравнения ($2p(F)=0,564$). Многоплодную беременность, наступившую в результате ЭКО, имела 1 (7,1%) женщина в группе беременных с ВПХ и дыхательными расстройствами у новорожденных и не имели женщины группы сравнения ($2p(F)=0,237$).

При изучении гинекологического анамнеза в группах статистической разницы получено не было. Структура гинекологической патологии в группах исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Гинекологические заболевания у женщин в группах исследования

Гинекологические заболевания	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=45)	Уровень статистической значимости
Фоновые заболевания шейки матки (ЭЦЭ, полип цервикального канала, цервицит)	7 (50,0%)	27 (60,0%)	$\chi^2=0,124$; $p=0,725$
Гинекологические заболевания	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=45)	Уровень статистической значимости
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия 1–3 ст.	0	2 (4,4%)	$2p(F)=1,000$
Киста яичника	0	4 (8,9%)	$2p(F)=0,564$
– оперативное лечение до настоящей беременности	0	2 (4,4%)	$2p(F)=1,000$
Синдром поликистоза яичников	0	1 (2,2%)	$2p(F)=1,000$
Гормонально зависимые нарушения репродуктивной системы (миома матки, аденомиоз, полип эндометрия)	1 (7,1%)	4 (8,9%)	$2p(F)=1,000$
Хронический сальпингоофорит	0	2 (4,4%)	$2p(F)=1,000$
Хламидиоз	1 (7,1%)	2 (4,4%)	$2p(F)=0,564$
Урогенитальная микоплазменная инфекция	0	2 (4,4%)	$2p(F)=1,000$
Бесплодие	1 (7,1%)	4 (8,9%)	$2p(F)=1,000$

Избыточная масса тела с одинаковой частотой наблюдалась у женщин с внутripечечным холестаазом беременных, у новорожденных которых неонатальный период осложнился развитием РДС – у 4 (28,6%) женщин и без РДС: у 14 (31,1%) женщин ($2p(F)=1,000$). Ожирение имела 1 (7,1%) женщина в основной группе, что не отличалось от частоты встречаемости женщин с ожирением в группе сравнения – у 2 (4,4%) женщин ($2p(F)=0,564$). По частоте встречаемости дефицита массы тела, группы значимо не различались: у 1 (7,1%) женщины с ВПХ и дыхательными расстройствами у новорожденного и у 2 (4,4%) женщин группы сравнения ($2p(F)=0,564$).

Особенности соматического анамнеза у беременных с ВПХ в группах исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Особенности соматического анамнеза у беременных с внутрипеченочным холестаазом в группах исследования

Соматические заболевания	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=45)	Результат межгруппового сравнения
Патология щитовидной железы	7 (50,0%)	22 (48,9%)	$\chi^2=0,054$; $p=0,815$
Заболевания органа зрения	6 (42,9%)	21 (46,7%)	$2p(F)=1,000$
Хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов	2 (14,3%)	3 (6,7%)	$2p(F)=0,583$
Заболевания почек и мочевыводящих путей	1 (7,1%)	9 (20,0%)	$2p(F)=0,425$
Заболевания желчного пузыря (ЖКБ, холецистит, полип желчного пузыря)	3 (21,4%)	13 (28,9%)	$2p(F)=0,738$
Заболевания желудка и ДПК	0	10 (22,2%)	$2p(F)=0,098$
Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	0	9 (20,0%)	$2p(F)=0,098$
Хроническая артериальная гипертензия	3 (21,4%)*	0	$2p(F)=0,011$
Пороки сердца и МАС	2 (14,3%)	3 (6,7%)	$2p(F)=0,583$
Варикозное расширение вен нижних конечностей, прямой кишки, наружных половых органов	2 (14,3%)	9 (20,0%)	$2p(F)=1,000$
Заболевания опорно-двигательного аппарата	1 (7,1%)	6 (13,3%)	$2p(F)=1,000$
Заболевания органов дыхания	0	2 (4,4%)	$2p(F)=1,000$
*Различия статистически значимы по сравнению с группой сравнения			

При анализе соматических заболеваний в группах исследования было установлено, что женщины с ВПХ, у новорожденных которых течение раннего неонатального периода осложнилось развитием дыхательных расстройств, чаще имели хроническую артериальную гипертензию, чем беременные с внутрипеченочным холестаазом и без подобного перинатального осложнения у их детей: 3 (21,4%) женщины в основной группе против отсутствия женщин с хронической артериальной гипертензией в группе сравнения ($2p(F)=0,011$; $OR=27,7$; $95\% CI 1,3-575,0$; $p=0,032$).

При изучении течения беременности у женщин с ВПХ, у детей которых развился РДС, и в группе сравнения не было выявлено статистически значимых отличий.

Рвота беременных имела место у 5 (35,7%) женщин в основной группе, что статистически значимо не отличалось от частоты данного осложнения среди женщин группы сравнения: у 12 (26,7%) женщин ($\chi^2=0,099$; $p=0,753$).

Угрожающий аборт наблюдался у 5 (35,7%) женщин основной группы и 17 (37,8%) женщин группы сравнения ($\chi^2=0,031$; $p=0,860$), угрожающие преждевременные роды – у 5 (35,7%) женщин с ВПХ и РДС у новорожденных и у 15 (33,3%) беременных с ВПХ и без дыхательных расстройств у их новорожденных ($\chi^2=0,025$; $p=0,874$). Истмико-цервикальная недостаточность была диагностирована у 2 (14,3%) женщин в основной группе и лишь у 2 (4,4%) женщин в группе сравнения, но данные результаты не были статистически значимы ($2p(F)=0,236$).

Течение беременности осложнилось анемией у 11 (78,6%) женщины с ВПХ беременных и без дыхательных расстройств у их новорожденных и у 35 (77,8%) пациенток группы сравнения ($2p(F)=1,000$).

Среди осложнений течения беременности инфекционной природы, носящих воспалительный характер, статистических отличий между группами исследования выявлено не было. Острые респираторные инфекции осложнили течение беременности у 7 (50,0%) женщин основной группы и у 23 (51,1%) – в группе сравнения ($\chi^2_{o-c}=0,054$; $p=0,815$). Вагинит имел место у 9 (64,3%) женщин в основной группе, что было сопоставимо с числом женщин, чья беременность осложнилась вагинитом в группе сравнения – 38 (84,4%) женщин ($\chi^2=1,578$; $p=0,209$). Воспалительные заболевания мочевыделительной системы, осложнившие течение беременности (гестационный пиелонефрит, цистит) были диагностированы у 3 (21,4%) женщин в основной группе и 12 (26,7%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=1,000$).

Хроническая фетоплацентарная недостаточность была диагностирована на основе доплерометрии в течение беременности у 4 (28,6%) женщин с ВПХ и дыхательными расстройствами у новорожденных и у 12 (26,7%) беременных с ВПХ, но без РДС у их детей ($2p(F)=1,000$). Синдром задержки роста плода был диагностирован во время беременности у 1 (7,1%) женщины в основной группе и у 2 (4,4%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=0,562$). Мекониальное окрашивание околоплодных вод имели 2 (14,3%) беременных женщины в основной группе и 6 (13,3%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=1,000$).

Низкая плацентация, как один из вариантов аномального прикрепления плаценты, наблюдалась с одинаковой частотой в группах исследования: у 2 (14,3%) женщин в основной группе и у 7 (15,6%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=1,000$).

Многоводие не было диагностировано у беременных женщин с ВПХ и РДС у новорожденных и имело место у 3 (6,7%) пациенток группы сравнения ($2p(F)=1,000$). Маловодие имело место у 2 (14,3%) женщин основной группы и у 5 (10,8±5,1%) беременных с ВПХ и без дыхательных расстройств у их новорожденных ($2p(F)=0,666$).

Гипертензивных расстройств, ассоциированные с беременностью осложнили течение беременности в группах исследования с одинаковой частотой: у 2 (14,3%) женщин в основной группе и 2 (4,4%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=0,236$).

Женщины обеих групп исследования, так же оказались сопоставимы по частоте развития гестационного сахарного диабета: гестационное нарушение углеводного обмена среди женщин с ВПХ и РДС у их новорожденных было диагностировано у 1 (7,1%) женщины и в группе без дыхательных расстройств у новорожденных – у 3 (6,7%) женщин ($2p(F)=1,000$).

При анализе течения родов в группах исследования были выявлены некоторые особенности. Среди женщин с ВПХ, у детей которых течение неонатального периода осложнилось развитием РДС, преждевременное родоразрешение имело место чаще, чем среди женщин, новорожденные которых родились без дыхательных расстройств: 4 (28,6%) женщины в основной группе против 2 (4,4%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=0,024$; $OR=8,6$; 95% CI 1,4–53,7; $p=0,021$). Но стоит отметить достаточно поздний срок преждевременных родов: средний срок преждевременных родов в основной группе обследованных женщин с ВПХ составил 246 (229;251) дней, а в группе сравнения – 257 дней.

В остальном течение родов у женщин в группах исследования существенно не отличалось. Несвоевременный разрыв плодных оболочек наблюдался у 5 (35,7%) беременных с ВПХ и РДС у новорожденных и 11 (24,4%) женщин с ВПХ, но без дыхательных расстройств у их детей ($\chi^2=0,234$; $p=0,628$). Слабость родовой деятельности осложнила роды у 1 (7,1%) женщины в основной группе и у 3 (6,7%) беременных в группе сравнения ($2p(F)=1,000$). Несмотря на то, что слабость потуг не имели женщины в основной группе, а в группе сравнения она была

диагностирована у 1 (2,2%) роженицы, это не имело статистически значимых различий ($2p(F)=1,000$).

По частоте и формам родового травматизма роженицы обеих групп исследования были сопоставимы. Родовой травматизм матери произошел у 1 (7,1%) женщины в группе с ВПХ и дыхательными расстройствами у новорожденных и у 10 (22,2%) рожениц в группе пациенток с ВПХ, но без дыхательных расстройств у новорожденных ($2p(F)=0,269$). Структура родового травматизма у рожениц в группах исследования представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Структура родового травматизма у женщин в группах исследования

Форма родового травматизма матери	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=45)	Результат межгруппового сравнения
Разрыв промежности	1 (7,1%)	5 (11,1%)	$2p(F)=1,000$
Разрыв влагалища	0	5 (11,1%)	$2p(F)=0,325$
Разрыв шейки матки 1 степени	0	2 (4,4%)	$2p(F)=1,000$

Среди женщин, чьи новорожденные в неонатальном периоде имели РДС, эпизиотомия не проводилась, что существенно отличало их от женщин с ВПХ, новорожденные которых не имели дыхательных расстройств в раннем неонатальном периоде, у которых эпизиотомия, как основное хирургическое вмешательство, проводимое с целью профилактики родовой травмы промежности, была проведена 11 (24,4%) женщинам ($2p(F)=0,049$).

Особенности родоразрешения у женщин в группах исследования представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Особенности родоразрешения женщин с ВПХ в группах исследования

Особенности родоразрешения	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=45)	Результат межгруппового сравнения
Индукция родов	4 (28,6%)	19 (42,2%)	$2p(F)=0,532$
Неудачная попытка индукции родов	2 (14,3%)	2 (4,4%)	$2p(F)=0,236$
Оперативное родоразрешение, в том числе:	7 (50,0%)	16 (35,6%)	$2p(F)=0,363$
– плановое оперативное родоразрешение	2 (14,3%)	14 (31,1%)	$2p(F)=0,310$
– экстренное оперативное родоразрешение	5 (35,7%)*	2 (4,4%)	$2p(F)=0,006$
*Различия статистически значимы по сравнению с группой сравнения			

Нами установлено, что у женщин с ВПХ, у новорожденных которых развились дыхательные расстройства в неонатальном периоде, экстренное оперативное родоразрешение происходило чаще, чем у женщин с ВПХ, чьи дети не имели дыхательных расстройств в раннем неонатальном периоде: 5 (35,7%) женщин в основной группе против 2 (4,4%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=0,006$; OR=11,9; 95% CI 2,0–71,6; $p=0,007$).

По осложненному течению послеродового периода женщины групп исследования были сопоставимы: у 4 (28,6%) женщин в основной группе и у 9 (20,0%) женщин в группе сравнения ($2p(F)=0,485$). Структура послеродовых осложнений в группах представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Структура послеродовых осложнений у женщин в группах исследования

Послеродовые осложнения	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=45)	Результат межгруппового сравнения
Задержка частей плаценты или плодных оболочек	1 (7,1%)	2 (4,4%)	$2p(F)=0,564$
Кровотечение в послеродовом периоде	2 (14,3%)	4 (8,9%)	$2p(F)=0,620$
Субинволюция матки	1 (7,1%)	1 (2,2%)	$2p(F)=0,421$
Лохиометра	0	5 (11,1%)	$2p(F)=0,325$
Нейрогенные расстройства мочевого пузыря	0	1 (2,2%)	$2p(F)=1,000$

В группу исследования вошли 62 новорожденных: 16 детей с РДС вошли в основную группу и 46 новорожденных без дыхательных расстройств вместе с их матерями сформировали группу сравнения. 6 (9,7%) детей были рождены женщинами с многоплодной беременностью (дихориальной диамниотической двойней): из них 4 (25,0%) детей имели дыхательные расстройства, а у 2 (4,3%) новорожденных дыхательные расстройства диагностированы не были ($2p(F)=0,034$; $OR=7,3$; 95% CI 1,2–45,0; $p=0,031$).

Существенных отличий по половой принадлежности новорожденных детей в группах получено не было: у женщин основной группы родилось 7 (43,8%) девочек и 9 (56,2%) мальчиков, в группе сравнения 19 (41,3%) девочек и 27 (58,7%) мальчиков ($\chi^2=0,015$; $p=0,902$).

Средний вес детей с РДС, рожденных женщинами с ВПХ, не отличался от среднего веса новорожденных без дыхательных расстройств и составил: для доношенных детей 3485 (3080; 3570) грамм в основной группе и 3440 (3225; 3620) грамм в группе сравнения; для недоношенных детей – 2325 (2140; 2480) грамм и 2820 грамм, соответственно ($P(U)_{\text{доношенные}}=0,730$ и $P(U)_{\text{недоношенные}}=0,071$). Недоношенные дети с дыхательными расстройствами в раннем неонатальном периоде, рожденные женщинами с ВПХ, по длине тела были меньше недоношенных новорожденных от матерей с ВПХ, но без дыхательных расстройств: 47 (46;48) см – рост недоношенных детей в основной группе против 53 см в группе сравнения ($P(U)_{\text{недоношенные}}<0,0001$). Таких отличий по длине тела у доношенных детей обеих групп выявлено не было: длина тела доношенных детей в основной группе составила 54 (52; 55) см, а в группе сравнения – 54 (52; 55) см ($P(U)=0,632$).

Течение раннего неонатального периода у новорожденных в основной и группе сравнения имело статистически значимые различия. Инфекционные осложнения (внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения, воспалительные заболевания слизистых оболочек, кожи, пневмония) имели место у 12 (75,0%) новорожденных с РДС против 3 (6,5%) детей без дыхательных расстройств ($2p(F)<0,000001$; $OR=43,0$; 95% CI 8,4–219,0; $p<0,0001$). Особенности структуры инфекционных осложнений у детей с РДС и без, рожденных матерями с ВПХ, представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Структура инфекционных осложнений у детей с РДС и без дыхательных расстройств, рожденных матерями с внутрипеченочным холестаазом беременных

Инфекционные осложнения раннего неонатального периода	Основная группа (n =16)	Группа сравнения (n =46)	Результат межгруппового сравнения
ВУИ: БДУ	2 (12,5%)	1 (2,2%)	2p(F)=0,161
Воспалительные заболевания слизистых оболочек и кожи (везикулопустулез, конъюнктивит)	3 (18,8%)	2 (4,3%)	2p(F)=0,103
Врожденная пневмония, исключая аспирационную	8 (50,0%)*	1 (2,2%)	2p(F)=0,00003
*Различия статистически значимы по сравнению с группой сравнения			

Детям, рожденным женщинами с ВПХ и имевшим дыхательные расстройства в раннем неонатальном периоде, диагноз пневмония выставлялся чаще, чем новорожденным от матерей с ВПХ и без дыхательных расстройств, и не был связан с интранатальным аспирационным синдромом: 9 (56,3%) детей с диагнозом пневмония, из них 8 (50,0%) детей с диагнозом врожденная пневмония в основной группе против 2 (4,3%) и 1 (2,2%) ребенка, соответственно, в группе сравнения (2p(F)=0,000024 и 2p(F)=0,00003, соответственно; OR_{врожденная пневмония}=45,0; 95% CI 4,9–410,5; p=0,0007).

Среди детей с РДС перинатальная асфиксия имела место чаще, чем среди новорожденных без дыхательных расстройств: у 5 (31,3%) новорожденных в основной группе и у 4 (8,7%) детей в группе сравнения (2p(F)=0,042; OR=4,8; 95% CI 1,1–20,8; p=0,038).

С одинаковой частотой у новорожденных групп исследования встречалась желтуха: у 6 (37,5%) детей в основной группе и у 11 (23,9%) новорожденных в группе сравнения ($\chi^2=0,524$; p=0,469).

Родовая травма (кефалогематома, перелом ключицы) не была диагностирована у новорожденных основной группы, но, несмотря на это, по доле родовой травмы группа не отличалась от группы сравнения: у 3 (6,5%) детей без дыхательных расстройств (2p(F)=0,562).

Заключение

1. Женщины с ВПХ, у новорожденных которых ранний неонатальный период осложняется развитием дыхательных расстройств, чаще имеют хроническую артериальную гипертензию, чем беременные с ВПХ и без подобного перинатального осложнения (2p(F)=0,011; OR=27,7; 95% CI 1,3–575,0; p=0,032).

2. Развитие ВПХ у женщин с многоплодной беременностью повышает риск развития РДС у их новорожденных в 7 раз (OR=7,3; 95% CI 1,2–45,0; p=0,031).

3. Преждевременное родоразрешение женщин с ВПХ повышает риск развития РДС у новорожденных в 8 раз (OR=8,6; 95% CI 1,4–53,7; p=0,021), даже в случае поздних преждевременных родов. Также женщинам с ВПХ, у новорожденных которых в последующем диагностируются дыхательные расстройства, чаще проводится экстренное оперативное родоразрешение и реже эпизиотомия, чем женщинам, у детей которых отсутствуют дыхательные расстройства в раннем неонатальном периоде (2p(F)=0,006 и 2p(F)=0,049, соответственно).

4. Недоношенные дети, с дыхательными расстройствами, меньше по длине тела в сравнении с недоношенными новорожденными без дыхательных расстройств (P(U)_{о.с.}<0,0001). Несмотря на то, что у матерей с ВПХ отсутствуют особые статистически значимые различия по инфекционным осложнениям беременности, у детей, рожденных с РДС, чаще, чем у новорожденных, без дыхательных расстройств, встречаются инфекционные осложнения (2p(F)<0,000001; OR=43,0; 95% CI 8,4–219,0; p<0,0001),

основной нозологической формой которых является врожденная пневмония ($2p(F)=0,00003$; $OR_{\text{врожденная пневмония}}=45,0$; $95\% \text{ CI } 4,9-410,5$; $p=0,0007$). Такие данные требуют уточнения роли патогенеза ВПХ в реализации внутриутробной инфекции. Перинатальная асфиксия у новорожденных в родах среди женщин с ВПХ повышает риск развития РДС почти в 5 раз ($OR=4,8$; $95\% \text{ CI } 1,1-20,8$; $p=0,038$), что так же требует уточнения, с учетом отсутствия особых отличий течения данных беременностей и родов по частоте фетоплацентарной недостаточности и аномалиям родовой деятельности, лежащих в основе патогенеза внутриутробной гипоксии.

Литература

1. Pařízek, A. The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy / A. Pařízek, M. Dušková, L. Vitek, M. Šrámková, M. Hill, K. Adamcová, P. Šimják, A. Černý, Z. Kordová, H. Vráblíková, B. Boudová, M. Koucký, M. Malíčková, L. Stárka // *Physiol Res.* – 2015. – № 64. – P. 203–209.
2. Бик-Мухаметова, Я.И. Факторы риска внутрипеченочного холестаза беременных [Электронный ресурс] / Я.И. Бик-Мухаметова, Т.Н. Захаренкова // *Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Респ. науч.-практ. конф. и 26-й итоговой науч. сессии Гомельск. гос. мед. ун-та (Гомель, 3–4 ноября 2016 года)* / А. Н. Лызиков [и др.]. – Элект. текст. данные (объем 10,6 Mb). – Гомель: ГомГМУ, 2017. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 85–88.
3. Ozkan, S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Ozkan, Y. Ceylan, O. Veli Ozkan, S. Yildirim // *World J Gastroenterol.* – 2015. – № 21(23) – P. 7134–7141.
4. Zhang, Y. Bile acids evoke placental inflammation by activating Gpbar1/NF- κ B pathway in intrahepatic cholestasis of pregnancy / Y. Zhang, Y. Pan, C. Lin, Y. Zheng, H. Sun, H. Zhang, J. Wang, M. Yuan, T. Duan, Q. Du, J. Chen // *J Mol Cell Biol.* – 2016. – №8(6). – P. 530–541.
5. Бик-Мухаметова, Я.И. Прогнозирование развития респираторного дистресс-синдрома у детей, рожденных от матерей с внутрипеченочным холестазом беременных / Я.И. Бик-Мухаметова, Т.Н. Захаренкова // *Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 27-й итоговой сессии Гомельского государственного университета, Гомель, 2–3 ноября 2017 года* / Гомельск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2017. – Т.3. – С. 96–98.

PREDICTION OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AT CHILDREN BORN TO WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY BASED ON FEATURES OF ANAMNESIS, CLINICAL COURSE PREGNANCY, LABOR, POSTNATAL PERIOD IN AND EARLY NEONATAL PERIOD

Ya.I.Bik-Mukhametova, T.N. Zakharenkova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

The research was aimed to study the characteristics of menstrual function, reproductive history, clinical course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in the early neonatal period in newborns, in case of developing respiratory distress syndrome. We examined 59 women with intrahepatic cholestasis of pregnancy who were delivered from 2017 to 2021 at the Healthcare Institution «Gomel City Clinical Hospital No. 2», «Gomel City Clinical Hospital No. 3», «Gomel Regional Clinical Hospital» and 62 children born by them: 16 newborns with respiratory distress syndrome and 46 without respiratory distress. As a result of the study, it was found that in women with ICP and respiratory disorders in their newborns, chronic arterial hypertension is statistically significantly more common ($2p(F)=0,011$). Preterm labor of women with ICP increases the risk of developing RDS in newborns by 8 times. Premature babies born to mothers with ICP have respiratory disorders, despite the rather late term of premature birth (the average term of premature birth is 246 (229; 251) days). Women with ICP, whose newborns are subsequently diagnosed with respiratory disorders, are more likely to undergo emergency operative delivery and less often to have episiotomy than women whose children do not have respiratory disorders in the early neonatal period ($2p(F)=0,006$ и $2p(F)=0,049$, respectively). The course of the early neonatal period in children with

respiratory disorders born to mothers with ICP is more often accompanied by infectious complications and perinatal asphyxia ($2p(F)=0,00003$ и $2p(F)=0,042$ respectively). Premature infants with respiratory distress are shorter compared to premature infants without respiratory distress.

Keywords: intrahepatic cholestasis of pregnancy, preterm labor, respiratory distress syndrome, congenital pneumonia, perinatal asphyxia.

Поступила 09.10.2021

УДК 618.3-06; 616.89

РОЛЬ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ ПОСЛЕРОДОВОЙ ДЕПРЕССИИ У ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Бурьяк Д.В.¹, Хвостова И.И.², Демидова Р.Н.¹, Zubovskaya E.T.¹, Ткаченко О.В.¹,
Капора Т.Ч.¹, Ещенко А.В.¹, Панкратова О.А.¹**

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

² ГУ «Республиканский научно-практический психического здоровья»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Психические расстройства у женщин в послеродовом периоде представляют собой серьезную медико-социальную проблему, которая оказывает негативное влияние на физическое и психологическое благополучие матери и ребенка. В статье представлен обзор литературы, рассмотрены факторы риска развития послеродовой депрессии. По литературным данным предположение о том, что ведущую роль в этиопатогенезе тяжелых психических расстройств послеродового периода играет органическое поражение центральной нервной системы, вызванное дисфункцией иммунной системы и вирусными инфекциями, является актуальным. Это дает основания рассматривать послеродовую депрессию как полиэтиологическое состояние, в развитии которого участвуют весьма разнородные факторы, что затрудняет выработку единых подходов к пониманию механизмов развития данной патологии и выработке единообразных подходов к ее терапии и профилактике.

Ключевые слова: послеродовая депрессия, психические расстройства, факторы риска.

Введение. Психические расстройства являются нередким осложнением послеродового периода у женщин, при этом удельный вес различных нозологий может значительно различаться. В частности, по данным эпидемиологических исследований, такое широко известное состояние как послеродовая депрессия наблюдается с частотой около 10–13 % уже в течение первого месяца после родов [1, 2]. Данная патология определяется как депрессивный синдром, соответствующий критериям депрессивного расстройства, который развился в течение 6 недель после родов и классифицируется в МКБ-10 как «постнатальная депрессия» (F53.0).

Медико-социальная значимость послеродовой депрессии, помимо высокой распространенности среди женщин в послеродовом периоде, обусловлена тяжестью течения, осложнений и долгосрочных последствий: как в отношении самой женщины, так и новорожденного. В частности, установлено негативное несомненное влияние послеродовой депрессии у матери на здоровье детей первых месяцев жизни, а также на их последующее психофизическое развитие [2]. При этом, нередко затруднен доступ

пациентки к лечению в силу как субъективных барьеров на пути обращения за психиатрической помощью, так и опасений по поводу возможного влияния лечения на состояние грудного ребенка. Также, исходя из известных на сегодняшний день показателей частоты встречаемости послеродовой депрессии в популяции, данная патология представляется недостаточно диагностируемой в современной клинической практике, что соответственно ограничивает наши возможности в оказании помощи пациенткам. Согласно существующим оценкам, до 50% случаев послеродовой депрессии по разным причинам не диагностируются на стационарном этапе [1, 3].

Помимо упомянутых выше обстоятельств, обращает на себя внимание ряд пробелов в существующих взглядах на причины возникновения послеродовой депрессии, патофизиологические механизмы ее развития, неоднозначность подходов к диагностике и выбору тактики ведения пациенток. Так, разными авторами используются различные критерии для диагностики этого состояния и временные рамки возникновения симптомов, нет четкого определения групп риска. Не всегда поддаются разграничению собственно послеродовая депрессия и депрессивные состояния, существовавшие ранее, но не диагностированные в силу субъективных либо объективных причин, либо впервые дебютировавшие в послеродовом периоде. В тоже время невозможно отрицать, что критические изменения гормонального, иммунологического характера, психофизический стресс, а также изменения психологического состояния, сна, характера питания и образа жизни, связанные с послеродовым периодом и уходом за грудным ребенком, диктует необходимость рассматривать послеродовую депрессию как особое состояние, требующее специализированного подхода. Таким образом, перечисленные особенности послеродовой депрессии уже на этапе ее диагностики и распознавания накладывают определенные ограничения на всеобщее понимание как масштабов проблемы, так причин ее возникновения и возможных путей решения.

В числе этиологических факторов послеродовой депрессии называют весьма разнородные генетические и эпигенетические факторы, эндокринные и нейроэндокринные нарушения (в первую очередь относящиеся к половым гормонам и их метаболитам), средовые факторы, нарушения метаболизма нейромедиаторов, электрофизиологические изменения в коре головного мозга, изменения нейровоспалительного характера, иммунологические и другие факторы. Это дает основания рассматривать послеродовую депрессию как полиэтиологичное состояние, в развитии которого участвуют весьма разнородные факторы, что затрудняет выработку единых подходов к пониманию механизмов развития данной патологии и выработке единообразных подходов к ее терапии и профилактике. Вместе с тем, полиэтиологичность данной патологии, очевидно, требует с одной стороны – мультидисциплинарного подхода в ее изучении и разработке подходов к диагностике и лечению, с другой стороны – участия медицинских работников различных специальностей в оказании помощи пациенткам данной патологии, что может оказаться затруднительным на практике.

Таким образом, существует значительная потребность в разработке новых, клинически и научно обоснованных подходов к ведению данной патологии, выработанных на основании исследований, проведенных на стыке психиатрии и акушерства-гинекологии и направленных на восполнение текущих пробелов в нашем понимании принципов диагностики, профилактики и лечения послеродовой депрессии в современной медицинской практике.

Согласно современным представлениям, послеродовая депрессия (МКБ-10: F53.0, МКБ-11: 6E20.0) определяется как эпизод депрессивного расстройства, возникающего в послеродовом периоде, а также во время беременности [3]. Наряду с общепринятым пониманием послеродового периода (42 дня с момента родов), при определении

послеродовой депрессии используются и другие временные параметры, а наиболее диагностически значимым периодом определены первые 4 недели после родов [3, 4].

При сравнении частоты депрессивных расстройств в послеродовом периоде с аналогичными показателями у женщин аналогичных возрастных групп, находящихся вне периода беременности и послеродового периода, обращает на себя внимание примерное равенство показателей частоты, однако возникновение первичного эпизода депрессии во время послеродового периода наблюдается в 2–3 раза чаще, а выраженность симптоматики достоверно выше, чем в контрольной группе [2, 5]. Также следует понимать, что показатели частоты послеродовой депрессии значительно варьируют в зависимости от возрастной группы, этнического, социально-экономического и других факторов [4, 5].

Факторы риска послеродовой депрессии

Частота развития послеродовой депрессии существенно варьирует в зависимости от наличия факторов риска, к которым относятся: наличие депрессии в анамнезе, а также во время беременности, невротические расстройства, заниженная самооценка, психофизический стресс, семейные проблемы, недостаточная социальная поддержка, низкий социально-экономический статус, молодой возраст, низкий образовательный уровень [2, 6]. Также существенная роль принадлежит перинатальным стрессорам, включая осложненные роды, проблемы с состоянием здоровья новорожденного и даже способ родоразрешения. В частности, в популяции из 4941 послеродовой женщины было выявлено, что такие перинатальные осложнения как преэклампсия, пренатальная госпитализация и экстренное кесарево сечение были достоверно связаны с клинически значимой оценкой по Эдинбургской шкале постнатальной депрессии (EPDS) при оценке через 2 месяца после родов [7]. Связь оставалась значимой, в том числе и после коррекции с учетом факторов социально-демографического характера, а также фоновой психопатологии. Кроме того, имеются указания на то, что с послеродовой депрессией ассоциированы не только показатели здоровья грудного ребенка, но и его психоэмоциональный статус и поведенческие особенности. Существуют также указания на то, что многие факторы риска действуют опосредованно и сказываются на состоянии женщины преимущественно в зависимости от ее социально-экономического статуса [4, 8].

Также в развитии послеродовой депрессии ключевую роль играет целый ряд связанных с беременностью физиологических факторов, к важнейшим из которых относятся: гормональные, нейроэндокринные, генетические и средовые факторы.

Роль гормональных факторов

Критические изменения уровня гормонов во время беременности и в послеродовом периоде являются общеизвестными. В настоящее время известно, что характер этих изменений оказывает прямое влияние на риск возникновения послеродовой депрессии [1, 5]. Также существуют данные о том, что у женщин, страдающих от послеродовой депрессии, может быть нарушена чувствительность к биологическим эффектам половых стероидов, поскольку резкие колебания уровня эстрогенов и прогестерона приводили к усугублению депрессивной симптоматики только у женщин с наличием послеродовой депрессии в анамнезе.

Существенная роль в развитии послеродовой депрессивной симптоматики принадлежит окситоцину, низкий уровень которого являлся прогностическим фактором, как развития самой послеродовой депрессии, так и выраженности симптомов [7]. По данным других авторов, наиболее значимой ролью окситоцина как предиктора послеродовой депрессии оказалась у пациенток с анамнезом большого депрессивного расстройства [4].

Значительная роль в возникновении депрессии в послеродовом периоде, вероятно, принадлежит гормонам стресса. В частности, существует достоверная связь между повышенным уровнем кортикотропин-рилизинг гормона (КРТ) и риском возникновения

депрессии. Также высказываются мнения о том, что уровень данного гормона может рассматриваться не столько в качестве этиологического фактора послеродовой депрессии, сколько в качестве ее биомаркера и может быть полезен как предиктор данного состояния [5, 9]. Помимо высокого уровня кортикотропин-рилизинг гормона, корреляцию с риском возникновения послеродовой депрессии демонстрируют АКТГ и кортизол, в том числе – диагностическую значимость демонстрируют тесты супрессии данных гормонов дексаметазоном. Кроме того, в пользу важной роли гормонов стресса в возникновении послеродовой депрессии свидетельствуют данные о патологической активации продуцирующих КРГ нейронов паравентрикулярного ядра при экспериментальном моделировании роли оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники при послеродовых психических расстройствах [6].

Уровень эстрогенов у беременной женщины значительно возрастает в период, непосредственно предшествующий родоразрешению до уровней, в 1000 раз превышающих исходные, с последующим резким падением до нормы, однако данные процессы нарушены у пациенток с послеродовой депрессией. Также существуют данные в пользу того, что у женщин с данной патологией нарушена чувствительность к эстрогенам и реактивность в отношении этих гормонов, в том числе – за счет эпигенетических изменений [8, 10]. Роль эстрогенов подтверждается тем фактом, что клиническое применение эстрогенов приводит к снижению риска послеродовой депрессии и снижению выраженности депрессивных симптомов в послеродовом периоде. Аналогичные данные получены в ходе экспериментов *in vivo*, когда у лабораторных животных после овариэктомии выявлялась депрессивная симптоматика, которая эффективно купировалась экзогенным назначением эстрогенов [10, 11].

В отличие от антидепрессивных эффектов эстрогенов, применение прогестерона было ассоциировано с увеличением риска развития депрессии и усугубления депрессивной симптоматики у женщин после родов [12]. Кроме того, было показано, что более высокие уровни прогестерона после родов коррелировали с более глубокими уровнями депрессии. При экспериментальных исследованиях, аналогичных указанным выше опытам *in vivo* на животных, было выявлено, что применение прогестерона на фоне аналогичных послеродовым изменениям уровня гормонов приводило к проявлению депрессивной симптоматики. Поскольку этот эффект блокировался в рамках данного эксперимента назначением финастерида, влияющего на метаболизм прогестерона, вероятно, описанные наблюдения обусловлены влиянием обладающего нейротропными эффектами метаболита прогестерона – аллопрегнанолон. Последний является одним из наиболее известных нейростероидов и сам по себе способен оказывать анксиолитические и антидепрессивные эффекты, вероятно, обусловленные потенцирующим эффектом в отношении ГАМК-А рецепторов. При этом известно, что снижение уровня аллопрегнанолон коррелировало с оценкой депрессии у женщин в поздних сроках беременности [13]. Также подтверждено наличие отклонений уровня других нейростероидов и ГАМК у женщин с послеродовой депрессией. Наоборот, снижение риска развития депрессии в послеродовом периоде наблюдалось у женщин с высоким уровнем аллопрегнанолон. Также повышением уровня аллопрегнанолон сопровождается и применение антидепрессантов, а введение лекарственной формы аллопрегнанолон при послеродовой депрессии привело к достоверному улучшению оценок по шкале депрессии в рамках двойного слепого, рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [14, 15].

Еще одним репродуктивным гормоном, влияющим на возникновение послеродовой депрессии, является пролактин. Его роль в возникновении лактации и материнского поведения подробно описана в обзорных публикациях [16]. Известно, что диагноз послеродовой депрессии чаще устанавливается у женщин, не кормивших грудью и имеющих меньшие уровни пролактина, кроме того, риск депрессии у кормящих женщин с низким уровнем пролактина также был повышен. Другие авторы

констатируют более высокие оценки по шкале тяжести депрессии у женщин с пониженными уровнями пролактина. Таким образом, связь между отсутствием установления лактации и аномальными уровнями пролактина в послеродовом периоде и наличием депрессивной симптоматики представляется достаточно очевидной уже по результатам клинических наблюдений. Этот вывод также подтверждается данными экспериментальных исследований на животных, где снижение уровня пролактина было ассоциировано с депрессией, которая корригировалась экзогенным введением пролактина [14, 17].

Генетические и эпигенетические факторы

Роль факторов данной группы достаточно убедительно доказана в ходе целого ряда генетических, лабораторных и клинических исследований. Первые выводы о роли генетических факторов в возникновении послеродовой депрессии были сделаны на основании наблюдений за частотой развития послеродовой депрессии у женщин-близнецов, а также исследований в семьях [8, 18]. В ходе фундаментальных генетических исследований была выявлена связь между упомянутой патологией и наличием генетического полиморфизма следующих генов: триптофан гидроксилазы-2, катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), моноаминоксидазы (МАО), и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) [17]. Помимо этого обнаружены явления полиморфизма эстрогенового рецептора альфа и рецептора к окситоцину [18–21] роль, которых уже обсуждалась выше.

Вероятно, не меньшее значение в возникновении послеродовой депрессии принадлежит эпигенетическим факторам, регулирующим экспрессию критичных для развития данной патологии генов. Это подтверждается эстрадиол-опосредованным изменением профиля метилирования в гиппокампе экспериментальных животных, а также в генетических исследованиях на knock-out мышах с измененной экспрессией ядерных белков, контролируемых эпигенетическими механизмами [22–25]. В этих исследованиях упоминаются такие локусы, как ген гетерохроматин-связывающего протеина HP1BP3, повторяющийся домен тетратриопептида TTC9B, ген белка гетерохроматина 1. Также встречаются упоминания об эпигенетической модификации функции рецептора к окситоцину и нарушение паттерна метилирования гена OXTR [26].

Иммунологические факторы

Одним из весьма многообещающих современных направлений исследования инициирующих факторов послеродовой депрессии является изучение нейровоспалительных и иммунологических механизмов. Изменение иммунного и воспалительного ответа во время беременности, а также нейровоспалительные изменения играют значительную роль в нейробиологических процессах, контролируемых развитие постнатальной депрессивной симптоматики [27]. Имеющиеся на сегодняшний день данные касаются изменений как гуморального, так и клеточного иммунитета. В частности, это касается изменений даже базовых параметров иммунограммы: еще в 90-х годах была выявлена отрицательная корреляция между уровнем Т-клеток и симптоматикой депрессии [28]. Несколько более противоречивы данные, касающиеся уровня цитокинов: так, показатели ИЛ-6, ИЛ-1бета и ФНО-альфа ассоциировались как с положительными, так и с отрицательными влияниями на уровень послеродовой депрессии [27, 28]. Это вполне может объясняться разнонаправленными изменениями в профиле секреции цитокинов и экспрессии цитокиновых рецепторов. В частности, уровень послеродовой депрессии коррелировал с уровнем рецепторов к ИЛ-6, а также рецептора к ИЛ-8 (последний – только в случае преждевременных родов). Также должно приниматься во внимание и соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в частности, обнаружена связь между возникновением послеродовой депрессии и соотношения между уровнем интерферона-гамма и ИЛ-10 [30].

Таким образом, указания на роль факторов нейровоспаления и цитокинов в возникновении послеродовой депрессии уже существуют, однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы уточнить эту роль, а также значение других факторов непосредственно в клинических условиях и применить полученные данные при разработке подходов к профилактике и лечению психических расстройств в послеродовом периоде.

Заключение. В настоящее время нет убедительных данных о степени влияния того или иного фактора в возникновении депрессии в послеродовом периоде.

По литературным данным предположение о том, что ведущую роль в этиопатогенезе тяжелых психических расстройств послеродового периода играет органическое поражение ЦНС, вызванное дисфункцией иммунной системы и вирусными инфекциями, является актуальным.

Таким образом, существует значительная потребность в разработке новых, клинически и научно обоснованных подходов к ведению данной патологии, выработанных на основании исследований, проведенных на стыке психиатрии и акушерства-гинекологии и направленных на восполнение текущих пробелов в нашем понимании принципов диагностики, профилактики и лечения послеродовой депрессии в современной медицинской практике.

Литература

1. Eaton, N. R., Keyes, K. M., Krueger, R. F., Balsis, S., Skodol, A. E. et al. An invariant dimensional liability model of gender differences in mental disorder prevalence: evidence from a national sample / N. R. Eaton, K. M. Keyes, R. F. Krueger, S. Balsis, A. E. Skodol [et al.] // *J. Abnorm. Psychol.* – 2012. – Vol. 121. – P. 282–88.
2. O'Hara, M. W., McCabe, J. E. Postpartum depression: current status and future directions / M. W. O'Hara, J. E. McCabe. // *Annu Rev Clin Psychol.* 2013. – Vol. 9. – P. 379–407.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders / American Psychiatric Association. – 5th ed. – 2013.
4. Adams, S. S., Eberhard-Gran, M., Sandvik, A. R., Eskild, A. Mode of delivery and postpartum emotional distress: a cohort study of 55,814 women / S. S. Adams, M. Eberhard-Gran, A. R. Sandvik, A. Eskild // *BJOG.* – 2012. – Vol. 119. – P. 298–305.
5. Schiller, C. E., Meltzer-Brody, S., Rubinow, D. R. The Role of Reproductive Hormones in Postpartum Depression / C. E. Schiller, S. Meltzer-Brody, D. R. Rubinow // *CNS spectrums.* – 2015. – Vol. 20. – P. 48–59.
6. Abdollahi, F., Lye, M-S., Md Zain, A., Shariff Ghazali, S., Zarghami, M., Postnatal Depression and Its Associated Factors in Women From Different Cultures / F. Abdollahi, M-S. Lye., A. Md Zain, S. Shariff Ghazali, M. Zarghami // *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences.* – 2011. – Vol. 5. – P. 5–11.
7. Blom, E. A., Jansen, P. W., Verhulst, F. C., Hofman, A., Raat, H. et al. Perinatal complications increase the risk of postpartum depression. The Generation R Study / Blom E. A., Jansen P. W., Verhulst F. C., Hofman A., Raat H. [et al.] // *BJOG.* – 2010. – Vol. 117. – P. 1390–1398.
8. Massey, S. H., Schuette, S. A., Pournajafi-Nazarloo H., Wisner, K. L., Carter, C. S. Interaction of oxytocin level and past depression may predict postpartum depressive symptom severity / S. H. Massey, S. A. Schuette, H. Pournajafi-Nazarloo, K. L. Wisner, C. S. Carter // *Archives of women's mental health.* – 2016. – Vol. 19. – P. 799–808.
9. Melón, L. C., Hooper, A., Yang, X., Moss, S. J., Maguire, J. Inability to suppress the stress-induced activation of the HPA axis during the peripartum period engenders deficits in postpartum behaviors in mice / L. C. Melón, A. Hooper, X. Yang, S. J. Moss, J. Maguire // *Psychoneuroendocrinology.* – 2018. – Vol. 90. – P. 182–193.
10. Mehta, D. Early predictive biomarkers for postpartum depression point to a role for estrogen receptor signaling / D. Mehta, D. J. Newport, G. Frishman [et al.] // *Psychological Medicine.* – 2014. – Vol. 44. – P. 2309–2322.
11. Guintivano, J., Arad, M., Gould, T. D., Payne, J. L., Kaminsky, Z. A. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers / J. Guintivano, M. Arad, T. D. Gould, J. L. Payne, Z. A. Kaminsky // *Molecular Psychiatry.* – 2013. – Vol. 19. – 560 p.
12. Hellgren, C., Åkerud, H., Skalkidou, A., Bäckström, T., Sundström-Poromaa, I. Low Serum Allopregnanolone Is Associated with Symptoms of Depression in Late Pregnancy. / C. Hellgren, H. Åkerud, A. Skalkidou, T. Bäckström, I. Sundström-Poromaa // *Neuropsychobiology.* – 2014. – Vol. 69. – P. 147–153.
13. Deligiannidis, K. M. Peripartum neuroactive steroid and γ -aminobutyric acid profiles in women at-risk for postpartum depression / K. M. Deligiannidis, A. R. Kroll-Desrosiers, S. Mo [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2016. – Vol. 70. – P. 98–107.

14. Osborne, L. M., Gispen, F., Sanyal, A., Yenokyan, G., Meilman, S., Payne, J. L., Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study / L. M. Osborne, F. Gispen, A. Sanyal, G. Yenokyan, S. Meilman, J. L. Payne // *Psychoneuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 79. – P. 116–121.
15. Kanes, S. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial / S. Kanes, H. Colquhoun, H. Gunduz-Bruce [et al.] // *The Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 480–489.
16. Stuebe, A. M., Grewen, K., Pedersen, C. A., Propper, C., Meltzer-Brody, S. Failed Lactation and Perinatal Depression: Common Problems with Shared Neuroendocrine Mechanisms? / A. M. Stuebe, K. Grewen, C. A. Pedersen, C. Propper, S. Meltzer-Brody // *Journal of Women's Health*. – 2012. – Vol. 21. – P. 264–272.
17. Sairenji, T. J. Maternal prolactin during late pregnancy is important in generating nurturing behavior in the offspring / T. J. Sairenji, J. Ikezawa, R. Kaneko [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2017. – Vol. 114. – P. 13042–13047.
18. Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M. et al., Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression / N. R. Wray, S. Ripke, M. Mattheisen [et al.] // *Nature Genetics*. – 2018. – Vol. 50. – P. 668–681.
19. Pinsonneault, J. K., Sullivan, D., Sadee, W., Soares, C. N., Hampson, E., Steiner, M. Association study of the estrogen receptor gene ESR1 with post-partum depression – a pilot study / J. K. Pinsonneault, D. Sullivan, W. Sadee, C. N. Soares, E. Hampson, M. Steiner // *Archives of women's mental health* 16. – 2013.
20. Mehta, D. Early predictive biomarkers for postpartum depression point to a role for estrogen receptor signaling / D. Mehta, D. J. Newport, G. Frishman [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2014. – Vol. 44. – P. 2309–2322.
21. Mileva-Seitz, V. Interaction between Oxytocin Genotypes and Early Experience Predicts Quality of Mothering and Postpartum Mood / V. Mileva-Seitz, M. Steiner, L. Atkinson [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – e61443.
22. Jonas, W. Genetic variation in oxytocin rs2740210 and early adversity associated with postpartum depression and breastfeeding duration / W. Jonas, V. Mileva-Seitz, A. Girard [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2013. – Vol. 12. – P. 681–694.
23. Guintivano, J., Arad, M., Gould, T. D., Payne, J. L., Kaminsky, Z. A. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers / J. Guintivano, M. Arad, T. D. Gould, J. L. Payne, Z. A. Kaminsky // *Molecular Psychiatry*. – 2013. – Vol. 19. – 560 p.
24. Garfinkel, B. P. HP1BP3 expression determines maternal behavior and offspring survival / B. P. Garfinkel, S. Arad, S. M. Neuner [et al.] // *Genes, Brain and Behavior*. – 2016. – Vol. 15. – P. 678–688.
25. Osborne, L. Replication of Epigenetic Postpartum Depression Biomarkers and Variation with Hormone Levels / L. Osborne, M. Clive, M. Kimmel [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 41. – P. 1648–1658.
26. Kimmel, M. Oxytocin receptor DNA methylation in postpartum depression. / M. Kimmel, M. Clive, F. Gispen [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 69. – P. 150–160.
27. Anderson, G., Maes, M. Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. / G. Anderson, M. Maes // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2013. – Vol. 9. – P. 277–287.
28. Hucklebridge, F. H., Dysphoria and immune status in postpartum women / F. H. Hucklebridge, M. D. Smith, A. Clow [et al.] // *Biological psychology*. – 1994. – Vol. 37. – P. 199–206.
29. Fransson, E., Dubicke, A., Byström, B., Ekman-Ordeberg, G., Hjelmstedt, A., Lekander, M. Negative Emotions and Cytokines in Maternal and Cord Serum at Preterm Birth. / E. Fransson, A. Dubicke, B. Byström, G. Ekman-Ordeberg, A. Hjelmstedt, M. Lekander // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2012. – Vol. 67. – P. 506–514.
30. Groer, M. W., Morgan, K. Immune, health and endocrine characteristics of depressed postpartum mothers. / M. W. Groer, K. Morgan // *Psychoneuroendocrinology*. – 2007. – Vol. 32. – P. 133–139.

THE ROLE OF RISK FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF POSTPARTUM DEPRESSION IN WOMEN (REVIEW OF LITERATURE)

**Buryak D.¹, Kurlovich I.¹, Demidova R.¹, Zubovskaya E.¹,
Hvostova I.¹, Kapora T.¹, Eshenko A.¹, Pankratova O.¹**

¹ *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

² *Republican Scientific and Practical Center of mental health,*

Minsk, Belarus

Mental disorders in women in the postpartum period are a serious medical and social problem that has a negative impact on the physical and psychological well-being of the mother and child. The article presents a review of the literature, considers the risk factors for

the development of postpartum depression. According to the literature data, the assumption that the leading role in the etiopathogenesis of severe mental disorders of the postpartum period is played by organic damage to the central nervous system caused by immune system dysfunction and viral infections is relevant. This gives grounds to consider postpartum depression as a polyetiological condition, in the development of which very heterogeneous factors participate, which makes it difficult to develop unified approaches to understanding the mechanisms of development of this pathology and to develop uniform approaches to its therapy and prevention.

Key words: postpartum depression, mental disorders, risk factors.

Поступила 03.10.2021

УДК: [618.11+618.19]-006.6:612.6.051-084:575.1

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК: КАК ПЕРЕСТАТЬ БОЯТЬСЯ И НАЧАТЬ ДЕЙСТВОВАТЬ?

Василькевич М.И., Савоневич Е.Л.

*УО Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Резюме. Благодаря развитию молекулярной онкологии и генетики доказана роль BRCA1/2 мутаций зародышевой линии с повышенным риском развития карцином как у женщин, так и у мужчин. Дискутабельным остается вопрос о критериях включения и показаниях для генетического тестирования, его объеме, алгоритме диагностики и профилактики BRCA-ассоциированного рака. В данной статье предпринята попытка обобщить клинические рекомендации ведущих международных онкологических сообществ с целью адаптации под здравоохранение Республики Беларусь.

Ключевые слова: наследственные мутации, BRCA1/2-ассоциированный рак, профилактика.

Введение. Особая роль в развитии рака в настоящее время отводится генетическим факторам. Предположение о наследственном характере развития рака молочной железы (РМЖ) и/или яичников (РЯ) существовало достаточно давно, однако четко установить генетическую основу и механизмы реализации данной нозологии удалось только в 1994 году, когда была показана роль мутации гена опухолевой супрессии BRCA 1 в 17-й хромосоме и BRCA 2 – в длинном плече 13-й хромосомы. В настоящее время безусловно доказано, что наследственные дефекты генов BRCA1 и BRCA2 – достоверный фактор риска развития ряда онкологических заболеваний как у женщин, так и у мужчин, а сама идентификация этих генов стала одним из наиболее значимых практических достижений молекулярной онкологии. При инактивации генов BRCA1 и BRCA2, являющихся классическими антионкогенами и поддерживающими целостность генома, теряется способность к регуляции пролиферации и нарушается способность восстановления двунитевых разрывов ДНК – это и является ключевым событием в развитии хромосомной нестабильности и определяет высокую степень злокачественности BRCA-ассоциированных опухолей. Данные мутации имеют аутосомно-доминантный тип наследования, что обуславливает высокую частоту реализации синдрома.

В настоящее время изучение данного вопроса представляет большой научный и социальный интерес. Во-первых, совершенствование и широкое внедрение

молекулярно-генетического обследования онкологических больных на предмет носительства наследственных мутаций позволит подтвердить наследственные случаи заболевания, рассчитать частоту встречаемости мутаций и вероятность их реализации в популяции. Во-вторых, обследование кровных родственников онкопациентов для обнаружения идентичных изменений в геноме позволит выработать верную тактику в наблюдении и онкопрофилактике. Своевременное информирование родственников, включение их в группу высокого риска по развитию РМЖ и/или РЯ и более тщательное наблюдение в динамике помогает диагностировать злокачественные опухоли на ранней и даже доклинической стадиях, что благоприятно влияет на результаты лечения и качество жизни пациенток. Кроме того, увеличение численности пациентов с РМЖ и/или РЯ молодого возраста, не реализовавших свой репродуктивный потенциал, представляет важную социальную проблему, так как специфическое специальное лечение снижает генеративную функцию вплоть до ее полного исчезновения.

В настоящее время РМЖ занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин. Он развивается в течение жизни у одной из восьми женщин и в 5–10% случаев носит семейный характер. Среди молодых женщин (до 35 лет) наследственные формы РМЖ встречаются еще чаще.

К факторам риска развития РМЖ относятся:

- наличие РМЖ у кровных родственников (прежде всего первой линии родства), риск возрастает прямо пропорционально увеличению количества случаев РМЖ в семье;
- наличие мутаций в генах BRCA1 или BRCA2;
- гистологическое подтверждение наличия протоковой гиперплазии с атипией;
- раннее начало менструации (до 11 лет);
- позднее (после 35 лет) рождение первого ребенка;
- позднее наступление менопаузы (после 55 лет).

Установлено, что имеется прямая зависимость степени вероятности обнаружения герминальной мутации от количества случаев рака в семье. Так, при наличии в семье шести и более случаев РМЖ вероятность обнаружения мутации возрастает до 80%.

Рак яичников стоит на шестом месте по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний у женщин и имеет наследственный характер в 10–15% случаев. Популяционный риск для РЯ составляет 1,5%, а средний возраст установления диагноза – 63 года.

К факторам риска возникновения РЯ относят:

- отягощенный семейный анамнез по РЯ (риск повышается прямо пропорционально увеличению числа случаев РЯ в семье);
- наличие мутаций в генах BRCA1 или BRCA2;
- верифицированные наследственные синдромы НВОС (наследственный рак молочной железы и яичников) или синдром Линча;
- отсутствие беременностей;
- раннее менархе;
- поздняя менопауза;
- некоторые бытовые факторы (тип питания, проживание в крупных городах, высокий уровень стресса, высокий социальный статус и др.).

Известно, что при наличии наследственных синдромов риск увеличивается до 54%, а возраст выявления снижается до 51 года. При наличии герминальных мутаций в гене BRCA1 риск развития РЯ составляет 40–59%, РМЖ 60–82%. При дефекте в гене BRCA2 – 18% и 25–55% для РЯ и РМЖ соответственно. Популяционный риск развития РМЖ не превышает 12%. У «здоровых» носителей мутации BRCA 1 кумулятивный риск развития РМЖ и РЯ к 70 годам составляет 65% и 39% соответственно (по некоторым данным 60–70% и 40–50% соответственно), а при носительстве мутаций в BRCA 2 – 50% для РМЖ и 20–25% для РЯ [1]. Риск развития злокачественных новообразований, обусловленных утратой функции гена BRCA1

у носителей герминальной мутации, значимо увеличивается уже после 35 лет, при мутациях в BRCA2 – после 45 лет. Средний возраст выявления наследственного РЯ – 51 год. Ключевым отличием sporадического РМЖ является потеря гетерозиготности в локусах BRCA 1/2, но оставшийся аллель почти никогда не мутирует, в отличие от наследственного РМЖ.

По мнению ряда авторов, у больных РМЖ, с герминальной мутацией BRCA 1/2, заболевание имеет более агрессивное течение и худший прогноз по сравнению со sporадическими случаями. Опухоль возникает у более молодых пациентов и имеет специфический ответ на лекарственную терапию. Очень важно верифицировать наследственную природу заболевания уже на этапе постановки диагноза. Это позволит определить адекватную диагностическую и лечебную тактику, исходя из прогнозирования возможных особенностей клинического течения. Что касается наследственного РЯ, он также более агрессивен, чем sporадический: его диагностируют на более поздней стадии заболевания, он имеет более низкую степень дифференцировки и большую частоту канцероматоза брюшины [2, 3]. Важно, что наследственные гетерозиготные мутации в генах BRCA1 и BRCA2, которые мы привыкли рассматривать чаще всего как предпосылки для развития РМЖ и РЯ, также связаны с повышенным риском некоторых других карцином. Так, биаллельные инактивирующие мутации BRCA2 встречаются крайне редко и приводят к возникновению анемии Фанкони, при которой, помимо различных солидных опухолей, характерно развитие острого миелоидного лейкоза. Спектр инактивирующих мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 отличается огромным разнообразием – к настоящему моменту изучается более 3500 аллелей, а анализ частоты встречаемости того или иного типа мутации может помочь выявить наиболее характерные для определенной группы населения и, соответственно, оптимизировать процесс диагностики.[4] У женщин, имеющих две и более карциномы молочной железы и/или яичников, имеется повышенный риск развития других онкологических заболеваний: рака орофарингеальной области, злокачественной меланомы, миелоидного лейкоза, рака желудка, желчного пузыря, мочевого пузыря и поджелудочной железы, что необходимо учитывать при сборе анамнеза, жалоб и формировании алгоритма обследования у данных пациенток.

При наличииотягощенного семейного онкоанамнеза и отсутствии дефектов в генах BRCA, причиной развития рака в органах репродуктивной системы может быть синдром Линча. При этом наследственном синдроме мутации идентифицируют в генах-супрессорах MSH 2, MSH 6, MLH 1, PMS 2, EPCAM, которые отвечают за экспрессию белка, регулирующего пролиферацию, в толстом кишечнике, матке, яичниках, желудке, мочеточниках, почках, мочевом пузыре и молочной железе. Из гинекологических раков, наиболее высока вероятность развития рака эндометрия при мутациях в генах MSH 2 и MSH 6, рака яичников – MSH 2 (35%, т. е. каждая третья женщина). В целом для синдрома риск развития РЯ составляет 10–15%, возраст выявления заболевания – 45 лет. К особенностям течения РЯ при синдроме Линча также относят более низкие степени дифференцировки опухоли (low-grade) в 70% случаев, выявление неопроцесса на ранних стадиях (85% пациенток с I–II стадией) и высокую частоту синхронных первично-множественных раков (15%).

Предполагают, что около 54% семейных случаев РМЖ обусловлены мутациями еще не изученных генов [5].

Диагностика и алгоритм проведения клиничко-генетического скрининга

В контексте BRCA-диагностики на первый план выступают этнические аспекты – славяне, в настоящее время проживающие в Евразии от Польши до Дальнего Востока, сохранили удивительную генетическую гомогенность, что позволяет характеризовать их генетические особенности с высокой статистической точностью, важной для планирования и проведения программ генетического тестирования на государственном

уровне. Научные исследования, проведенные в Беларуси и в ряде стран Восточной Европы, демонстрируют, что среди пациенток с раком яичников и раком молочной железы наиболее распространена мутация 5382insC в 20-м экзоне гена BRCA1: в Гродненской области она встречается с частотой 60%, в Латвии – 58,6%, в Польше – 51%. Второй по частоте выявления является мутация BRCA1 4153delA. Мутации, которые встречаются в отдельных популяциях с высокой частотой, известны как основополагающие, повторяющиеся, «мажорные» или мутации основателя, их наличие существенно упрощают BRCA – тестирование. Таким образом, генетическое обследование на наличие мутаций в генах BRCA не выявляет болезнь, а лишь определяет группу людей с высоким риском развития опухолей в течение жизни. Подавляющее большинство известных диагностически важных мутаций, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к РМЖ и РЯ – это микромутации: однонуклеотидные замены, приводящие к образованию стоп-кодона (например, BRCA1 G1710X, Q563X) или утрате функционально важной аминокислоты (например, BRCA1 R71G); микроделеции или инсерции (например, BRCA1 5382insC, 185delAG; BRCA2 999del5). Для их идентификации могут быть использованы относительно простые и недорогие методы, такие как полимеразная цепная реакция или секвенирование по Сэнгеру. В последнее время все шире обсуждаются прецизионные техники на основе секвенирования нового поколения (NGS). Первоначально проводилось полногеномное секвенирование конкретных генов, однако, для повсеместного внедрения в клиническую практику полногеномное секвенирование остается слишком дорогостоящим и сложным в исполнении. По мере совершенствования методов биоинформатической обработки получаемых с помощью NGS данных, появляются все более надежные способы определения нарушений копийности участков генома в результатах полноэкзомного и даже таргетного секвенирования. Актуальными задачами для Беларуси остаются разработка показаний к проведению BRCA-тестирования, организационных подходов для ранней диагностики новообразований и их первичной профилактике, направленных на минимизацию риска развития карцином у носителей патогенных аллелей BRCA1/2.

Прежде всего, для проведения BRCA1/2-тестирования необходимо определиться с группой пациентов, которой оно будет предложено. В настоящее время целесообразно начинать обследование с онкологических пациентов с последующим генетическим тестированием их клинически здоровых кровных родственников при условии обнаружения патогенной мутации. При наличии у условно здоровой женщины выраженных признаков отягощенного семейного анамнеза по BRCA1/2-ассоциированным карциномам и отсутствию доступа к биологическому материалу заболевших родственников, тестирование также должно быть проведено. Согласно ряду международных рекомендаций, BRCA-тестирование детей носителей мутации оптимально проводить начиная с 20–25 лет, то есть за 10–15 лет до возраста вероятной реализации РЯ (35 лет), что позволяет спланировать и реализовать детородную функцию. Основываясь на данных о семейном анамнезе, возрасте дебюта онкологического заболевания, морфологическом типе опухоли и т.д., созданы специализированные шкалы определения вероятности обнаружения мутаций в генах BRCA1/2. За рубежом часто используются такие алгоритмы как Ontario Family History Assessment Tool, Manchester Scoring System, Referral Screening Tool, Pedigree Assessment Tool, FHS-7 и т.д., которые суммируя и просчитывая вероятность наличия мутации BRCA1/2 на основании клинических признаков, позволяют определиться с необходимостью тестирования. Однако, в большей степени, эти признаки отработаны именно для РМЖ. К основным критериям относят: молодой возраст на момент начала заболевания (до 50 лет), наличие первично-множественного рака (билатеральность и/или мультицентричность), отягощенный семейный анамнез в отношении BRCA-ассоциированных опухолей (учитывая количество случаев в семье), трижды

негативный фенотип РМЖ и т.д. [6]. Больным РЯ практикуется назначение ДНК-тестирования вне зависимости от возраста начала заболевания или семейной истории, так как вероятность обнаружения мутации BRCA1/2 даже у случайно подобранных пациенток с этим диагнозом достигает 15%, а при наличииотягощенного семейного анамнеза – необходимость рутинного проведения BRCA-тестирования обусловлена высокой частотой встречаемости мутаций BRCA 1 (реже BRCA 2) при наследственном РЯ. Как упоминалось ранее, сегодня предложено достаточное количество моделей для расчета риска развития РМЖ и РЯ. Изучив основные, можно сделать вывод, что использование той или иной шкалы оптимально в конкретной клинической ситуации, то есть подбор является персонифицированным и зависит от предположений о наличии РМЖ, РЯ или же комбинации РМЖ+РЯ при существовании факторов риска. Модель Gail, является одной из наиболее широко используемых, так как возможна для применения у женщин не имеющих родственников с РМЖ и/или РЯ и других факторов риска развития этих заболеваний. Расчет риска ведется с учетом биологического возраста, возраста менархе, количества проведенных биопсий молочной железы, возраста на момент рождения первого ребенка, количества родственников первой степени родства, имеющих РМЖ. Еще одним способом является расчет риска по модели Claus, которая учитывает количество кровных родственников первой и второй линии родства с РМЖ, и их возраст на момент постановки диагноза. Модель BRCAPRO (BReast Cancer PROgramme) использует информацию о родственниках как женского, так и мужского пола (что является несомненным преимуществом), о наличии одностороннего или билатерального РМЖ, о случаях РЯ у кровных родственников. Модели Claus и BRCAPRO рекомендованы только для пациентов с отягощенным семейным анамнезом по РМЖ и РЯ. В других случаях они могут быть использованы в комплексе с другими программами, включающими в себя сразу несколько моделей (например, CancerGene). Модель Tyrer-Cuzick широко используется в Европе, так как популяция генетически отличается от постсоветского пространства, поэтому важным отличием является учет других генов, помимо BRCA 1/2, ответственных за развитие РМЖ и РЯ, принимая во внимание и основные факторы, предрасполагающие к развитию заболевания (семейный анамнез, гормональный и репродуктивный статус).

При проведении BRCA-тестирования нецелесообразно полагаться лишь на наличие/отсутствие семейного анамнеза при решении вопроса о необходимости проведения анализа. Так, вероятность клинического проявления дефектов BRCA1/2 несопоставимо ниже у мужчин по сравнению с женщинами, но передача мутаций в данных генах по отцовской линии может происходить без каких-либо фенотипических проявлений. Также, упомянутые выше алгоритмы оценки вероятности обнаружения генетического дефекта отражают сложность и дороговизну процедуры полного тестирования статуса генов BRCA1 и BRCA2, в частности, необходимость секвенирования полной кодирующей последовательности обоих генов, а также выполнения анализа их крупных перестроек [7]. Более того, самой важной предпосылкой для принятия решения о направлении на тестирование является возможность влияния на клиническую ситуацию. При наличии у пациентки явных фенотипических признаков наследственного рака, подтверждение наличия BRCA-мутации может изменить стратегию лечения опухоли. В таком случае полноценное генетическое исследование генов BRCA1/2 представляется крайне важным. И наоборот, если рычаги влияния на клиническую ситуацию вне зависимости от проведения тестирования исчерпаны, а родственников из группы риска нет – то проведение BRCA-тестирования не оправдано. Учитывая указанные ранее особенности популяции, а также данные исследований, проводившихся по этой теме, можно сделать вывод, что 70–90% мутаций в генах BRCA1/2 среди жителей Беларуси (а также России, Польши, Украины) может быть обнаружено простыми ПЦР-тестами. Это позволяет расширить критерии включения населения определенной территории в программы

BRCA-тестирования и снизить затраты на генетическое обследование. При получении отрицательного результата на первом этапе обследования целесообразно провести полный анализ генов BRCA1 и BRCA2 для выявления редких генетических поломок и крупных перестроек.

В настоящее время разработан алгоритм наблюдения за женщинами и мужчинами с высоким наследственным риском и/или «здоровыми» носителями мутации BRCA 1/2, включающий в себя клинический, ультразвуковой, рентгенологический метод обследования, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Рекомендации по проведению скринингового обследования носителей мутаций BRCA1/2

Метод обследования	Кратность	Рекомендуемый возраст начала обследования
Самообследование молочных желез	1 раз в месяц	18 лет
Пальпация молочных желез гинекологом и/или маммологом	1 раз в 6 месяцев	25 лет
Ультразвуковое исследование молочных желез	1 раз в 6 месяцев	25 (до 39 лет)
Маммография	1 раз в год	с 30–35 до 75 лет
Трансвагинальное УЗИ исследование и СА-125	1 раз в 6–12 месяцев	с 30 лет
Магнитно-резонансная томография МЖ	1 раз в 12 месяцев	25–50

Исходя из опубликованных данных, можно сделать вывод, что рекомендации для ранней диагностики РМЖ сформированы полнее, чем для РЯ. Так, начиная с 18-летнего возраста носительницы мутации должны осуществлять ежемесячное самообследование молочных желез. Далее, уточняется возраст самого молодого случая РМЖ в конкретной семье и исходя из этих данных определяется возраст начала клинического обследования. Обычно за точку отсчета принимают 25 лет. Это значит, что с 25 лет раз в 6–12 месяцев женщина должна быть под наблюдением гинеколога и маммолога. В молодом возрасте (до 30–35 лет) рекомендовано ежегодное проведение УЗИ/МРТ МЖ, а далее – маммографии/МРТ молочных желез.

Обследование с целью ранней диагностики РЯ рекомендовано начинать с 30–35 лет или на 5–10 лет раньше возраста, в котором РЯ был диагностирован у самой молодой родственницы. Оно включает прежде всего гинекологический осмотр, трансвагинальное УЗИ с доплеровским картированием, определение уровня онкомаркера СА-125 [8]. Однако, согласно последним популяционным исследованиям, понятие «скрининг РЯ» не может быть использовано в контексте такого обследования при наличии BRCA-мутаций, т.к. имеет невысокую эффективность и не приводит к снижению смертности при данной патологии. Это связано с тем, что BRCA-ассоциированные опухоли демонстрируют высокую скорость пролиферации, короткое время удвоения, поэтому даже частое применение диагностических обследований (1 раз в 6 месяцев) не исключает выявление у женщины распространенной формы рака. Повышение уровня СА-125 при раке яичников связано с объемом опухоли, поэтому регулярное определение этого онкомаркера позволяет диагностировать рак яичников в I стадии только у каждой второй пациентки. Известно, что наследственный рак молочной железы обладает особым гистологическим строением, которое мало отличается по уровню рентгенологической контрастности от нормальных тканей, что ограничивает возможности маммографии, инструментальное обследование молочных желез рекомендуется дополнять МРТ.

Важно, что ни один метод ранней диагностики РМЖ и РЯ не гарантирует 100% чувствительности, особенно это касается РЯ. Поэтому профессиональные медицинские сообщества (ESMO, ASCO, NCCN) заявляют о важности профилактических риск-редуцирующих операций для носителей BRCA-мутаций. В настоящее время доказано, что лишь профилактические операции статистически значимо снижают риски развития карцином при данном генетическом статусе. Для предупреждения развития РМЖ оптимальным периодом для проведения профилактической билатеральной мастэктомии является 35–40 лет, но необходимо учитывать возраст самого молодого случая РМЖ в семье [9]. Женщинам, имеющим в анамнезе РМЖ, рекомендовано выполнение контралатеральной профилактической мастэктомии. Это обусловлено риском развития равным 30% в последующие 10 лет и в среднем пятилетним временным интервалом с обнаружением еще одного РМЖ. Эффективность данной операции подтверждена снижением риска смерти от РМЖ на 50%. Профилактическая сальпингоовариэктомия используется для удаления органа, в котором высока вероятность развития карциномы, но помимо этого снижает риски возникновения РМЖ. Это можно объяснить снижением концентрации половых стероидов. В ходе проспективных наблюдений установлено, что если сальпингоовариэктомия выполнена в возрасте до 40 лет, то риск РМЖ у носительниц мутации BRCA1 снижается на 56%, а у носительниц мутации BRCA2 – на 46%, причем протективный эффект сохраняется на протяжении 15 лет после такой операции. Для профилактических сальпингоовариэктомий также действует правило с учетом самого раннего случая возникновения злокачественной опухоли яичников в семье. Во время профилактической билатеральной сальпингоовариэктомии рекомендовано проводить смывы с брюшины в связи с риском персистенции occultного рака. Краткосрочная заместительная менопаузальная гормонотерапия после хирургических вмешательств не приводит к повышению риска развития РМЖ у носительниц мутаций в гене BRCA1/2. Билатеральная профилактическая сальпингоовариэктомия снижает на 90% и более риск смерти от РЯ и на 37–56% – от карцином молочной железы [10].

Заключение. Мутации в генах BRCA1/2 являются значимым фактором риска развития РМЖ и РЯ. Не вызывает сомнений, что вероятность развития рака репродуктивной системы у женщин с наследственной предрасположенностью на протяжении жизни чрезвычайно высока. Наследственные опухоли яичников и/или молочной железы имеют особенности гистологического строения, клинического течения, ответа на лекарственную терапию и прогноза. Учитывая достаточно высокую частоту встречаемости наследственных вариантов этих заболеваний среди населения нашей страны, необходима эффективная организационная модель, которая обеспечит адекватную маршрутизацию и унифицирует систему направления пациенток с раком и их кровных родственников на обследование, начиная с уровня женской консультации. Как женщинам, так и докторам необходимо понимать, что адекватная и своевременная профилактика, регулярные обследования, направленные на раннюю диагностику рака у носительниц мутации в гене BRCA1/2, повышают шансы на долгую и счастливую жизнь.

Литература

1. Antoniou, A. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies / A. Antoniou [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72, iss. 5. – P. 1117–1130.
2. Cass, I. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma / I. Cass [et al.] // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97, iss. 9. – P. 2187–2195.
3. Kuschel, B. Prevention and therapy for BRCA1/2 mutation carriers and women at high risk for breast and ovarian cancer / B. Kuschel [et al.] // *Eur. J. Cancer. Prev.* – 2000. – Vol. 9, № 3. – P. 139–150.
4. Boyd, J. Molecular genetics of Hereditary Ovarian Cancer / J. Boyd // *Ovarian cancer* / ed.: S. C. Rubin, G. P. Sutton. – Philadelphia, 2001. – Vol. 2. – P. 3–17.
5. Lux, M. P. Hereditary breast and ovarian cancer: review and future perspectives / M. P. Lux, P. A. Fasching, M. W. Beckmann // *J. Mol. Med.* – 2006. – Vol. 84, № 1. – P. 16–28.

6. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Recommendations [Electronic resource] / European Society for Medical Oncology. – 2015. – Mode of access: <https://www.esmo.org/guidelines>. – Date of access: 10.08.2021.

7. Имянитов, Е. Н. Носительство мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у здоровых женщин и мужчин: ДНК-тестирование, диагностические мероприятия и профилактика рака / Е. Н. Имянитов [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 190–198.

8. Daly, M. B. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1.2015. NCCN guidelines for detection, prevention, risk reduction / M. B. Daly [et al.]. – National Comprehensive Cancer Network, 2015. – 82 p.

9. Domchek, S. M. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study / S. M. Domchek [et al.] // Lancet Oncol. – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 223–229.

10. Domchek, S. M. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality / S. M. Domchek [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304, № 9. – P. 967–975.

HEREDITARY CANCER: HOW TO OVERCOME FEAR AND TAKE ACTION?

Vasilkevich M. I., Savanevich A. L.

Grodno State Medical University; Grodno, Belarus

Advances in molecular oncology and genetic has been proved a role for BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation in increased cancer risk both in women and in men. The question of the criteria for inclusion in genetic testing, the algorithm for the diagnosis and prevention of BRCA-associated cancer remains controversial. This article summarizes clinical recommendation of the leading international oncological societies in order to adapt to the health care system of the Republic of Belarus.

Keywords: hereditary mutations, BRCA1/2-associated cancer, prevention.

Поступила 15.10.2021

УДК 618.14-002-02:618.79-02-092-08

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЭТИОЛОГИЮ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

Верес И.А., Пересада О.А., Зновец Т.В., Сокол В.П.

*Белорусская медицинская академия последипломного образования,
УЗ «3 ГКБ имени Е.В.Клумова»,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Воспалительные заболевания в настоящее время являются одним из распространенных заболеваний женской половой сферы, наиболее часто встречаются у женщин с бесплодием и в послеродовом периоде. В современном акушерстве послеродовой эндометрит занимает лидирующее место среди послеродовых осложнений, что обусловлено увеличением числа антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, ростом экстрагенитальных и генитальных заболеваний родильниц. Несмотря на большое количество разработанных методов лечения послеродового эндометрита, частота его не имеет тенденции к снижению. В решении этих вопросов особое значение придается изучению возникновения данной патологии с позиции выявления факторов риска развития заболевания. В работе представлены современные

данные об этиологии послеродового эндометрита. В статье систематизирована информация по факторам риска развития заболевания. Представлены современные сведения о роли микроорганизмов в развитии воспалительного процесса в послеродовой матке.

Ключевые слова: этиология, инфекция, факторы риска, послеродовой эндометрит

Воспалительные заболевания послеродового периода представляют важную медицинскую и социальную проблему и во многом определяют уровень материнской заболеваемости и смертности (Стрижаков А.Н. с соавт., 2010; Радзинский В.Е., Серов В.Н., 2011; Костин И.Н., 2012). Актуальность проблемы послеродового эндометрита (ПЭ) в современном акушерстве определена рядом факторов, расширяющих возможности возникновения заболевания: увеличением числа экстренных операций кесарева сечения, гормональной и хирургической коррекцией невынашивания беременности, увеличение числа пациенток с различными формами бесплодия, в том числе с хронической вирусно-бактериальной урогенитальной инфекцией [1–5]. Значимость проблемы обусловлена развитием возможных осложнений ПЭ: перитонита (0,3–1,5%), сепсиса (3–0%), тазовых абсцессов (1–2%), кровотечений (2–2,5%) [2, 3].

В настоящее время имеют место тяжелые последствия ПЭ не только в ранний период после родов, но и в отдаленный период наблюдения (Стрижаков А.Н. с соавт., 2010; Краснопольский В.И. с соавт., 2013; Barton G. R., 2012). Зачастую, у женщин, перенесших это осложнение родов, формируется хронический эндометрит, вторичное бесплодие, нарушение менструальной функции.

В настоящее время установлено, что возбудителями ПЭ могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы. Существенная роль в этиологии ПЭ принадлежит условно-патогенной микрофлоре, при этом в 80% случаев – ассоциациям аэробных и анаэробных микроорганизмов, входящих в состав микрофлоры женских половых путей [4–7]. От количественных и качественных характеристик возбудителей зависит выраженность клинической симптоматики ПЭ [8, 9]. При легких формах заболевания ассоциации микроорганизмов выявляются примерно у 30,0 % пациенток, при тяжелых – у более чем 60,0% родильниц, причем наиболее типичными микробными комбинациями являются сочетания кокковой флоры с представителями кишечной анаэробной и факультативно-анаэробной микрофлорой (кишечная палочка, клебсиелла) [10, 11].

В настоящее время достаточно подробно изучены вопросы особенностей возбудителей послеродового инфекционного процесса [7–12].

М.Е. Шляпников, 2015 изучал микробиологический спектр возбудителей послеродового эндомиетрита. Автор диагностированы возбудители заболевания в современных условиях: *Staphylococcus* (32%), *Escherichia coli* (35,1%), *Enterococcus* (16,2%), *Klebsiella* (5,4%).

Известно, что микробные ассоциации обладают более выраженными патогенными свойствами в сравнении с монокультурой за счет синергизма микробного воздействия на макроорганизм. Показано, что патогенность анаэробов повышается в присутствии факультативно-аэробных микроорганизмов, в частности кишечной палочки. В ряде исследований установлено, что энтерококки ведут к развитию хориоамнионита, инфекций мочевыводящих путей и других послеоперационных осложнений, одной из причин чего является их природная устойчивость к цефалоспорином, широко применяемых для лечения акушерской патологии.

Активно обсуждается значение *Klebsiella pneumoniae* в развитии послеродовых заболеваний, так как ее достаточно часто обнаруживают при послеоперационном воспалительном процессе в эндометрии. Среди грамотрицательных возбудителей эндометрита наиболее часто встречаются *Escherichia coli* и *Proteus spp.*, вызывающие

инфекции мочевыводящих путей у беременных и родильниц, послеродовый сепсис и послеоперационный перитонит. Более 50% серотипов *Escherichia coli* и *Proteus spp.* устойчивы к препаратам пенициллинового ряда, которые широко используются при лечении патологии беременности, что и обуславливает большое этиологическое значение данных видов микроорганизмов. Анаэробные бактерии рода *Proteus*, представляющие собой факультативные кишечные грамотрицательные палочки, входят в семейство энтеробактерий и вызывают заболевания мочевыводящих путей и почек, являются причиной раневых инфекций и других послеродовых гнойно-септических осложнений. Особую актуальность представляет проблема своевременной диагностики и рациональной патогенетически обоснованной терапии ПЭ, направленной на предотвращение генерализации инфекционно-воспалительного процесса и развития осложнений.

Ряд авторов придает важное значение бактериологическому исследованию аспиратов из полости матки для прогнозирования и диагностики инфекционно-воспалительных процессов в послеродовом периоде [13]. По данным В. И. Кулакова с соавт., 2004 у рожениц с эндометритом после кесарева сечения в аспирате из полости матки в 82,7% наблюдений были выделены неспорообразующие анаэробы и их ассоциации с аэробными микроорганизмами. [3].

В настоящее время в клинической практике при лечении смешанных инфекций на первый план выдвигается значение анаэробов, так как назначение препаратов без антибактериальной анаэробной активности напрямую связано с неэффективностью проводимой терапии.

За последние 20 лет в генезе послеродовой инфекции возросла роль стрептококков группы *B*, что связано с их устойчивостью к аминогликозидам, широко используемых в акушерских стационарах [6]. Эти патогенные микроорганизмы выделяются при самых различных заболеваниях: пиелонефрите, абсцессе, перитоните, родовом сепсисе и сепсисе у новорожденных. Встречается ряд публикаций о роли этого вида стрептококка в патологии беременности и при гнойно-воспалительных заболеваниях родильниц и новорожденных.

Штаммы *Staphylococcus* также вызывают появление гнойных воспалительных процессов, а патогенные штаммы золотистого стафилококка, продуцирующие эндотоксин, приводят к синдрому токсического шока и инфекции у новорожденных. Они устойчивы к ампициллину, так как образуют бета-лактамазы, которые разрушают эти антибиотики.

Значение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) широко освещено в литературе [8, 9, 12]. Возбудители ИППП оказывают влияние на ткань эндометрия, при этом характер изменений зависит от длительности инфекционного процесса, поскольку количество осложнений у женщин с микоплазмозом и (или) хламидиозом существенно выше, чем при их отсутствии.

Так, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* относятся к группе резидентной микрофлоры урогенитального тракта и вызывают инфекционно-воспалительные процессы только в ассоциациях с другими условно-патогенными микроорганизмами [8].

В исследовании Н.В. Стрижовой и соавт., 2005 обследовано 59 женщин с ПЭ, у которых из полости матки были получены культуры микроорганизмов: у 78% пациенток была выявлена комбинированная инфекция, у 23% – специфическая инфекция.

Несомненно, характер ассоциаций и количество возбудителей оказывают влияние на течение послеродового периода. В настоящее время накопилась обширная информация об этиологической роли *Mycoplasma genitalium* в развитии ВЗОМТ у женщин.

Белорусскими учеными у 121 женщины с помощью ПЦР определили высокую степень обсемененности урогенитального тракта *Chlamydia trachomatis* (70,2%), *Mycoplasma hominis* (9%), *Trichomonas vaginalis* (85,1%), ВПГ (21,5%), которые играют важную роль в развитии воспалительного процесса гениталий [12].

В работе Я.Э.Коган, 2008 диагностирована высокая частота инфицирования полости матки специфической и неспецифической условно-патогенной микрофлорой при ПЭ. Специфическая микрофлора в эндометрии была обнаружена у 69,5%, грибы рода *Candida* – у 66% родильниц [11].

Chlamydia trachomatis вызывает восходящую и диссеминированную инфекцию – эндометрит, сальпингит, оофорит. В результате патогенного воздействия хламидий чаще всего развиваются морфофункциональные изменения в тканях (фиброз, склероз, спаечные процессы в полости малого таза), в связи с чем возникают трудности в терапии заболевания. Возбудитель хламидиоза может персистировать в организме в ассоциации с влагилищной трихомонадой, гонококками и другими микроорганизмами [9].

При изучении эпидемиологической и патогенетической роли *Chlamydia trachomatis* в акушерстве и гинекологии О.В. Макаров с соавт., 2007, выразили мнение о ее значимой роли в возникновении хронического эндометрита, ассоциированного с невынашиванием беременности, синдроме хронической тазовой боли.

По мнению ряда исследователей, к факторам риска возникновения ПЭ относят вирусную инфекцию [12, 14]. В исследовании Н.М. Касабулатова, 2006 изучена роль сопутствующей вирусной инфекции в развитии ПЭ и рекомендовано включение в комплексную терапию родильниц противовирусного препарата ацикловира [14].

Как правило, выделение авторами факторов риска в основном построены по формальному принципу: факторы, связанные с состоянием матери до беременности, во время беременности, и факторы, связанные с родами. Главная задача заключается не только в выделении факторов, но и оценке роли каждого из них в формировании ПЭ. Классификация факторов риска, представленные А.Ф.Купертом, достаточно просты и состоят всего из трех групп факторов: анамнеза, течения настоящей беременности, течения родов. Главное достоинство системы не только в том, что автор дал балльное значение каждому фактору, но и оценил их кумулятивное влияние на течение послеродового периода.

Необходимо отметить, что при развитии тяжелых форм эндометрита речь идет не просто о локальном гнойном очаге, а следует учитывать все звенья патогенеза заболевания. Группы риска ПЭ определены достаточно точно, но роль и значимость каждого остается предметом дискуссии [17, 18].

Среди материнских факторов наиболее значимыми являются отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и осложненное течение беременности [15]. Роль железодефицитной анемии в развитии послеродовых инфекционных процессов неоспорима. С одной стороны, анемия приводит к дефициту гликогена во влагилищном эпителии, следствием чего являются влагилищные дисбиозы – бактериальный вагиноз и кольпит. При этом снижается иммунореактивность, что способствует формированию ПЭ. С другой стороны, анемия является следствием недостаточности белка и железа и приводит к возникновению вторичной слабости родовой деятельности. Нарушается также свертывающая способность крови, что способствует не только маточным послеродовым кровотечениям, но и развитию воспалительного процесса в эндометрии. Гестоз средней и тяжелой степени, возникающий иногда как следствие артериальной гипертензии матери, оказывает неблагоприятное воздействие на сосуды и эндометрий. ПЭ наблюдается также при многоводии и его возникновение обусловлено не только инфекцией, но и перерастяжением матки, которое приводит к более длительным инволютивным процессам.

ПЭ развивается у родильниц с перенесенными воспалительными заболеваниями гениталий и наличием патогенной микрофлоры во время беременности. Высокая

частота заболевания обусловлена в том числе и значительной частотой инфицирования беременных. Инфекция нижнего отдела генитального тракта восходящим путем приводит к развитию хориоамнионита. Степень обсемененности и характер микрофлоры зависят от длительности безводного промежутка. По мере увеличения его длительности риск внутриутробного инфицирования возрастает, в процесс вовлекаются плодные оболочки и эндометрий. Публикации подчеркивают роль хориоамнионита в возникновении ПЭ. Уточняется роль воспалительных заболеваний мочевыводящих путей (гестационный пиелонефрит) в развитии послеродовых осложнений.

В современных условиях возрастает роль хронического эндометрита, при котором в эндометрии выделяют микроорганизмы, которые могут являться потенциальными возбудителями не только внутриутробной, но и послеродовой инфекции. Хроническая длительно персистирующая инфекция приводит к развитию рубцово-спаечных процессов в генитальном тракте.

Однозначно мнение о неблагоприятном влиянии абортов на течение послеродового периода, ведущим к дистрофическим и склеротическим изменениям эндо- и миометрия.

На сегодняшний день, вследствие роста частоты хирургических вмешательств и применение вспомогательных репродуктивных технологий, увеличивается число факторов риска, приводящих к повреждению рецепторного аппарата шейки матки и миометрия (рубцы на матке и шейке в связи с перенесенными ранее оперативными вмешательствами или инструментальным прерыванием беременности). В свою очередь эти нарушения влияют на сократительную функцию миометрия, способствуют нарушению инволюции матки в послеродовом периоде.

К факторам риска возникновения ПЭ относится коррекция истмико-цервикальной недостаточности виде разгрузочного акушерского пессария, способствующая поддержанию воспалительного процесса.

Имеются данные, подтверждающие предположения о том, что нормальное функционирование послеродовой матки детерминировано влиянием факторов, связанных с родоразрешением [16]. А.Ф.Куперт предположил, что первостепенное прогностическое значение имеют длительный безводный период (более 12 часов) и частые влагалищные исследования в родах (свыше трех) [17].

Прогнозирование вероятности возникновения ПЭ, предложенное Л.Ф.Можейко и соавт., 2008, проводится по сумме диагностических коэффициентов факторов риска до беременности, во время беременности и в родах, выявленных у каждой конкретной женщины [18].

Сегодня в ряде исследований отмечается связь между гнойно-воспалительными осложнениями и субинволюцией матки (Н.А.Морозова, Н.В.Устюжанина), однако до сих пор остается не установленной роль субинволюции матки в развитии ПЭ. В ряде публикаций подтверждена связь послеродовых воспалительных заболеваний с замедлением инволютивных процессов матки и снижением сократительной способности миометрия [13].

Несомненно, что адекватная инволюция матки препятствует формированию воспалительных процессов. Предпосылками для тяжелых форм заболевания являются нарушения сократительной функции матки в родах.

В родах возникают дополнительные факторы, способствующие развитию ПЭ. Травмы родовых путей служат входными воротами для микроорганизмов и способствуют возникновению послеродовых осложнений. Затяжные роды и длительный безводный период сопряжены. При длительных родах увеличивается безводный промежуток, что способствует инфицированию матки.

Некоторые авторы выделяют кесарево сечение как фактор риска развития ПЭ [2, 3]. Это связано преимущественно с тем, что оно нередко производится при излившихся околоплодных водах и/или имеющемся открытии шейки матки, а это, в

свою очередь, является входными воротами для распространения инфекции и развитию эндометрита в послеродовом периоде.

А.А. Оразмурадов высказывается о роли гипотонии матки в родах в развитии патологической кровопотери и фактора риска развития ПЭ.

По данным Е.М.Гусевой у 2–4% родильниц развитие послеродового эндометрита было сопряжено с гипотонией матки в родах.

В.Е. Радзинский отмечает, что несмотря на непредсказуемость акушерских кровотечений, неоправданны акушерская агрессия в родах и нерациональное применение лекарственных средств для стимуляции сократительной функции матки, которые способствуют развитию инертности миометрия к лекарственным препаратам в послеродовом периоде и развитию эндометрита.

Jane B. Ford на примере результатов анализа 818 беременностей и исхода родов, произошедших в период за 2003–2011 гг. в Австралии в Новом Южном Уэльсе отметили увеличение частоты маточных гипотонических кровотечений и отсутствие тенденции к снижению гнойно-воспалительных послеродовых заболеваний.

Согласно исследованиям, проведенным Jose P. Guida (2018) в Бразилии ведущими в патогенезе развития послеродовых воспалительных заболеваний являются гипотония и атония матки.

Приведенные исследования по изучению этиологии и факторов риска развития послеродового эндометрита отчетливо подтверждают их многогранность. Связь между течением беременности, родов и рисками развития заболевания очевидна. На практике наиболее важным является своевременное выявление факторов риска и проведение патогенетически направленных профилактических мероприятий.

Литература

1. Коробков, Н.А. Руководство по пуэрперии / Коробков Н.А. // Спб.: СпецЛит., 2015. – 615 с.
2. Краснополяский, В. И., Логутова, Л. С., Буянова, С. Н., Чечнева, М. А., Ахвледиани, К. Н. Результаты оперативной активности в современном акушерстве. / В. И. Краснополяский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова, М. А. Чечнева, К. Н. Ахвледиани // Журн. акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 14, №2. – С. 53–57.
3. Кулаков, В. И. Кесарево сечение / В. И. Кулаков, Е. А. Чернуха, Л. М. Комиссарова. – Москва: Триада-Х, 2004. – 320 с.
4. Макаров, О. В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В.Макарова, В.В.Алешкина, Т.Н.Савченко – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 462 с.
5. Колесаева Ж. Ю. Роль условно-патогенной микрофлоры влагалища в этиологии послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний / Ж. Ю. Колесаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Том LX, выпуск 6. – С. 96–100.
6. Гуртовой, Б. Л., Кулаков, В. И., Воропаева, С. Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии – М.: Триада-Х, 2004. – 176 с.
7. Анкирская, А. С. Инфекции влагалища: диагностика. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища / А. С. Анкирская, В. В. Муравьева // Consilium medicum. – 2005. – Т.17.№3. – С. 206–210.
8. Батыршина, С. В. Урогенитальный хламидиоз: проблемы, возможности и перспективы диагностики, терапии и профилактики / С. В. Батыршина // Практическая медицина. – 2010. – №2(41) – С. 73–80.
9. Гришкевич, А.Н. Особенности течения беременности и родов у женщин, инфицированных *T.vaginalis*, и их взаимосвязь с морфологическими изменениями последов / А. Н. Гришкевич, О. К. Кулага, С. К. Клецкий // Медицинские новости. – 2008. – №10. – С.72–76.
10. Ивашова, О. Н. Антимикробные пептиды в патогенезе послеродового эндометрита: Автореф. дис...к.м.н. мед. наук. – Белгород, 2017. – 22 с.
11. Коган, Я. Э. Характер инфицирования эндометрия в раннем послеродовом периоде у женщин и его роль в развитии осложнений у новорожденных детей / Я. Э. Коган, Л. И. Мальцева // Материалы II регионального науч. форума «Мать и дитя». – Сочи, 2008. – С. 41–42.
12. Кулага, О. К. Клиническая диагностика воспалительных процессов гениталий и методы лабораторной верификации патогенных возбудителей / О. К. Кулага, С. А. Костюк, Н. Н. Полещук // Медицинские новости. 2008; 5: 96–98.

13. Вартамян, С. М. Изучение лейкоцитарного индекса интоксикации по Кальф-Калифу и рН метрии метроаспирата и их значение в ранней диагностике послеродового эндометрита / С. М. Вартамян // Материалы первого регион. Научного форума «Мать и дитя». – Казань, 2007. – С. 25–26.
14. Касабулатов, Н.М. Послеродовой эндометрит: патогенез, особенности клеточного и гуморального иммунитета, диагностика и лечение: Автореф. дис....доктора. мед. Наук / Н. М. Касабулатов; Москва, 2006. – 45 с.
15. Ahnfeldt-Mollerup, P. Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding. / P. Ahnfeldt-Mollerup // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2012. – Vol. 91, № 12. – P. 1440–1444.
16. Cierny, J.T. Material inflammatory markers and term labor performans / J. T. Cierny, E. R. Unal, P. Flood // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – №5. – P.417.
17. Куперт М.А. Эндометрит после родов: группы риска, особенности клиники и диагностики / М. А. Куперт, П. В. Солодун, А. Ф. Куперт // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – №2. – С. 42–46.
18. Можейко Л.Ф. Прогнозирование и профилактика послеродового эндометрита: инструкция по применению / Л. Ф. Можейко, М. С. Вербицкая, В. С. Вербицкий; УО «Белорусский государственный медицинский университет». – Минск, 2008. – С.97–109.

MODERN VIEWS ON THE ETIOLOGY OF POSTNATAL ENDOMETRITIS

Veres I. , Peresada O., Znovec T, Socol V.

*Belarussian medical academy of postgraduate education,
3 City Clinical Hospital
Minsk, Belarus*

Inflammatory diseases are currently one of the most common diseases of the female genital area, most often found in women with infertility and in the postpartum period. In modern obstetrics, postpartum endometritis occupies a leading place among postpartum complications, which is due to an increase in the number of antibiotic-resistant strains of microorganisms, an increase in extragenital and genital diseases of women in childbirth. Despite the large number of developed methods for treating postpartum endometritis, its frequency does not tend to decrease. In addressing these issues, particular importance is attached to the study of the occurrence of this pathology from the standpoint of identifying risk factors for the development of the disease. The paper presents modern data on the etiology of postpartum endometritis. The article systematizes information on risk factors for the development of the disease. The article presents modern information on the role of microorganisms in the development of the inflammatory process in the postpartum uterus.

Keywords: etiology, infection, risk factors, postpartum endometritis

Поступила 15.10.2021

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИОТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ АБОРТА

Воскресенский С.Л.¹, Грудницкая Е.Н.¹, Волотовская А.В.¹, Шорох И.Г.¹,
Волковец Э.Н.^{1,2}, Мосько П.Л.^{1,2}

¹ Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

² Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
Минск, Беларусь

Резюме. В ретроспективном исследовании оценивали влияние комбинированного физиолечения на инволюцию матки и частоту возникновения осложнений после аборта, выполненного в сроке гестации 6–7 недель на основании медицинской документации 246 женщин. Динамику размеров матки оценивали по данным УЗИ, выполненного в день поступления, на 3-и и 8-е сутки после аборта. Было установлено, что инволюция матки проходила быстрее у женщин, прошедших курс комбинированного физиолечения ($p < 0,03$). В течение 6 месяцев после аборта у них в 2 раза реже диагностированы такие отдаленные осложнения, как доброкачественные новообразования в яичниках ($p < 0,02$) и нарушения менструальной функции ($p < 0,04$). Физиотерапия доступный и эффективный способ реабилитации и уменьшения частоты осложнений после аборта.

Ключевые слова: аборт, постабортные осложнения, реабилитация, физиотерапия.

Введение. Досрочное прекращение беременности сопровождается гормональным стрессом, психологической и физической травмой. У молодых нерожавших женщин частота осложнений после аборта колеблется от 18 до 45% [1]. Постабортные осложнения впоследствии могут стать причиной ухудшения репродуктивного, соматического и психического здоровья, привести к осложненному течению последующей беременности. По заключению ВОЗ, сохранение репродуктивного здоровья после прерывания беременности обеспечивается доступностью медицинской помощи, своевременной реабилитацией, профилактикой и лечением возникших в результате осложнений [2].

Ранние осложнения аборта могут происходить при его выполнении – кровотечения, разрыв шейки матки и перфорация матки. В течение первого месяца после аборта возможны отсроченные последствия – гематометра, остатки плодного яйца, прогрессирование беременности, острые воспалительные заболевания матки и придатков или обострение хронического воспалительного процесса, нарушения менструального цикла. Спустя месяц после аборта проявляются отдаленные осложнения – рубцовые изменения шейки матки, хронический эндометрит, синехии, нарушения проходимости маточных труб, дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, психогенные расстройства [1].

Для предотвращения осложнений и реабилитации после аборта при отсутствии противопоказаний ВОЗ рекомендует прием гормональных препаратов [3]. Использование этих средств после прерывания беременности позволяет, в первую очередь, обеспечить надежную контрацепцию. Кроме того, при применении комбинированных гормональных препаратов сразу после аборта снижается объем кровопотери до 35%, нормализуется функция гипоталамо-гипофизарной системы и синхронизируется синтез фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, что способствует профилактике как отсроченных, так и отдаленных осложнений после

аборта [4]. В тоже время ВОЗ констатирует, что существуют определенные сложности в получении должного профессионального консультирования по планированию семьи. В результате чего, женщины имеют низкую приверженность к применению комбинированных гормональных средств [3].

Для предупреждения осложнений после аборта и реабилитации многие авторы предлагают использовать физиотерапевтическое воздействие [5, 6]. Преимуществами физиолечения являются доступность, хорошая переносимость, безболезненность, безопасность. Воздействие физических факторов реализуется через рецепторные поля, функционально активные зоны, центры нервной, эндокринной и иммунной регуляции [6]. В большинстве исследований описаны методики воздействия одного или двух физических факторов в постабортном периоде. Эффективность комбинированного применения трех видов физиотерапевтического воздействия (низкочастотного магнитного поля, магнитолазерного излучения и электрического тока) на инволюцию матки после аборта не изучалась.

Цель исследования. Оценить влияние комбинированного физиолечения на инволюцию матки и частоту встречаемости осложнений после аборта.

Материал и методы. Объектом исследования послужили медицинские карты стационарного больного (форма №003/у-07) женщин, госпитализированных в учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» (далее УЗ «КРДМО») в период с 01.01.2018г по 31.12.2018г в связи с абортom, и их медицинские карты амбулаторного больного (форма №025/у-07) по которым оценивали обращаемость в женскую консультацию УЗ «КРДМО» в течение 6 месяцев в связи с осложнениями после аборта.

Для анализа эффективности методов физиотерапии была отобрана медицинская документация наиболее многочисленной категории женщин (n=246), у которых произошел самопроизвольный или индуцированный аборт в сроке гестации 6–7 недель беременности. В результате исследования были сформированы две группы. В первую группу вошли медицинские карты женщин, прошедших курс физиотерапии после прерывания беременности (n=148), во вторую – не прошедшие (n=98). В обеих группах анализировали результаты инволюции матки по данным ультразвукового исследования, причины и частоту обращений в женскую консультацию после аборта в течение 6 месяцев.

Женщинам из первой группы курс физиолечения начинался через 3–4 часа после аборта. Комплекс физиотерапевтических воздействий включал низкочастотную магнитотерапию, магнитолазерную терапию и флюктуоризацию. Процедуры проводились 1 раз в день с интервалом 15 минут, ежедневно в течение 8 дней.

Низкочастотную магнитотерапию проводили на аппарате «Ортоспок». Положение женщины – лежа на спине. Локализация воздействия – прямоугольный индуктор располагали контактно на переднюю брюшную стенку в область проекции матки и придатков. Частота следования импульсов 10 Гц, мощность импульса 60 Гаусс. Продолжительность первого воздействия 15 мин, последующих – 20 мин. Кратность процедур – 1 раз в день, ежедневно. Курс 8 процедур.

Магнитолазерную терапию проводили, используя аппарат «Рикта 04/Т4» (инфракрасное импульсное лазерное излучение). Положение женщины – лежа на спине. Локализация воздействия – излучатель располагали контактно на передней брюшной стенке последовательно в надлобковой, правой и левой паховых областях. Частота следования импульсов 50 Гц, мощность импульса 5Вт. Продолжительность процедуры – 6 мин – по 2 мин на каждую зону. Кратность процедур – 1 раз в день, ежедневно. Курс 8 процедур.

Флюктуоризацию проводили на аппарате «Радиус 01». Положение женщины – лежа на спине. Локализация воздействия: один электрод с прокладкой размерами 11x16 см, смоченной водой, располагали в надлобковой области, второй электрод с такой же

прокладкой – в пояснично-крестцовой области. Ток переменный (I форма), сила тока – до появления слабовыраженного безболезненного ощущения подергивания под электродами. Продолжительность процедуры 20 мин. Кратность процедур – 1 раз в день, ежедневно. Курс 8 процедур.

УЗИ выполняли на ультразвуковом сканере «Voluson E8 Expert» компании «General Electric Healthcare» Австрия, оснащенный мультимодальным (3,7–9,3 МГц) микроконвексным вагинальным датчиком RIC5–9-D (глубина сканирования 16см, сканирующая поверхность 22,4x22,6мм): при поступлении в стационар, на 3-и и 8-е сутки после аборта. Положение женщины – лежа на спине, ноги согнуты в коленных и тазобедренных суставах, разведены. На экране получали изображение матки и шейки в сагиттальной плоскости (метка трансдюсера ориентирована вверх, а метка направления сканирования на экране – сверху и слева). При такой установке матка располагается в левой части экрана, а шейка – в правой. Длину матки (продольный размер, мм) измеряли от наиболее удаленной точки дна тела матки до проекции внутреннего зева, расположенного в области угла между телом и шейкой. Толщину матки (переднезадний размер, мм) измеряли в средней части тела между наиболее удаленными точками задней и передней стенок.

Статистическая обработка предусматривала установление достоверных различий между группами обследуемых по всем изучаемым признакам и стандартным критериям. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Все данные имели нормальное распределение и представлены средним арифметическим и стандартным отклонением ($X \pm Sx$). Статистическое обеспечение работы выполнено с использованием U-критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney) так как группы независимы.

Результаты и обсуждение. При анализе медицинской документации установлено, что 246 женщин получили медицинскую помощь в условиях стационара УЗ «КРДМО» в течение 2018 года в связи с прерыванием беременности в сроке 6–7 недель гестации. С целью сохранения соматического и репродуктивного здоровья у этих женщин при поступлении в стационар было проведено консультирование о послеабортной реабилитации и последующей контрацепции. По рекомендации ВОЗ комбинированные гормональные контрацептивы отвечают всем требованиям, предъявляемым к методам предохранения от беременности после аборта, способствуют нормализации функции гипоталамо-гипофизарной системы и синхронизации синтеза ЛГ и ФСГ, что приводит к снижению риска образования доброкачественных опухолей и функциональных кист яичников, развитию доброкачественных заболеваний молочных желез [3]. Немедленное введение комбинированных оральных контрацептивов после аборта может сократить время и количество вагинальных кровотечений, сократить период восстановления менструального цикла, увеличить толщину эндометрия через 2–3 недели после аборта и снизить риск осложнений и нежелательной беременности [3].

Всем женщинам после аборта была предложена реабилитация гормональными препаратами, физиотерапией. В результате 148 (60±4,1%) женщин приняли решение о проведении реабилитации физиотерапевтическим методом, а 98 (40±4,9%) отказались от обоих методов реабилитации. В первой группе 16 женщин (11±8,1%), во второй 13 женщин (13±9,8%) намеревались начать комбинированные гормональные контрацептивы со дня проведения аборта ($p > 0,05$), а 14 (10±8,1%) и 11 (11±9,9%) планировали начать прием комбинированных гормональных контрацептивов с 5-го дня от момента прерывания беременности ($p > 0,05$). В результате данным способом реабилитации не воспользовалась ни одна пациентка, что свидетельствует о низкой приверженности женщин к применению реабилитации при помощи комбинированных гормональных контрацептивов после аборта.

Таким образом, у нас сформировались две группы женщин: первая группа – женщины, прошедшие курс физиотерапии с целью реабилитации после аборта, вторая

группа – женщины, не воспользовавшиеся ни каким способом реабилитации после аборта.

Средний возраст женщин из первой группы составил $28,5 \pm 3,3$ года, в нее вошли женщины от 18 до 34 лет, Вторую группу сформировали женщины от 22 до 36 лет, их средний возраст составил $31,6 \pm 4,3$ года. Женщины обеих групп относились к раннему репродуктивному возрасту и статистически по возрастному критерию не различались ($p > 0,05$).

При анализе данных о перенесенных гинекологических заболеваниях установлено, что в первой группе воспалительные заболевания органов малого таза были у 15 женщин, что составило $10 \pm 8,1\%$, а во второй – у 12 ($12 \pm 9,8\%$). Воспалительные заболевания шейки матки выявлены у 19 ($13 \pm 7,9\%$) и 14 ($14 \pm 9,7\%$) женщин соответственно. Нарушения менструального цикла были у 24 ($16 \pm 7,7\%$) женщин из первой группы и у 13 ($13 \pm 9,8\%$) из второй. Операции на репродуктивных органах перенесли 18 ($12 \pm 7,9\%$) женщин из первой группы и 11 ($11 \pm 9,9\%$) из второй. При всех сравнениях между группами достоверные статистические различия не выявлены ($p > 0,05$).

Количество женщин, у которых в анамнезе уже был аборт по поводу погибшего плодного яйца, в первой группе составило $10 \pm 8,1\%$ ($n=14$), а во второй $11 \pm 10,1\%$ ($n=11$) ($p > 0,05$). Достоверные различия между группами ($p < 0,001$) были выявлены при оценке паритета беременности и родов. В первой группе первобеременных женщин оказалось в 2 раза больше, чем во второй – $64 \pm 4,9\%$ ($n=95$) и $33 \pm 8,3\%$ ($n=32$), а рожавших в 2 раза меньше – $26 \pm 7,1\%$ ($n=39$) и $56 \pm 6,7\%$ ($n=55$) соответственно. В первой группе женщин, которые были заинтересованы в проведении физиотерапевтических методов реабилитации, у большинства оказались не завершенными планы по деторождению. Во второй группе у половины женщин уже были роды, и этим можно объяснить низкую приверженность к проведению реабилитации после аборта.

В ходе нашего исследования выявлено, что погибшее плодное яйцо ($62 \pm 3,9\%$) ($n=152$) диагностировано в 5 раз чаще ($p < 0,001$), чем самопроизвольный аборт – $12 \pm 6,1\%$ ($n=30$). Самопроизвольный аборт произошел в первой и второй группах в $13 \pm 7,9\%$ ($n=19$) и $11 \pm 10,1\%$ ($n=11$) случаев, ($p > 0,05$). По данным литературы каждая пятая беременность (15–20%) останавливается в развитии или завершается самопроизвольным абортом. В нашем исследовании таких женщин оказалось $12 \pm 6,1\%$. Большинство беременностей прерывается в первом триместре (75–80%) [7].

При погибшем плодном яйце в обеих группах выполняли медицинский аборт. В большинстве случаев медицинский аборт выполнялся медикаментозным способом, так как он имеет преимущества по сравнению с хирургическим абортом и является более бережным с физиологической и психологической точки зрения. В обеих группах процент медикаментозного аборта достоверно не различался и составил $57 \pm 5,4\%$ ($n=85$) в первой группе и $63 \pm 6,1\%$ ($n=62$) во второй ($p > 0,05$). При осложнении медицинского аборта – остатки плодного яйца, гематометра, дополнительно выполнялось хирургическое опорожнение полости матки. В первой группе таких случаев было $10 \pm 8,1\%$ ($n=15$), во второй – $11 \pm 10,1\%$ ($n=11$), ($p > 0,05$). По данным литературы, несмотря на то, что медикаментозный аборт в первом триместре в большинстве случаев является успешным, необходимость в хирургическом вмешательстве может быть обусловлена возникающими осложнениями: кровотечение (5%), остатки плодного яйца (3–5%), пролонгирование беременности (1%), гематометра (2–4%) [2]. Хирургический аборт выполнен в $20 \pm 7,5\%$ ($n=29$) в первой группе и $15 \pm 9,7\%$ ($n=14$) во второй ($p > 0,05$).

Таким образом, женщины обеих групп по возрасту, гинекологическому и репродуктивному анамнезу однородные и могут сравниваться с высокой степенью достоверности.

В течение 5 дней после аборта в матке происходят множественные процессы, направленные на регенерацию: резпителизация эндометрия на фоне повышенного

уровня провоспалительных факторов, снижения местной фибринолитической активности, нарушении микроциркуляции, экссудации и отложении фибрина в строме эндометрия [8]. По данным отечественных источников раннее начало физиолечения способствует инволюции матки, профилактике кровотечений, предотвращению формирования соединительнотканых фибринозных спаек в строме, развитию воспалительных осложнений [1, 5, 6]. В этой связи воздействие физическими факторами было начато через 3–4 часа после аборта для уменьшения боли, снятия отека и улучшения трофических процессов, повышения сократительной функции матки.

В ходе реабилитации применялись три вида разнонаправленного воздействия для усиления эффекта репарации. Низкочастотная магнитотерапия уменьшает воспалительный отек в месте повреждения, улучшает кровообращение и оксигенацию тканей, способствует купированию болевого синдрома, оказывает выраженный противовоспалительный эффект [6]. Магнитолазерная терапия обеспечивает трофико-регенераторный, десенсибилизирующий эффекты, способствует активизации антиоксидантной ферментативной активности, устранению нейровегетативных расстройств [6]. Импульсная электротерапия снижает интенсивность болевого синдрома, способствует инволюции матки, восстанавливает функциональную активность нервно-мышечных элементов матки и маточных труб, активирует кровоток и лимфоотток в очаге воспаления, способствует усилению фагоцитарной активности лейкоцитов и ускорению репаративной регенерации [5, 6]. Для флюктуирующего тока (синусоидальный переменный ток малой силы и низкого напряжения, хаотично меняющийся по амплитуде и частоте) характерно ритмическое раздражение миофибрилл без явления адаптации, что повышает тонус, сократительную способность и работоспособность мускулатуры. Важной особенностью флюктуоризации, послужившей основанием для выбора именно этого метода из всего арсенала импульсной электротерапии, является оказание противовоспалительного действия [6].

Анализ динамики восстановления размеров матки после аборта проводили путем трансвагинального ультразвукового исследования при поступлении в стационар, на 3-и и 8-е сутки после аборта. Оказалось, что размеры матки у женщин в обеих группах при поступлении достоверно не различались ($p>0,05$). Так продольный размер составил $73,5\pm 1,4$ мм у женщин из первой группы и $73,9\pm 1,6$ мм – у женщин из второй, а переднезадний размер – $65,3\pm 1,4$ мм и $66,7\pm 1,5$ мм соответственно. То есть, исходные данные о размерах матки не имели статистических различий ($p>0,05$).

Различия в параметрах матки выявлены на 3-и и 8-е сутки. Оказалось, что у женщин, получивших курс физиотерапевтического воздействия после аборта уже к 3-м суткам инволюция матки проходила быстрее. Так продольные размеры матки у женщин из первой группы были $67,5\pm 0,7$ мм, а во второй – $70,1\pm 0,9$ мм ($p<0,03$), переднезадний размер $58,3\pm 1,4$ мм и $60,7\pm 1,5$ мм ($p<0,03$) соответственно. Данная закономерность сохранилась и к 8-м суткам после аборта: $55,2\pm 1,3$ мм и $60,6\pm 1,7$ мм – продольный размер, $40,7\pm 1,1$ мм и $45,8\pm 0,9$ мм – переднезадний размер соответственно ($p<0,03$). Несмотря на то, что в обеих группах к 8-м суткам размеры матки соответствовали размерам органа во вне беременном состоянии, процессы инволюции протекали быстрее в группе женщин, прошедших реабилитацию физиотерапевтическими методами.

Согласно данным литературы, замедление инволюции матки является фактором риска возникновения таких осложнений после аборта, как кровотечение или гематометра, которые требуют хирургического вмешательства. Кюретаж сопровождается механическим повреждением тканей и слизистых оболочек шейки и полости матки, барьерных механизмов защиты. При нарушении влагалищного биоценоза, задержке в полости матки сгустков крови может произойти развитие острого или обострение хронического воспалительного процесса. На фоне воспаления

увеличивается риск изменения стероидных рецепторов эндометрия, и, как следствие, развитие гипо- или гиперпластических процессов [8].

Мы проанализировали медицинские карты амбулаторного больного женщин из обеих групп за период 6-ти месяцев после аборта. Установили, что за медицинской помощью обращались женщины из обеих групп.

Наиболее частой причиной обращения были задержки менструального цикла по причине сформировавшихся доброкачественных новообразований в яичниках (фолликулярная киста или киста желтого тела). Данная патология была обнаружена у 14 женщин из первой группы, что составило $10 \pm 8,1\%$ и у 19 женщин из второй группы, что составило $19 \pm 9,3\%$ ($p < 0,02$). Полученные результаты согласуются с данными литературы. Формирование кист является частым осложнением после аборта и может возникать в 16 – 20% случаев [9].

Также частыми были обращения в связи с обильными менструациями при нерегулярном менструальном цикле у 13 женщин первой группы ($9 \pm 8,1\%$) и 17 женщин второй группы, что составило $17 \pm 9,5\%$ случаев. В литературных источниках частота обильных менструации после аборта встречается в 18% случаев [9]. Женщины, получившие реабилитацию с применением физиолечения после прерывания беременности, реже ($p < 0,04$) обращались за амбулаторной помощью в связи с нарушениями менструальной функции.

Заключение

1. Установлено, что в сроке гестации 6–7 недель в 5 раз чаще $62 \pm 3,9\%$ происходит гибель эмбриона – погибшее плодное яйцо, чем самопроизвольный аборт $12 \pm 6,1\%$ ($p < 0,001$), что требует выполнения этим женщинам медикаментозного или хирургического аборта.

2. В группе женщин, получивших курс комбинированного физиотерапевтического воздействия после аборта, уже к 3-м суткам инволюция матки проходила быстрее: продольные размеры матки у женщин из первой группы были $67,5 \pm 0,7$ мм, а во второй – $70,1 \pm 0,9$ мм ($p < 0,03$), переднезадний размер $58,3 \pm 1,4$ мм и $60,7 \pm 1,5$ мм ($p < 0,03$) соответственно.

3. В обеих группах к 8-м суткам размеры матки соответствовали размерам органа во вне беременном состоянии, однако в первой группе процессы инволюции протекали быстрее: $55,2 \pm 1,3$ мм – продольный размер и $40,7 \pm 1,1$ мм – переднезадний размер, в отличие от женщин второй группы – $60,6 \pm 1,7$ мм – продольный размер и $45,8 \pm 0,9$ мм – переднезадний размер ($p < 0,03$).

4. Отдаленные осложнения после аборта – доброкачественные новообразования в яичниках ($p < 0,02$) и обильные менструации ($p < 0,04$) в 2 раза чаще возникали у женщин, не прошедших курс комбинированной физиотерапевтической реабилитации.

Таким образом, комбинированное физиотерапевтическое воздействие после аборта нормализует инволютивные процессы в матке и способствует снижению количества отдаленных осложнений. Физическая (электрическая, лучевая, магнитная) энергия, поглощенная живым тканями, преобразуется в биологические реакции, которые обеспечивают восстановление менструальной функции, профилактику осложнений после аборта и сохранение репродуктивной функции. Отделения физиотерапии имеются в большинстве поликлиник и стационаров нашей республики. Доступность и эффективность использования методик физиотерапии в реабилитации женщин после аборта позволяет широко их применять в амбулаторных и стационарных условиях.

Литература

1. Серова, О.Ф. Реабилитация после медицинского аборта – путь к сохранению репродуктивного здоровья женщин / О.Ф. Серова, Т.Н. Мельник // РМЖ. Независимое издание для практикующих врачей. – 2007. – №17. – С.1266.

2. Всемирная организация здравоохранения. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. – Женева, 2013. – 141с.
3. Всемирная организация здравоохранения. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. – Женева, 2015. – 192с.
4. Che, Y. Oral contraception following abortion. A systematic review and meta-analysis / Y. Che [et.al] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, iss. 27. – P. 3825.
5. Стругацкий, В.М. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога: клинические аспекты и рецепты / В.М. Стругацкий, Т.В. Маланова, К.Н. Арсланян – Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
6. Улащик, В.С. Физиотерапия: универсальная медицинская энциклопедия / В.С. Улащик – Минск: Книжный Дом, 2008. – 638 с.
7. Wang, X. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study / X. Wang [et.al] // *Journal fertl Steril*. – 2003. – Vol. 79. – P. 577.
8. Chen, Y. Role of angiogenesis in endometrial repair of patients with severe intrauterine adhesion / Y. Chen [et.al] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2013. – Vol.15 – P. 1343–1350.
9. Парамонова, Т. К. Анализ менструальной функции у женщин с фармакологическим абортom [Электронный ресурс] / Т. К. Парамонова, С. Б. Радынова // *Огарев-online*. – 2014. – №12. — Режим доступа: <http://journal.mrsu.ru/arts/analiz-menstrualnoj-funkcii-u-zhenshhin-s-farmakologicheskim-abortom>. – Дата доступа: 10.10.2021.

THE EFFECTIVENESS OF PHYSIOTHERAPY IN THE PREVENTION OF COMPLICATIONS AFTER ABORTION

Voskresensky S.L.¹, Grudnitskaya E.N.¹, Volotovskaya A.V.¹, Shorokh I.G.¹, Volkovets E.N.^{1,2}, Mosko P.L.^{1,2}

¹ *State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,*

² *Healthcare institution «Clinical Maternity Hospital of Minsk region», Minsk, Belarus*

In a retrospective study, the effect of combined physiotherapy on uterine involution and the incidence of complications after an abortion performed at 6–7 weeks gestation based on the medical records of 246 women was evaluated. The dynamics of the size of the uterus was evaluated according to ultrasound performed on the day of admission, on the 3rd and 8th days after the abortion. It was found that uterine involution was faster in women who underwent a course of combined physiotherapy ($p<0.03$). Within 6 months after the abortion, they were 2 times less likely to be diagnosed with such long-term complications as benign neoplasms in the ovaries ($p<0.02$) and menstrual function disorders ($p<0.04$). Physiotherapy is an affordable and effective way to rehabilitate and reduce the frequency of complications after abortion.

Keywords: abortion, post-abortion complications, rehabilitation, physiotherapy.

Поступила 14.10.2021

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОЖИДАЕМОГО ОБЪЕМА ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РОДИЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Гопоняко С.В.

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Беларусь*

Резюме. Проведенное исследование показывает возможность применения у беременных женщин и родильниц с COVID-19 инфекцией метода определения ожидаемого объема поражения легких, основанного на расчете по формуле, исходя из эквивалентности каждого дня заболевания с гипертермией 38,0–38,9°С нарастанию объема поражения на 5%, с гипертермией $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ – на 10%. Применение данного метода поможет в проведении комплексной объективной оценки состояния пациенток, позволит обоснованно определять целесообразность назначения рентгенографических исследований во время беременности.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, беременность, коронавирусная пневмония, объем поражение легких.

Введение. В условиях эпидемии инфекции COVID-19, имеющей беспрецедентный масштаб, оказание медицинской помощи женщинам, заболевшим во время беременности, является особенно важной и сложной задачей. Эпидемии недавних лет, вызванные коронавирусами тяжелого респираторного синдрома (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV*) и ближневосточного респираторного синдрома (*Middle East respiratory syndrome-related coronavirus, MERS-CoV*), показали высокую восприимчивость беременных женщин к инфекции и значительный риск развития у них серьезных форм заболевания с поражением легких, нередко критическим образом сказывающихся на течении беременности, здоровье женщины и ребенка [1, 2]. В настоящее время сведения об особенностях инфекции COVID-19 у беременных женщин остаются ограниченными, в отдельных научных публикациях представляются данные о том, что течение инфекции, вызванной SARS CoV-2, у женщин во время беременности в целом не отличается особой тяжестью по сравнению с общими характеристиками заболевания в популяции [3]. При этом отмечается, что они могут болеть тяжелее, чем другие члены семьи [4].

Оценка объема поражения легких при коронавирусной инфекции является принципиально важным вопросом. Согласно действующим рекомендациям по оказанию медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19, проведение компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) предпочтительно у всех госпитализируемых пациентов, так как это исследование позволяет наиболее точно оценить распространенность вирусной пневмонии [5]. В действующей инструкции «Об организации медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам с вероятной или подтвержденной инфекцией COVID-19» (утверждена Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 06.04.2020 №387) и Приказе Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 12.01.2021 №13 «О дополнительных мерах по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с инфекцией COVID-19 и пневмонией с тяжелой формой заболевания» указывается, что рентгенографические исследования являются неотъемлемой частью обследования среднетяжелых и тяжелых пациентов с COVID-19 и при наличии показаний не должны откладываться у беременных женщин. Целесообразность проведения рентгенографических исследований должна оцениваться индивидуально, исходя из критерия риск/польза [6, 7].

В связи с тем, что в настоящее время не существует достоверно эффективного этиотропного лечения инфекции, вызванной SARS CoV-2, после госпитализации пациента, проведения обследования и начала комплексной терапии, заболевание может прогрессировать. В таких ситуациях бывает непросто оценивать тяжесть состояния пациента в динамике, а у беременных женщин – это особенно сложная задача, в том числе и из-за нежелательности проведения повторных рентгенографических исследований без четко обоснованных показаний.

В связи с вышеизложенным, представляется очень важным изучение возможности применения у беременных женщин метода определения ожидаемого объема поражения легких (ООПЛ), приведенного в инструкции по применению «Метод определения объема поражения легких у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2», разработанной в Гомельском государственном медицинском университете и утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь [8]. Применение данного метода основано на расчете ООПЛ по формуле, исходя из эквивалентности каждого дня заболевания с гипертермией 38,0–38,9⁰С нарастанию объема поражения на 5%, с гипертермией $\geq 39,0^0\text{C}$ – на 10%. Определение ООПЛ может позволить обоснованно подходить к назначению рентгенографических исследований женщинам во время беременности, избежать проведения повторных исследований с коротким интервалом, объективно оценивать вероятность развития дыхательной недостаточности и необходимость госпитализации.

Цель работы: оценить возможность применения метода определения ООПЛ у женщин с инфекцией COVID-19 во время беременности и в послеродовом периоде.

Материалы и методы. Изучены 23 случая инфекции COVID-19: группу исследования составили 14 беременных женщин и 9 родильниц (в том числе 2 пациентки с родоразрешением путем кесарева сечения), находившиеся на лечении в специализированном стационаре (одномоментная выборка). У всех пациенток инфекция была подтверждена в соответствии с утвержденными критериями диагноза на основании клинических, эпидемиологических, лабораторных (обнаружение РНК SARS CoV-2 методом полимеразной цепной реакции, или антигена SARS CoV-2, или IgM к SARS CoV-2) данных и рентгенологических признаков по данным КТ ОГК. Возраст женщин составлял от 20 до 39 лет. У пациенток имелись сопутствующие заболевания, такие как хронический пиелонефрит (2 пациентки), гестационный сахарный диабет (1 пациентка), ожирение (3 пациентки).

У всех пациенток были изучены клиничко-anamnestические данные (высота и длительность гипертермии, показатели оксигенации крови в течение всего периода заболевания), кратность проведения рентгенографических исследований (рентгенографии или КТ ОГК).

Определение ООПЛ проводилось следующим образом:

1. Подсчет числа дней от начала заболевания с повышением температуры тела в диапазоне 38,0–38,9⁰С.

2. Подсчет числа дней от начала заболевания с повышением температуры тела в диапазоне 39,0⁰С и выше.

3. Определение ООПЛ по следующей формуле:

$$\text{ООПЛ} = N_{(38,0-38,9)} \times 5\% + N_{(\geq 39,0)} \times 10\%$$

где:

ООПЛ – ожидаемый объем поражения легких

$N_{(38,0-38,9)}$ – число дней от начала заболевания с повышением температуры тела в диапазоне 38,0–38,9⁰С

$N_{(\geq 39,0)}$ – число дней от начала заболевания с повышением температуры тела в диапазоне 39,0⁰С и выше

Полученное расчетное значение ООПЛ было сопоставлено с объемом поражения легких по данным КТ ОГК, выраженным в процентах.

При расчете долей определялся 95% доверительный интервал по методу Клоппера-Пирсона, данные представлены в виде отношений абсолютных значений,%, (95% ДИ *min-max*).

Результаты и их обсуждение. У 7/23 30,4% (13,2–52,9) пациенток имелось легкое течение инфекции COVID-19 с повышением температуры тела до 37,1–37,9⁰С в течение 1–4 дней. КТ ОГК была проведено у пяти из этих пациенток, при этом у троих инфильтративных изменений в легких выявлено не было, у двоих – были выявлены минимальные изменения в виде единичных участков уплотнения по типу матового стекла диаметром до 1 см. У этих пациенток на протяжении всего времени заболевания не имелось респираторной симптоматики (одышка, кашель, боли в грудной клетке) и показатели оксигенации крови оставались нормальными (SpO₂ 97–99%). Повторные рентгенографические исследования этим пациенткам не проводились. Расчетное значение ООПЛ при повышении температуры тела в пределах субфебрильных значений составляет 0%, то есть клинически значимого вовлечения легких не развивается, что позволяет прогнозировать легкое течение инфекции COVID-19.

У 16/23 69,6% (47,1–86,8) пациенток заболевание проявлялось повышением температуры тела до 38,0⁰С и выше, длительность гипертермии составила от 2 до 11 дней. У 9/23 39,1% (19,7–61,5) пациенток объем поражения легких по данным КТ ОГК составил 10–15%, у 4/23 17,4% (4,6–38,8) пациенток – 20–35%, у 2/23 8,7% (1,1–28,0) пациенток – 45–50%, у 2/23 8,7% (1,1–28,0) – 75–80%.

Данные о длительности гипертермии и объеме поражения легких, а также расчет ООПЛ, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Длительность гипертермии, объем поражения легких и расчет ООПЛ у беременных женщин и родильниц с инфекцией COVID-19

№	Число дней с температурой 38,0–38,9 ⁰ С	Число дней с температурой 39,0 ⁰ С и выше	ООПЛ,%	Объем поражения легких по КТ ОГК,%	Сопоставление ООПЛ с данными КТ ОГК
1	2	0	$2 \times 5 + 0 \times 10 = 10$	10	совпадение
2	2	0	$2 \times 5 + 0 \times 10 = 10$	10	совпадение
3	3	0	$3 \times 5 + 0 \times 10 = 15$	10	совпадение
4	3	0	$3 \times 5 + 0 \times 10 = 15$	15	совпадение
5	3	0	$3 \times 5 + 0 \times 10 = 15$	15	совпадение
6	3	0	$3 \times 5 + 0 \times 10 = 15$	15	совпадение
7	3	0	$3 \times 5 + 0 \times 10 = 15$	15	совпадение
8	4	0	$4 \times 5 + 0 \times 10 = 20$	15	ООПЛ больше на 5%
9	4	0	$4 \times 5 + 0 \times 10 = 20$	20	совпадение
10	3	1	$3 \times 5 + 1 \times 10 = 25$	25	совпадение
11	6	0	$6 \times 5 + 0 \times 10 = 30$	30	совпадение
12	3	3	$3 \times 5 + 3 \times 10 = 45$	35	ООПЛ больше на 10%
13	7	1	$7 \times 5 + 1 \times 10 = 45$	45	совпадение
14	10	0	$10 \times 5 + 0 \times 10 = 50$	50	совпадение
15	7	4	$7 \times 5 + 4 \times 10 = 75$	75	совпадение
16	5	6	$5 \times 5 + 6 \times 10 = 85$	80	ООПЛ больше на 5%

Расчетное значение ООПЛ у всех пациенток совпало с объемом поражения легких по данным КТ ОГК или оказывалось большим на 5–10%. Таким образом, определение ООПЛ позволяет прежде всего избежать недооценки распространенности вирусной пневмонии.

Следует отметить, что 5/23 21,7% (7,5–43,7) пациенток проводились повторные КТ ОГК с интервалом в 1–5 дней с целью мониторинга объема поражения легких. У одной из пациенток повторно КТ ОГК было выполнено через 1 день после предыдущего исследования и показало увеличение объема поражения на 10% (в течение прошедших с первого исследования суток отмечалось повышение температуры тела до 39,3⁰С, что соответствует увеличению значения ООПЛ также на 10%).

У пациенток с объемом поражения легких 10–20% одышка не развивалась, показатели оксигенации крови у них на протяжении всего заболевания оставались в пределах нормы (SpO₂ 95–99%). При объеме поражения легких 25–30% у пациенток предьявляли жалобы на одышку при физической нагрузке, при этом показатели оксигенации крови также оставались в пределах нормы (SpO₂ 95–98%). У пациенток с объемом поражения легких 35% и выше развивалась одышка со снижением показателя оксигенации крови (SpO₂ менее 94%) на 5–7 день заболевания, возникала потребность в кислородотерапии (длительность и объем необходимой респираторной поддержки соответствовали объему поражения легких).

Заключение. Проведенное исследование включает небольшое число наблюдений, однако совпадение значения ООПЛ с данными КТ ОГК (или превышение на 5–10%) у всех пациенток, дает основание полагать что метод определения ООПЛ перспективен для применения у беременных женщин с инфекцией COVID-19. При значении ООПЛ 30–35% у беременных женщин следует обеспечить непрерывное наблюдение (госпитализацию в специализированный стационар) и мониторинг показателя оксигенации крови. Определение ООПЛ позволяет прежде всего избежать недооценки тяжести заболевания при отсроченном развитии дыхательной недостаточности. Применение метода также может быть полезным для ориентировочной оценки при невозможности проведения КТ ОГК, объем поражения легких должен считаться **не меньшим**, чем расчетное значение ООПЛ.

Литература

1. Tripathi, S. COVID-19 in pregnancy: A review / S. Tripathi, A. Gogia, A. J. Kakar // *Family Med Prim Care*. 2020;9(9):4536–4540. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_714_20 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7652131/>. – Date of access: 12.09.2021.
2. Qiao, J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? / J. Qiao // *Lancet Glob Health*. Volume 395, Issue 10226, P760–762, 2020. [Electronic resource]. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30365-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30365-2/fulltext). – Date of access: 12.09.2021.
3. Breslin, N. Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals / N. Breslin, C. Baptiste, C. Gyamfi-Bannerman, et al. // *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100118. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100118 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144599/>. – Date of access: 12.09.2021.
4. Antonakou, A. The latest update on the effects of COVID-19 infection in pregnancy / A. Antonakou // *European Journal of Midwifery*. 2020;4(April). doi:10.18332/ejm/120973. [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.europeanjournalofmidwifery.eu/The-latest-update-on-the-effects-of-COVID-19-infection-in-pregnancy,120973,0,2.html>. – Date of access: 12.09.2021.
5. Рекомендации (временные) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19: Приказ м-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 21 июля 2021, №900 // Минск, 2021. – 41 с.
6. Об организации медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам с вероятной или подтвержденной инфекцией COVID-19»: инструкция, утв. пр. м-ва здравоохранения Респ. Беларусь 06.04.2020 №387. Минск, 2020. – 12 с.

7. О дополнительных мерах по оказанию медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам с инфекцией COVID-19 и пневмонией с тяжелой формой заболевания: Приказ м-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 12.01.2021 № 13. – Минск, 2021. – 4 с.

8. Метод определения объема поражения легких у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 21.05.2021, 005-0221. – Гомель: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», 2021. – 10 с.

CALCULATION OF THE LUNG LESION VOLUM IN PREGNANT AND AFTER DELIVERY WOMEN WITH COVID-19

Goponiako S.V.

*Educational institution «Gomel State Medical University»,
Gomel, Belarus*

The study performed shows possible calculation of the expected lung lesion volume in pregnant and after delivery women with COVID-19. The method is based on using the formula which considers each day with hyperthermia 38.0–38.9⁰C to be equivalent to 5% and with $\geq 39.0^0$ C to 10% of progressing lung lesion volume. The method could be useful for the complex evaluation of the patients' state as well as to substantiate radiological examinations to pregnant women.

Keywords: infection COVID-19, pregnancy, coronavirus pneumonia, lung lesion volume.

Поступила 14.09.2021

УДК 618.39-039.41:612.6.08.017.1

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ НЛА У СУПРУЖЕСКИХ ПАР С ПРИВЫЧНЫМ ВЫКИДЫШЕМ

Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л.

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

Резюме. Проведен анализ данных о значении идентичности локусов системы НЛА супругов при привычном невынашивании беременности. Проанализированы данные результатов опроса, осмотра и НЛА фенотипа у 18 супружеских пар с привычной потерей беременности. Установлено, что при отсутствии анатомических, эндокринных, тромбофилических, аутоиммунных причин привычного выкидыша, а так же патологических изменений в спермограмме и кариотипах супругов до 67±11,4% случаев привычного невынашивания связано с сенсбилизацией беременных к отцовским НЛА-антигенам плода при совпадении супругов по 3 и более аллелям I и II класса НЛА. Изолированное присутствие у женщины локусов В8; В13; В15; DQB1 0301; DQA1 0501; DQA1 0201 связано с повышением риска привычной потери беременности.

Ключевые слова: привычный выкидыш, НЛА I и II класс.

Введение. Каждая пятая супружеская пара, столкнувшаяся с первой репродуктивной потерей, может оказаться той, которая впоследствии будет отнесена к группе с привычным выкидышем. Привычное невынашивание беременности (два и

более самопроизвольных прерывания беременности подряд), в первую очередь, связывается с анатомическими, эндокринными, тромбофилическими, аутоиммунными причинами, субфертильной спермой, патологическими кариотипами у супругов. При исключении вышеуказанных факторов рассматривается вопрос о совпадении супругов по HLA системе.

Несмотря на известную роль иммунологических факторов в возникновении самопроизвольных аборт, их значение в привычном невынашивании беременности остается пока недостаточно изученным. В частности, это относится к степени участия разных классов системы HLA и соответствующих аллелей генов.

В связи с этим мы выполнили исследование, целью которого являлась оценка роли совпадения супругов по аллелям в локусах I и II класса HLA фенотипа в привычном невынашивании беременности.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты опроса, осмотра и данные HLA типирования I и II класса у 18 супружеских пар с привычной потерей беременности.

Критерии включения в исследование: 2 и более самопроизвольных аборта в анамнезе, возраст женщин от 18 до 45 лет.

Критерии исключения: анатомические, эндокринные, тромбофилические, аутоиммунные причины привычного выкидыша; патологическая спермограмма супруга, патологический кариотип у одного из супругов.

Использованы материалы об анализируемых аллелях генов в локусах I и II класса системы HLA предоставленные пациентами и выполненные в различных лицензированных лабораториях г. Минска.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы STATISTICA 8.0. Для анализа использовались непараметрические методы математической статистики. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных величин.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст женщин (Me (25%–75%)) составил 32 (26–39) года. В первом браке состояли 83±9,0% женщин, в повторном – 17±9,0%. Средний возраст менархе был 14 (11–18) лет. Регулярный менструальный цикл отмечен у большинства женщин – 94±5,8% (17 женщин). Средний возраст начала половой жизни составил 19 (14–22) лет. С целью контрацепции чаще всего пациентки использовали барьерный метод (презерватив) – 67±8,6% (12 человек), КОКи – 56±9,0% (10 человек), оба метода применяли – 39±8,9% (7 человек), внутриматочной контрацепцией пользовалась 6±4,3% (1 пара).

У большинства обследованных женщин вес тела находился в пределах нормы (ИМТ от 18 до 25) – 61±11,8% (11 человек), избыточную массы тела (ИМТ более 25, но менее 30) имели 33±11,4% (6 человек), ожирение первой степени (ИМТ более 30, но менее 35) – 6±5,7% (1 человек). Ожирения второй степени и морбидного ожирения не было ни у одной женщины.

Анамнез по гинекологическим заболеваниям был отягощен у 4 женщин (22±10,0%): у 2 (11±7,6%) – миома матки, у 2 – хламидийная инфекция без рецидивирующего течения (11±7,6%).

Аллергические реакции на лекарственные средства отмечали 3 пациентки (17±9,0%).

Семейный анамнез по сахарному диабету отягощен у 3 женщин (17±9,0%), по тромботическим осложнениям у 2 женщин (11±7,6%), по онкологическим заболеваниям у 4 женщин (22±10,0%).

Средний уровень витамина Д (Me (25%–75%)) у всех женщин находился ниже оптимальных значений – 22 (15–30) нг/мл. Дефицит фолиевой кислоты в плазме крови выявлен у 43±20,0% (у 3 из 7 сделанных определений). Все пациентки имели нормальные показатели уровня гомоцистеина в венозной крови. Кариотип (46XX)

установлен у всех пациенток. Фертильная сперма и кариотип (46ХУ) был у всех половых партнеров.

У всех женщин в анамнезе произошло две и более потери беременности. При этом два подряд выкидыша были у половины $56\pm 12,0\%$ (10 человек), три – у $22\pm 10,0\%$ (4 человека), четыре – у $11\pm 7,6\%$ (2 человека), более пяти потерь беременности у $11\pm 7,6\%$ (2 человека).

Неблагоприятный исход беременности преимущественно происходил до 12 недель гестации, чаще всего в сроке 4–7 недель (13 из 18 пар). В 10–12 недель беременность прервалась у двух, а после 12 недель – у трех женщин.

Растущий плод заведомо иммунологически чужероден материнскому организму, поскольку половину наследственной информации имеет от отца. Генетический код плода отличен от кода матери и теоретически плод должен быть отторгнут материнским организмом, как это происходит при пересадке иммунологически несовместимых органов. Но в случае наступления беременности это не случается, и плод благополучно развивается.

Данные противоречия были разрешены благодаря исследованиям роли гистосовместимости HLA системы (HLA – аббревиатура от Human Leukocyte Antigens, или человеческих лейкоцитарных антигенов).

После оплодотворения яйцеклетка внедряется в эндометрий, где попадает в сферу «интересов» окружающих ее иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов). Согласно существующему взгляду антигены отца, попавшие в эндометрий, распознаются иммунной системой матери, но при этом не уничтожаются, а наоборот, попадают в разряд «неприкасаемых» для атаки иммунокомпетентных клеток матери. При контакте с отцовскими антигенами плода в организме матери вырабатываются блокирующие антитела. Они «прячут» плод от материнских естественных клеток-киллеров, что создает иммунологический фон для выживания нового организма в иммунологически чуждой ему среде.

При отсутствии явных различий между женскими и мужскими антигенами HLA система не идентифицирует последние как отцовские, которые надо охранять, не выставляет надежный барьер для их защиты. В этом случае эмбрион уничтожается в рамках общих правил иммунологической безопасности всего организма. Происходит прерывание беременности. В этом случае иммунологическое бесплодие связано с отсутствием в сыворотке крови женщин блокирующих факторов. Подобная ситуация обычно реализуется, когда у родителей имеется совпадение по трем или более антигенам HLA- комплекса.

Гены, кодирующие HLA, локализованы на коротком плече 6 хромосомы. В зависимости от региона расположения на хромосоме система HLA гистосовместимости подразделяется на классы, из которых первые два имеют прямое отношение к невынашиванию беременности. В классах выделяют отдельные локусы (места) расположения генов, имеющие буквенное обозначение. Например, локусы I класса – А, В, С, II класса – DR, DQ, DP. Первый класс гистосовместимости представлен пептидами из цитоплазмы, но находящимися на поверхности клетки. Второй класс – антигенами из пространства вне клетки. Антигены класса I обнаруживаются на всех ядерных клетках организма, включая ткани почек, сердца, легких, печени, а также на поверхности тромбоцитов. Антигены класса II в норме присутствуют на дендритных клетках, макрофагах, В-лимфоцитах, а также активированных Т-лимфоцитах и клетках эндотелия. Сами антигены, обозначаются номерами, записываемыми после указания класса и локуса гена.

У обследованных супружеских пар с привычным невынашиванием беременности были выявлены антигены, кодируемые генами локусов I и II классов, что показано в таблицах 1, 2. В таблице 3 представлены совпадения по антигенам, кодируемых генами локусов I и II классов.

Таблица 1 – Количественное распределение (n) антигенов HLA I класса, кодируемых генами локусов А, В, С у обследованных супругов

Локус А		Локус В		Локус С	
Антигены	n	Антигены	n	Антигены	n
02, 03, 29, 68	1	8, 13,14, 15, 27, 31, 39, 41, 49, 50, 52, 55, 56, 57, 78	1	02, 03, 05	1
01, 30	2	08, 18, 51	2	07, 1, 5, 9	3
1, II, 26	6	38	5	4, 7	6
2, 3	8	35	6	04	2
24	4	44	7	6	4
31	3	62	3	–	–

Таблица 2 – Количественное распределение (n) антигенов HLA II класса, кодируемых генами локусах DRB1, DQA1, DQB1 у обследованных супругов

Локус DRB1		Локус DQA1		Локус DQB1	
Антигены	n	Антигены	n	Антигены	n
01, 03, 11	1	0101, 0102, 0103, 0301,0505	1	02, 06, 0305, 0602–8	1
17	2	0201	2	0301	2
07, 15	3	0501	1	0201, 0501	3

Таблица 3 – Количество совпадений (n) антигенов, кодируемых генами локусов I и II классов у обследованных супругов с привычным выкидышем

n	Локусы I класса			Локусы II класса		
	А	В	С	DQA1	DRB1	DQB1
1	–	44	–	–	15	–
2	–	44	–	0301	07, 0501	02
3 и >	2, 3, 26	7, 35, 38, 44	07, 4, 7	0101, 0102, 0103, 0201, 0301, 0501, 0505	01, 03, 07, 11, 15, 17	03, 05, 06, 0201, 0301, 0501, 0602–8

Примечание. В строках таблицы указаны номера антигенов, которые имелись у обоих супругов.

Все супружеские пары, включенные в исследование, имели привычное невынашивание беременности. Поэтому полученные данные по HLA идентичности супругов сопряжены с этой патологией. При этом совпадение по одному или двум антигенам рассматривается как допустимое, а клиническое значение имеют 3 и более совпадений.

Дело в том, что при совпадении супругов более чем по 3 генам I и/или II класса, кодирующим антигены системы HLA иммунная система женщины не «понимает», что наступила беременность, не включает необходимые механизмы для развития плодного

яйца, и лимфоциты матери могут уничтожить клетки зародыша и его оболочек. Это происходит потому, что эволюционный процесс отбирает именно разнообразные генотипы, чтобы люди были более приспособлены к меняющимся условиям окружающей среды, постоянно мутирующим бактериям и вирусам.

По данным Лаптиной Т.А. (2013) наличие в HLA-фенотипе женщины A19, B8, B13, B15 антигенов увеличивает вероятность привычного невынашивания и бесплодия почти в 1,6 – 5,1 раз. Такие HLA-фенотипы как A1, B8; A3, B15; A3, B35; A10, B18; A19, B15 повышают вероятность развития привычного невынашивания и бесплодия в 2,6 – 9,2 раза.

Мы не обнаружили ни у одной обследованной женщины в HLA-фенотипе локуса A19, A3, B35; A10, B18; A19, B15. У трех женщин выявлены локусы B8, B13, B15. Еще у двух женщин установлены фенотипы A1, B8, у одной A3, B15 которые связывают с привычным выкидышем [9]. В то же время, присутствие локуса B35 ассоциировано с носительством гена врожденной гиперплазии коры надпочечников, что может вести к потере беременности, мы установили наличие данного локуса у 6 женщин с привычным выкидышем.

В исследованиях Атаевой А.О и соавт. (2015) установлено, что совпадения по двум и более локусам HLA-A3, A23, A29, A9, A1, B12, B52, B7 связаны с привычной потерей беременности. Мы так же установили две супружеские пары, имевшие совпадения по двум и более локусам HLA-A3 и B7, других вышеперечисленных совпадений установлено не было [10].

Негативное действие определенных локусов HLA усиливается при совпадении супругов по их трем и более числу. В 12 случаях мы установили идентичность супругов по 3 и более локусам HLA I и II классов ($67\pm 11,4\%$), 2 совпадения обнаружены у 3 супругов ($17\pm 9\%$), 1 совпадение у 2 ($11\pm 7,6\%$), отсутствовали совпадения у 1 ($6\pm 5,7\%$) супружеской пары, что описано в таблице 2.

Совпадения в локусах DRB1 1; DRB1 3; DRB1 7; DQB1 0301; DQA1 0501; DQA1 0201 коллектив авторов (Атаева А.О. и соавт. 2015) связывает с привычной потерей беременности. Мы так же установили у обследованных партнеров совпадения в локусах DQB1 0301; DQA1 0501; DQA1 0201. В то же время совпадений в локусах DRB1 1; DRB1 3; DRB1 7 мы не обнаружили [10].

По данным исследований Лаптиной Т.А. (2013) в группе супружеских пар с невынашиванием снижено количество мужчин, несущих в генотипе специфичность HLA- DRB1 01 и повышено число женщин, имеющих в генотипе HLA-DRB1 04. Мы получили обратный результат, количество мужчин с локусом DRB1 01 оказалось 7 из 18, а количество женщин с локусом DRB1 04 только 2 из 18 [9].

Заключение. При исключении анатомических, эндокринных, тромбофилических, аутоиммунных причин привычного выкидыша, а так же патологических изменений в спермограмме и кариотипах супругов до $67\pm 11,4\%$ случаев потерь беременности связаны с сенсбилизацией беременных к отцовским HLA- антигенам плода при совпадении супругов по 3 и более аллелям I и II класса HLA.

Кроме того, изолированное носительство у женщины локусов B8; B13; B15; DQB1 0301; DQA1 0501; DQA1 0201 может быть причиной привычной потери беременности.

Проведенное исследование подтверждает актуальность углубленного исследования иммунологических факторов в генезе привычного невынашивания беременности. В то же время, полученные нами результаты не во всех деталях совпадают с таковыми других авторов. Мы полагаем, что расширение базы данных по затронутой проблеме позволит усовершенствовать диагностический потенциал выявления причин привычного невынашивания беременности.

Литература

1. Orr, H. T. Use of HLA loss mutants to analyze the structure of the basic human histocompatibility complex / H. T. Orr [et al.] // Nature. – 1982. – № 296. – P. 454–456.
2. Хонина, Н. А. Клинико-лабораторные особенности бесплодия у женщин с отсутствием блокирующих факторов / Н. А. Хонина [и др.] // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8. – № 4. – С. 36–40. Clinical and laboratory features of infertility in women with the absence of blocking factors. / N. A. Honina [et al.] // Bulletin of the Novosibirsk State University. Series: biology, clinical medicine. – 2010. – Vol. 8. – No. 4. – p. 36–40.
3. CaulinGlaser, T. Effects of 17-beta-estradiol on cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules / T. CaulinGlaser [et al.] // J. Clin Invest. – 1996. – № 98. – P. 36–42.
4. Kaya, H. S. Roles of Progesterone Receptor A and B Isoforms During Human Endometrial Decidualization / H. S. Kaya [et al.] // Mol endocrinol. – 2015. – № 29. – P. 882–895.
5. Das, A. De novo synthesis of estrogen in pregnant uterus is critical for stromal decidualization and angiogenesis / A. Das [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2009. – № 106. – P. 12542–12547.
6. Gregory, S. HLA-G Orchestrates the Early Interaction of Human Trophoblasts with the Maternal Niche / S. Gregory [et al.] // Front Immunol. – 2015. – № 6. P. 1–8.
7. Radzinsky, V.E. Прегравидарная подготовка: клинический протокол / В.Е. Радзинский [и др.] // М.: StatusPraesens.- 2016. – 80 с. Pregravidamaya preparation: clinical Protocol / V.E. Radzinsky [et al.] // М.: StatusPraesens. – 2016. – 80 p.
8. Макаренченко, О. С. Роль генов иммунной презентации и иммунной регуляции в формировании потерь плода / О. С. Макаренченко [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2008. № 3 (34). – С. 13–19. The role of genes of immune presentation and immune regulation in the formation of fetal losses / O. S. Makarchenko [et al.] // Mother and child in Kuzbass. – 2008. – № 3 (34). – P. 13–19.
9. Лаптина, Т.А. Иммуногенетика и репродукция человека: научно-образовательные материалы для студентов / Т.А. Лаптина. – Ростов-н/Д. – 2013. – 79 с. Laptina, T. A. Immunogenetics and human reproduction: scientific and educational materials for students / T. A. Laptina. – Rostov-n/d. – 2013. – 79 p.
10. Атаева, А.О. Ранние эмбриональные потери при HLA совместимости супругов / А.О. Атаева, О.Н. Беспалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. LXIV. – С.69–80. Ataeva, A. O. Early embryonic losses in HLA compatibility of spouses / A. O. Ataeva, O. N. Bespalova // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 2015. – Т. LXIV – P. 69–80.

EVALUATION OF HLA SYSTEM INDICATORS IN MARRIED COUPLES WITH HABITUAL MISCARRIAGE

Hrudnitskaya E.N., Vosckresenskiy S.L.

*State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Belarus*

The analysis of data on the significance of the identity of the loci of the HLA system of spouses in the usual miscarriage of pregnancy is carried out. The data of the results of the survey, examination and HLA phenotype in 18 married couples with habitual pregnancy loss were analyzed. It was found that in the absence of anatomical, endocrine, thrombophilic, autoimmune causes of habitual miscarriage, as well as pathological changes in the spermogram and karyotypes of spouses, up to 67±11.4% of cases of habitual miscarriage are associated with sensitization of pregnant women to paternal HLA antigens of the fetus when the spouses match 3 or more HLA class I and II alleles. The isolated presence of loci B8; B13; B15; DQB1 0301; DQA1 0501; DQA1 0201 in a woman is associated with an increased risk of habitual pregnancy loss.

Keywords: habitual miscarriage, HLA class I and II.

Поступила 23.07.2021

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В I И II ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

А.С. Гудель¹, Гасич Е.Л.¹, Юркевич Т.Ю.², Климович О.В.¹, Красько А.Г.¹, Прибушня О.В.²

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»,

² ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Беларусь

Резюме. В настоящей работе проанализированы данные о динамике показателей гуморального иммунитета (иммуноглобулинов G) у 110 беременных, перенесших COVID-19 в I и II триместрах беременности на различных сроках гестации в возрасте 18–45 лет (средний возраст – 31,9 лет). Выработка иммуноглобулинов G начиналась в среднем спустя 7 суток после появления симптомов и достигала максимума в первый месяц после перенесенной коронавирусной инфекции, а затем наблюдалось постепенное снижение титра антител и увеличение числа серонегативных пациенток. Максимальное снижение титра антител наблюдалось в промежутке между вторым и третьим месяцем исследований.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, беременность, гуморальный иммунитет.

Введение. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной новым вирусным патогеном, называемым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 – SARS-CoV-2), на сегодняшний день является серьезным испытанием для мировой системы здравоохранения. 11 марта 2020 г. Всемирной Организацией Здравоохранения было объявлено о начале пандемии COVID-19, которая продолжается и по сей день [1]. Одной из наиболее уязвимых групп по отношению к SARS-CoV-2 являются беременные женщины. Это обусловлено иммунологическими, физиологическими, гормональными и коагуляционными изменениями при беременности, являющимися факторами риска по развитию тяжелого/осложненного течения острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и коронавирусной инфекции. К тому же компания по вакцинации беременных только начинается. На ранних сроках беременности более высок риск развития различных осложнений вследствие адаптивных изменений, на более поздних сроках беременности происходит стабилизация с постепенной корректировкой состояния иммунной и эндокринной систем матери, наибольшая стабильность характерна для поздних стадий беременности [2]. Все это делает важным проведение скрининговых исследований в группах беременных, перенесших COVID-19 в разных триместрах беременности. Беременные женщины особенно уязвимы для респираторных патогенов и тяжелой пневмонии из-за физиологических и иммунологических изменений, таких как измененный иммунитет Т-лимфоцитов, повышенное потребление кислорода, снижение функциональной остаточной емкости легких и снижение эластичности грудной клетки, что может привести к повышению заболеваемости и смертности матери и плода. Кроме того, беременные женщины с пневмонией имеют значительно более высокий риск рождения детей с низкой массой тела, а также недоношенных и маловесных для гестационного возраста детей, рожденных с помощью кесарева сечения, матери которых чаще страдали преэклампсией/эклампсией, чем неинфицированные женщины. Модуляции материнской иммунной системы во время беременности могут влиять на

эффективность иммунного ответа при внедрении патогена вирусной природы. Иммунная система адаптируется во время беременности, чтобы обеспечить рост полуаллогенного плода, что приводит к изменению иммунного ответа на инфекции во время беременности [3]. Считается, что измененная воспалительная реакция на вирусы во время беременности, по крайней мере частично, опосредована, во-первых, сдвигом популяции CD4 + Т-клеток в сторону фенотипа Th2 по сравнению с Th1 во время беременности. Для иммунного ответа на вирусные инфекции снижение реактивности Th1 может привести к изменению числа инфицированных клеток. Так же во время беременности наблюдается уменьшение количества циркулирующих естественных киллеров (NK). NK-клетки играют важную роль в очищении от вирусов врожденной иммунной системой, и уменьшение этих популяций клеток может изменить способность уничтожать вирусы. Снижение численности циркулирующих NK-клеток имеет клиническое значение для COVID-19 [4]. Так же в процессе исследования наблюдается уменьшение количества циркулирующих плазматических дендритных клеток (pDC). Эти клетки являются ключевыми для продукции интерферона 1 типа, обладающего противовирусной активностью. Более того, было показано, что данные клетки от беременных женщин обладают ослабленным воспалительным ответом на вирус H1N1. Считается, что это одна из причин, почему беременные женщины более серьезно пострадали от пандемии H1N1 в 2009 году. Надо отметить, что в процессе гестации наблюдается повышение уровня циркулирующего прогестерона. Прогестерон – стероидный гормон, обладающий иммуномодулирующими свойствами. Доказано так же, что прогестерон также обладает способностью улучшать восстановление легких после повреждений, вызванных вирусом гриппа, что делает высокие уровни во время беременности потенциально полезными для восстановления после вирусных инфекций легких. Также наблюдаются изменения во врожденной иммунной системе, включая изменения, которые происходят в Toll-подобных рецепторах (TLR) во время беременности [5]. Инфекция COVID-19 вызывает пироптоз клеток-хозяев и высвобождение DAMP, которые могут быть лигандами TLR и еще больше усиливать воспаление. Эти изменения в материнской иммунной системе имеют последствия для клинического течения COVID-19, а также для лечения и профилактики COVID-19 во время беременности [6].

Цель работы. Провести исследование динамики гуморального иммунитета у беременных, перенесших COVID-19 в I и II триместрах беременности.

Материалы и методы. Материалом для исследования явились образцы сыворотки и плазмы крови, полученные в динамике от 110 беременных, перенесших COVID-19 в I и II триместрах беременности на различных сроках гестации в возрасте 18–45 лет (средний возраст – 31,9 лет). Все беременные являлись пациентками УЗ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», диагноз COVID-19 был подтвержден методом полимеразной цепной реакции. Забор материала для проведения иммуноферментного анализа осуществлялся во время плановых визитов пациенток к врачу в медучреждение раз в месяц с момента получения положительного результата качественного ПЦР-теста до момента родов. Для иммуноферментного анализа использовался набор реагентов «SARS-CoV-2 IgG», предназначенный для качественного и количественного выявления иммуноглобулинов класса G к коронавирусу SARS-CoV-2, производства ООО НПФ «Литех», Москва, Российская Федерация. При постановке реакции руководствовались инструкциями производителя. Полученные результаты интерпретировали согласно инструкциям по применению соответствующих диагностических наборов. Предварительное качественное определения РНК SARS-CoV-2 в клиническом материале (осуществлялось с помощью набора реагентов «ОТ-ПЦР-РВ-SARS-CoV-2», предназначенного для качественного определения (скрининг, мониторинг) РНК коронавируса SARS-CoV-2 в препаратах НК, выделенных из проб, полученных при взятии мазка из носа, носоглотки и/или

ротоглотки, промывных вод бронхов, полученных при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), мокроты, производство СИНТОЛ, Москва, Российская Федерация. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Vinormal proportion.

Результаты. Согласно результатам проведенных серологических исследований, выполненных методом иммуноферментного анализа (ИФА), направленных на выявление специфических антител (АТ) к коронавирусу SARS-CoV-2 в сыворотке и плазме крови, полученных от беременных, перенесших COVID-19 в I и II триместрах беременности, частота обнаружения иммуноглобулинов G в первый месяц после перенесенной коронавирусной инфекции составила $66,36 \pm 4,5\%$ (выявлялись у 73 из 110 пациенток), во второй – $60,00 \pm 4,7\%$ (выявлялись у 66 из 110 пациенток), на третий месяц после перенесенной коронавирусной инфекции частота снизилась до $31,83 \pm 4,4\%$ (выявлялись у 35 из 110 пациенток), на четвертый месяц – $18,18 \pm 3,7\%$ (выявлялись у 20 из 110 пациенток), на пятый месяц – $12,73 \pm 3,7\%$ (выявлялись у 14 из 110 пациенток), на шестой – $5,45 \pm 2,2\%$ (выявлялись у 6 из 110 пациенток). Результаты представлены на рисунке 1.

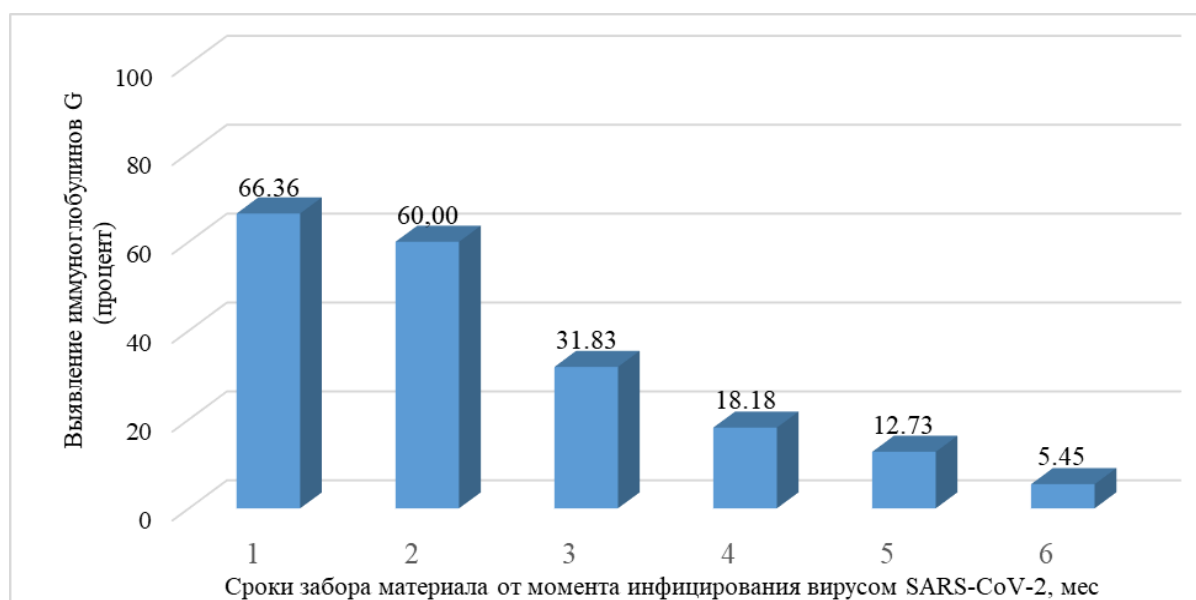


Рисунок 1 – Динамика выявления иммуноглобулинов G к вирусу SARS-CoV-2 у беременных

Установлено, что доля серонегативных и восприимчивых к коронавирусной инфекции лиц с увеличением срока беременности нарастает, что косвенно свидетельствует о постепенном понижении иммунологической защищенности в период беременности и, по всей видимости, обусловлено особенностями гормональной перестройки в организме женщины. Максимальное снижение титра антител наблюдалось между вторым и третьим месяцем исследований.

Также в процессе исследования была выявлена группа пациенток, составляющая $33,64 \pm 4,5\%$ от общего числа исследований (37 из 110 пациенток), у которых после перенесенной коронавирусной инфекции не наблюдалась сероконверсия. Такая высокая доля серонегативных лиц может быть обусловлена как модуляционными адаптациями материнской иммунной системы на разных сроках беременности, так и течением самого заболевания.

Заключение. В настоящей работе изложены результаты серологических исследований, демонстрирующие особенности динамики показателей гуморального иммунитета (иммуноглобулинов G) у беременных, перенесших COVID-19 в I

и II триместрах беременности. Установлено, что у беременных с лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией частота выявления иммуноглобулинов G составила $66,36 \pm 4,5\%$ в первый месяц после перенесенной инфекции, $60,00 \pm 4,7\%$ во второй месяц, затем наблюдалось снижение частоты выявления титра антител. Также в процессе исследования была выявлена группа пациенток, составляющая $33,64 \pm 4,5\%$ от общего числа исследований, у которых после перенесенной коронавирусной инфекции не наблюдалась сероконверсия. Анализ полученных результатов показывает необходимость учета особенностей инфекционного процесса у беременных с учетом изменений, происходящих в иммунной системе в процессе гестации. Также скрининговые исследования динамики показателей гуморального иммунитета являются важными для оптимизации и эффективности процесса вакцинации беременных женщин.

Представленные данные указывают на необходимость дополнительной вакцинации беременных женщин с целью дополнительной защиты матери и ребенка от тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Литература

1. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507–513.
2. Frampton, D. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study / D. Frampton [et al.] // *Lancet Infect Dis*. – 2021.
3. Akhtar, H. COVID-19 (SARS-CoV-2) Infection in Pregnancy: A Systematic Review / H. Akhtar [et al.] // *Gynecol Obstet Invest*. – 2020. – Vol. 85, № 4. – P. 295–306.
4. Dang, D. Potential effects of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on fetuses and newborns are worthy of attention / D. Dang [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2020.
5. Diriba, K. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal–fetal transmission: a systematic review and meta-analysis / K. Diriba, E. Awulachew, E. Getu // *Eur J Med Res*. – 2020. – Vol. 25.
6. Mascio, D. Di Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis / D. Di Mascio [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM*. – 2020. – Vol. 2, № 2. – P. 100107.

STUDY OF THE DYNAMICS OF HUMORAL IMMUNITY INDICATORS IN PREGNANT WOMEN WHO UNDERWENT COVID-19 IN THE I AND II TRIMESTERS OF PREGNANCY

**Gudel A.S.¹, Yurkevich T.Y.², Gasich E.L.¹, Pribushenya O.V.², Klimovich O.V.¹,
Krasko A.G.¹**

¹ *The Republican Research and Practical Center
for Epidemiology and Microbiology,*

² *National medical center «Mother and child»,
Minsk, Belarus*

This paper analyzes data on the dynamics of humoral immunity (immunoglobulin G) in 110 pregnant women who underwent COVID-19 in the I and II trimesters of pregnancy. The pregnant women were at various gestation periods at the age of 18–45 years (the average age was 31.9 years). The production of immunoglobulin G began on average 7 days after the onset of symptoms and peaked in the first month after the coronavirus infection. Then there was a gradual decrease in the antibody titer and an increase in the number of seronegative patients. The maximum decrease in antibody titer was observed between the second and third months of the studies.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2 coronavirus, pregnancy, humoral immunity.

Поступила 15.10.2021

ГИПЕРСТИМУЛЯЦИЯ ЯИЧНИКОВ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Дражина О.Г., Савицкая В.М., Лебедько А.В.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Практическому врачу, несвязанному с вспомогательными репродуктивными технологиями, сложно дифференцировать грань между стимулированными и гиперстимулированными яичниками. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – это чрезмерная системная реакция на стимуляцию яичников, характеризующаяся большим числом клинических и лабораторных проявлений. Нами проведен анализ ранее опубликованных данных и собственных наблюдений, проведена попытка определения частоты СГЯ, потребовавшего госпитализации в стационар, расставлены акценты по диагностике.

Ключевые слова: гиперстимуляция яичников, диагностика.

Введение. Забор материала в случае вспомогательных репродуктивных технологий происходит на фоне стимуляции овуляции. К сожалению, очень сложно дифференцировать грань между стимулированными и гиперстимулированными яичниками. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – это чрезмерная системная реакция на стимуляцию яичников, характеризующаяся большим числом клинических и лабораторных проявлений. В настоящее время частота стимуляции овуляции выросла в связи с ростом вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Это требует большего внимания врачей всех специальностей для своевременной постановки диагноза СГЯ. Различают ранний СГЯ, который развивается во время стимуляции овуляции или в течение первых семи дней после ее завершения (пункции фолликулов), ассоциируется с введением препаратов, стимулирующих рост и созревание фолликулов. В случае имплантации эмбриона, чаще всего наблюдается ухудшение состояния пациентки, длящееся до срока 12 недель беременности. Если беременность не наступает, то симптомы СГЯ чаще всего «уходят» с наступлением менструации. Поздний СГЯ устанавливается при развитии синдрома на сроках более 7 дней после завершения стимуляции овуляции (пункции фолликулов). Данный вариант СГЯ связывают с наступлением беременности и рассматривают как присоединение активной продукции эндогенного хорионического гонадотропина (ХГ).

Цель работы. Провести анализ ранее опубликованных данных и собственных наблюдений, попытку определения частота СГЯ, потребовавшей госпитализации в стационар, расставить акценты в диагностике.

Материалы и методы. Нами проведен ретроспективный анализ данных кабинета ВРТ и поступления пациенток с СГЯ в родильный дом № 2 г. Минска за 2014–2020 гг.

Обсуждение и результаты. По данным отделения ВРТ за период с 2014 по 2020 г. проведено 1384 трансвагинальных пункций для забора яйцеклеток. По данным стационара проведено 69 пациенток с диагнозом гиперстимуляции яичников средней и тяжелой степени. Однако объективно оценить частоту СГЯ не возможно, так как поступление в наш стационар было из разных центров, получить данные которых по количеству трансвагинальных пункций за указанный период не представилось возможным. По опыту ведения такой патологии наиболее важными явились оценка риска СГЯ, своевременная диагностика и госпитализация.

При наблюдении за пациенткой, которой проводится стимуляция овуляции, необходимо тщательно соблюдать требования классического врачебного опроса,

осмотра и объективного исследования по системам и органам и отражать полученные сведения в медицинской документации. Жалобы, пульс, артериальное давление, диурез, динамика веса, изменение окружности живота достаточно информативны для оценки состояния женщины после стимуляции овуляции. А величина гематокрита – один из критериев в оценке степени тяжести СГЯ. Важно проводить дифференциальную диагностику клинико-лабораторных проявлений при стимуляции овуляции и гиперстимуляции яичников.

Важно различать исходные факторы риска синдрома гиперстимуляции яичников: СГЯ в анамнезе; поликистозные яичники; мультифолликулярные яичники; возраст пациентки менее 35 лет; астеническое телосложение; дефицит массы тела (индекс массы тела <18,5); высокий уровень эстрогенов; уровень АМГ более 3,5 нг/мл и др. Необходимо оценивать также поздние факторы риска, возникающие в ходе индукции овуляции, среди которых наиболее значимым считается рост большого числа фолликулов (больше 20), а в последующем – наступление многоплодной беременности. Для постановки диагноза важно знать, какие лекарственные средства, по какой схеме вводились пациентке. Для этого пациентка должна иметь выписку (данные) от врача, проводившего стимуляцию овуляции.

При осмотре необходимо обращать внимание на следующие объективные данные. Пациентка в сознании, контактна, адекватна. Возможно появление неврологической симптоматики (мелькания мушек перед глазами, шума в ушах, снижения остроты слуха, забывчивость) как возможных симптомов тромбоза сосудов головного мозга. Положение пациентки в постели может быть вынужденное (полусидя, приподнятый головной, ограничения в акте дыхания в связи с асцитом). Кожные покровы обычно сухие, бледные, возможны акроцианоз и субиктеричность. Слизистые оболочки чистые, сухие, возможна иктеричность склер. Могут наблюдаться отеки передней брюшной стенки, наружных половых органов, верхних и нижних конечностей, в тяжелых случаях – анасарка. Повышенное внутрибрюшное давление, вызванное увеличением яичников и асцитом, нарушает дыхание, способствует развитию застойных явлений в органах брюшной полости и почках, тромбозу сосудов. Возможны боли, отек конечностей, головы, шеи, связанный с тромбозом глубоких вен. Субфебрильное повышение температуры связано с изменением гормонального фона, эндогенными пирогенными механизмами, но может быть симптомом развития сопутствующих инфекционных процессов мочевыводящих, верхних дыхательных путей, развития флебитов при тромбозах, а также воспаления в месте постановки катетеров.

Первичными изменениями в работе сердечно-сосудистой системы будут тахикардия, гипотензия, приглушение тонов сердца. Характерно тахипноэ при физической нагрузке или в состоянии покоя, притупление легочного звука, ослабление дыхательных шумов при плевральном выпоте. Живот может быть напряжен, увеличен за счет асцита, незначительно болезненный во всех отделах (чаще в нижних, в проекции яичников), участвует в акте дыхания или отстаёт. Возможно, появление слабо положительных симптомов раздражения брюшины, нарастание их при перекурте, разрыве яичника, кровотечении. Доступна пальпация увеличенных яичников и выступающей печени из-под края реберной дуги. Гинекологический осмотр проводится по показаниям.

Информативно преобладание выпитого (в сочетании с прелитым) объема жидкости над выделенным, нарастание массы тела. Грозным признаком является снижение суточного диуреза (менее 1000 мл), максимальная тревога при нарушении функции почек, которая легко диагностируется по олигурии (мочи менее 500 мл), анурии. Дизурия может быть связана с давлением увеличенных в размерах яичников на мочевой пузырь. Симптом поколачивания по пояснице отрицательный с обеих сторон.

Изменения в лабораторных анализах следующие. В общем анализе крови в первую очередь указывают на нарастающую гемоконцентрацию. Показатели

гематокрита более 45%, гемоглобина более 140 г/л, тромбоцитоз до $500\text{--}600 \times 10^9/\text{л}$ говорят о СГЯ тяжелой степени. Гематокрит более 55% указывает на критическое состояние пациентки. Лейкоцитоз в большей степени отражает гемоконцентрацию (может достигать до $50 \times 10^9/\text{л}$ без сдвига влево). Сдвиг лейкоцитарной формулы указывает на нарастание воспалительной реакции, чаще всего обусловленной обострением течения хронических инфекций (пиеонефрит), активацией условно-патогенной флоры (пневмония), а также присоединением требующих оперативного лечения осложнений (перекрут придатков матки, аппендицит, пельвиоперитонит, перитонит). В биохимическом анализе крови выявляется нарушение электролитного баланса (гиперкалиемия и гипонатриемия) со снижением осмолярности плазмы, гипопроteinемия, гипоальбуминемия, высокий уровень С-реактивного белка, прокальцитонина, повышение уровня печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина, креатинина и мочевины. Повышенный уровень воспалительных маркеров расценивается как системная воспалительная реакция. Нарастание уровня ХГЧ может говорить о наступлении беременности. Определение онкомаркеров не имеет значения. В гемостазиограмме может быть повышение уровня фибриногена, фактора Виллебранда, снижение концентрации антитромбина III, увеличение Д-димеров и нормальные показатели АЧТВ, протромбинового индекса, МНО. В общем анализе мочи возможна протеинурия, высокая плотность (более 1,020). Асцитическая жидкость может содержать большое количество белка (до 47 ± 22 г/л).

Актуальным является УЗИ: легко визуализируются увеличенные яичники (до 6 и более см в диаметре, с множественными кистами), возможно увеличение размеров печени, наличие свободной жидкости в малом тазу, брюшной, плевральной полостях, полости перикарда. Важна регистрация плодного яйца в полости матки при наступлении беременности, для исключения эктопической локализации, требующей прекращения беременности в максимально раннем сроке. Рентгенография проводится по строгим показаниям, при подозрении на респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), тромбоэмболию, пневмонию, фиброз легких. В процессе ведения больных с СГЯ могут понадобиться другие исследования, что обусловлено хирургическими осложнениями (перекрут придатков матки, разрыв яичника, внематочная беременность, острая язва ЖКТ), которые сопровождаются внутрибрюшным кровотечением, развитием перитонита, обострением хронических соматических заболеваний.

В зависимости от клинических проявлений СГЯ определяют степень тяжести процесса. В анамнезе есть указание на стимуляцию функции яичников в данном менструальном цикле. По классификации СГЯ (Rizk B., Aboughlar M.A.) различают:

- СГЯ легкой степени. Жалобы: абдоминальный дискомфорт (чувство тяжести, напряжение, вздутие и незначительные тянущие боли в животе). Общее состояние удовлетворительное. Частота дыхания, пульс, АД в пределах нормы. УЗИ: диаметр яичников < 8 см (размер их может не коррелировать со степенью тяжести СГЯ), в них множество фолликулов и лютеиновых кист. Асцит может отсутствовать или быть в виде выпота в малом тазу. Гематокрит < 40%.

- СГЯ средней степени. Жалобы: явления абдоминального дискомфорта и боли в животе более выраженные. Появляются гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, реже диарея). Общее состояние больных удовлетворительное. Частота дыхания, пульс могут быть несущественно учащены, АД в пределах нормы или понижено. Прибавка массы тела. Увеличение окружности живота. УЗИ: диаметр яичников > 8 см, асцит. Гематокрит 40–45%.

- СГЯ тяжелой степени. Жалобы: те же, что при средней степени тяжести, могут быть более выраженными; иногда чувство страха. Вынужденное положение в постели (сидя). Общее состояние средней тяжести или тяжелое. Одышка, тахикардия, гипотония. Живот увеличен в объеме за счет выраженного напряженного асцита. Жидкость может быть обнаружена в плевральной и перикардиальной полостях. Отеки,

анасарка. Расстройство гемодинамики органов малого таза может проявляться развитием отека наружных половых органов. УЗИ: яичники превышают 12см в диаметре. Олигурия. Гемоконцентрация, гематокрит > 45%. Гипопротеинемия. Лейкоцитоз > $15 \times 10^9/\text{л}$. Выделяют также СГЯ критической степени. Жалобы и объективные данные те же, что при тяжелой степени. Напряженный асцит или массивный гидроторакс. Острая почечная недостаточность, анурия. Тромбоэмболические осложнения. Гематокрит $\geq 55\%$. Лейкоцитоз $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$. Респираторный дистресс-синдром взрослых.

Осложнениями СГЯ, угрожающими жизни больной, являются тромбоэмболия, почечная недостаточность и респираторный дистресс-синдром взрослых. Гиповолемия и гемоконцентрация – основа для развития коагулопатии. Кроме того, снижение двигательной активности, венозного возврата (в связи с увеличением яичников, асцитом), повышение активности тромбоцитов, факторов свертывающей системы, ингибиторов фибринолиза несут дополнительный высокий риск развития тромботических осложнений, даже после купирования симптомов СГЯ во время беременности. Типично тромбообразование в венозном русле с преимущественной локализацией в сосудах верхних конечностей, шеи и головы. Однако возможны случаи спонтанного артериального тромбоза с локализацией в сосудах головного мозга и сетчатки, реже в бедренно-подколенных, сонных, подключичных, подвздошных, локтевых, брыжеечных артериях и аорте. Следствием гиповолемии, вызванной перераспределением жидкости из сосудистого русла в третье пространство, является нарушение перфузии почек, что может привести к острой почечной недостаточности (ОПН). Поэтому важно поддержание ОЦК и тщательный контроль за функцией почек. Основными клиническими симптомами респираторного дистресс-синдрома взрослых являются дыхательная недостаточность и рефракторная гипоксемия (даже при дыхании 100% кислородом). РДСВ – редкое осложнение, лечение которого проводится на фоне искусственной вентиляции легких.

Заключение. СГЯ в диагностическом плане непростое состояние. Своевременная диагностика и выявление групп риска по развитию СГЯ лежит в основе профилактики тяжелых состояний. Важно иметь данные о ходе проводившейся терапии пациентке на предыдущем этапе. Необходимо создание единой базы для регистрации всех случаев СГЯ в республике.

OVARIAN HYPERSTIMULATION AS A COMPLICATION OF AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Drazhina O.G., Savickaya V.M., Lebedko A.V.

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

It is difficult for a practitioner unrelated to assisted reproductive technologies to differentiate between stimulated and hyperstimulated ovaries. Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is an excessive systemic response to ovarian stimulation, characterized by a large number of clinical and laboratory manifestations. We analyzed previously published data and our own observations, made an attempt to determine the incidence of OHSS, which required hospitalization in a hospital, highlighted the emphasis on diagnostics.

Keywords: ovarian hyperstimulation, diagnostics.

Поступила 05.10.2021

ВНУТРИУТРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ПОИСК ПРОГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Захаренкова Т.Н.

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

Резюме. Значимыми факторы риска и возможного прогноза реализации ВУИ у 138 беременных группы материнского риска по инфицированию явились: курение ($p=0,008$), вагинит во время беременности ($p<0,0001$), маловодие ($p=0,01$), признаки хронической плацентарной недостаточности по данным кардиотокографии и доплерометрии ($p=0,04$), преждевременные роды ($p<0,0001$) и ПРПО ($p<0,0001$) с безводным периодом более 8 часов 50 минут, хориоамнионит в родах ($p<0,0001$), асфикция новорожденного ($p<0,0001$). Выполнение кесарева сечения не снижает риск ВУИ ($p=0,0001$). Уровень провоспалительного цитокина ФНО α в пуповинной крови может выступать в качестве лабораторного критерия ВУИ у новорожденных ($Z=2,62$; $p=0,009$), а в плацентах чаще наблюдаются инволютивно-дистрофические изменения ($p<0,0001$) на фоне базального децидуита ($p=0,0002$), омфаловаскулита ($p=0,0008$) и мембранита ($p=0,001$).

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, факторы риска, осложнения беременности, ФНО α в пуповинной крови, гистология плаценты.

Введение. Проблема внутриутробной инфекции (ВУИ), несмотря на большое число исследований, проведенных в этом направлении, остается по-прежнему актуальной. Так как при ВУИ источником инфекции для плода и новорожденного является мать во время беременности или в родах, понятно, что широкое распространение у беременных инфекционных заболеваний урогенитального тракта, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и даже ротовой полости ассоциируется с увеличением частоты случаев инфекции у плода и новорожденного.

Тем не менее, какие микроорганизмы, при каких условиях нарушают так называемое состояние равновесия и вызывают заболевание, предстоит ее исследовать. Все большую нишу занимают условно-патогенные микроорганизмы в развитии ВУИ, при этом даже латентная, не замеченная беременной и не диагностированная доступными на практике клинико-лабораторными методами урогенитальная инфекция способна вызывать тяжелые инфекционные заболевания новорожденных: пневмонию, сепсис, поражение желудочно-кишечного тракта и головного мозга [1,2,3,4]. В свою очередь хроническая или острая инфекция матери, осложненное течение беременности, сопровождающееся отслойкой амниона и хориона на ранних сроках, истмико-цервикальной недостаточностью, способствует реализации ВУИ [5,6,7].

Гипотеза о стерильности амниотической полости, плаценты, кишечника плода имеет как своих сторонников, так и противников. Одни считают, что выявляемые микросообщества не доказывают факт колонизации полости матки микроорганизмами в норме, другие находят определенных микроорганизмов в амниотической полости, плаценте, утверждая, что их состав влияет на развитие осложнений беременности [8,9]. И даже проникновение микроорганизмов к плоду лишь в 12% случаев манифестирует как инфекционное заболевание [10], но значимо чаще сопряжено с высоким риском формирования плацентарной недостаточности, нарушения развития и роста плода, преждевременных родов, разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности, увеличением числа случаев перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности [2,11,12].

В свою очередь, комплекс мероприятий для диагностики внутриматочной инвазии микроорганизмов и воспаления во всем мире ограничен. Ультразвуковые критерии ВУИ в основном неспецифичны. Только острый хориоамнионит сопровождается системными воспалительными изменениями. Единственным методом лабораторного доказательства интраамниотического инфицирования является амниоцентез и бактериологическое или ПЦР исследование околоплодных вод. Но так как микробная инвазия наблюдается только у 10–14% женщин с преждевременными родами, а сама процедура имеет риск досрочного прерывания беременности амниоцентез не нашел широкого практического распространения для диагностики ВУИ [13].

Только гистологическое исследование тканей последа позволяет верифицировать хориоамнионит, объективный критерий внутриматочной инфекции, и только наличие клиничко-лабораторных признаков инфекции у новорожденного свидетельствует о реализации внутриутробной инфекции, но данные критерии являются поздними, лишь подтверждающими ВУИ. В настоящее время во всем мире продолжается поиск прогностических критериев ВУИ. Многие предлагают шкалу риска ВУИ новорожденного основываясь на анамнезе матери, особенностях течения беременности [14,15]. Другие ученые ведут поиски лабораторных маркеров интраамниальной инфекции, изучая С-реактивный белок в вагинальном секрете, митохондриальная ДНК, аминокислоту N-ацетилцистеин, провоспалительные цитокины в цервикальной слизи и амниотической жидкости [13], уровни противомикробных пептидов и факторы эндотелиальной дисфункции в цервикальной слизи [14].

Прогнозирование и предупреждение ВУИ является перспективным направлением научного поиска в акушерстве и неонатологии, в частности, благодаря внедрению в практику современных высокотехнологических методов оценки биоценоза, определения цитокинового статуса. Дальнейшие исследования позволят разработать комплекс диагностических и лечебных мероприятий при риске ВУИ и снизить число инфекционно-воспалительных заболеваний беременных и новорожденных, улучшить демографическую ситуацию.

Цель исследования: определить факторы риска реализации и возможные маркеры прогноза внутриутробной инфекции у беременных.

Материалы и методы. В исследование были включены 138 беременных, родоразрешенных в УЗ «Гомельская городская клиническая больница №2», отнесенных в группу материнского риска по инфицированию. Согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь №17 от 19.02.2018 **клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»**, критериями группы риска по инфицированию являются: инфекции, передаваемые половым путем; острые и хронические очаги инфекции; вагиниты и вагиноз; женское бесплодие; задержка роста плода; курение; истмико-цервикальная недостаточность; инфекции группы TORCH, ВИЧ, ВГС и другие инфекции; многоводие.

Основную группу составили 39 женщин, у детей которых наблюдались инфекционно-воспалительные заболевания, классифицируемые как ВУИ. В группу сравнения вошли 99 женщин, дети которых родились без признаков ВУИ. Изучены особенности акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, течение беременности и родов в группах исследования. Все женщины обследованы методом ПЦР-РТ для определения количества ДНК условно-патогенных микоплазм *Ureaplasma parvum* (*U. parvum*), *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*), *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*), а так же абсолютных патогенов *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) и *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) в цервикальном канале с помощью наборов реагентов «АмплиСенс ФлороЦеноз/Микоплазмы- FL», «АмплиСенс *M. genitalium*-скрин-титр-FL» и «АмплиСенс *Chlamydia trachomatis*-скрин-титр-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, РФ).

Методом ИФА определяли сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α в венозной крови женщины и пуповинной крови с использованием тест систем «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» (ЗАО Вектор-БЕСТ, Россия). Во всех случаях проведено гистологическое исследование последов.

Полученные данные обрабатывались при помощи программ Excel (2016), «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Для установления значимости различий частот наблюдений при межгрупповом сравнении использовали критерий χ^2 , точный критерий Фишера. Количественные признаки представлены как медиана (Me) с интерквартильным размахом (25-й; 75-й процентиля). Для сопоставления двух независимых групп по количественным признакам использовали критерий Манна-Уитни (Z). Для получения диагностически значимых показателей количественных признаков использован метод построения ROC-кривых с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp) полученных моделей. Различия между группами считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования. Из 138 беременных группы риска по инфицированию, включенных в исследование, у 39 (28%) беременных наблюдалась реализация внутриутробной инфекции в виде инфекционно-воспалительного заболевания у новорожденного (основная группа). При этом у 32 новорожденных наблюдалась тяжелая ВУИ: 6 (15,4%) случаев сепсиса с преимущественным поражением легких и 26 (66,7%) случаев врожденной пневмонии. Еще в 5 (12,8%) случаях у новорожденных диагностирован конъюнктивит, в 2 (5,1%) случаях – везикулопустулез.

Женщины основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту 26 (23;29) лет и 25 (23;29) лет соответственно ($p=0,42$), по уровню образования, семейному статусу, паритету беременности и родов. Примерно с одинаковой частотой в группах наблюдались пациенты с осложненным акушерским анамнезом 13 (33,3%) и 30 (30,3%) пациентов в группах соответственно ($p=0,89$) и гинекологическим анамнезом – 22 (56,4%) и 51 (51,5%) пациентов, соответственно ($p=0,74$). Из соматических инфекционно-воспалительных заболеваний в группах наблюдались хронический пиелонефрит, тонзиллит, фарингит, гепатит, которые выявлены в анамнезе у 13 (33,3%) женщин основной группы и у 24 (24,2%) пациентов группы сравнения ($p=0,38$). Генитальные инфекции, в том числе инфекции, передаваемые половым путем, до беременности диагностированы у 16 (41%) пациентов основной группы и 47 (47,5%) женщин группы сравнения ($p=0,62$). Цервицит наблюдался у 15 (38,5%) пациенток основной группы и 28 (28,3%) женщин группы сравнения ($p=0,338$). Хронический сальпингоофорит был в анамнезе у 3 (7,7%) женщин основной группы и 6 (6,1%) пациентов группы сравнения ($p=0,973$). Группы значительно различались по числу курящих пациентов, число которых в основной группе составило 13 (33,3%) против 12 (12,1%) в группе сравнения ($p=0,008$). Таким образом, группы исследования были сопоставимы по основным факторам риска инфицирования, имеющимся на момент наступления беременности, различаясь лишь по числу курящих пациентов и с некоторой тенденцией более частого хронического цервицита в основной группе.

Анализ течения беременности и родов выявил значимые различия между группами, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Осложнения беременности и родов у женщин группы риска ВУИ

Осложнения	Основная группа (n=40)	Группа сравнения (n=99)	Уровень значимости, p
Угрожающее прерывание в I–III триместрах	26 (66,7%)	47 (47,5%)	0,058
Инфекции мочевых путей	14 (35,9%)	27 (27,3%)	0,43
Острые инфекции дыхательных путей	14 (35,9%)	25 (25,3%)	0,3
Анемия беременных	15 (38,5%)	60 (60,6%)	0,04
Вагинит	36 (92,3%)	74 (74,7%)	0,038
Хроническая плацентарная недостаточность	16 (41,0%)	22 (22,2%)	0,044
Преждевременный разрыв плодных оболочек	25 (64,1%)	18 (18,2%)	<0,0001
Преждевременные роды	31(79,5%)	20 (20,2%)	<0,0001
Хориоамнионит в родах	12 (30,8%)	2 (2,0%)	<0,0001
Асфиксия новорожденного	33 (84,6%)	19 (19,2%)	p<0,0001

Несмотря на общий высокий уровень угрожающего прерывания беременности в обеих группах, четко прослеживается тенденция увеличения этого осложнения при реализации ВУИ ($p=0,058$). Не выявлено отличий по частоте встречаемости инфекций мочевых и дыхательных путей у беременных обеих групп. Тем не менее, в основной группе значимо чаще беременность осложнялась вагинитом, который наблюдался в 92,3% случаев против 74,7% ($p=0,038$). При этом следует отметить высокую частоту выделения урогенитальных микоплазм у беременных обеих групп – 77,5% (107 из 138 человек), с частотой 76,9% и 77,8% соответственно по группам. Наиболее часто выявляемым видом была *U. parvum* – у 27 (69,2%) пациентов основной группы и 63 (63,6%) женщин группы сравнения ($p=0,171$). *U. urealyticum* диагностирована у 2 (5,1%) беременных основной группы и 18 (18,2%) женщин группы сравнения ($p=0,061$), а *M. hominis* – у 13 (33,3%) и 25 (25,2%) беременных по группам соответственно ($p=0,398$). Абсолютный патоген *M. genitalium* встречалась с частотой 13,8% (18 из 138) среди беременных в исследовании – у 7 (17,9%) беременных основной группы и 11 (11,1%) беременных группы сравнения ($p=0,428$). Еще один патоген *S. trachomatis* обнаружена у 5,8% (8 из 138) беременных в исследовании с частотой 10,3% (4 случая) в основной группе и у 4,0% (4 случая) в группе сравнения ($p=0,222$). Анемия беременных чаще была у пациентов группы сравнения – 60,6% против 38,5% ($p=0,04$). Все пациентки получали этиопатогенетическое лечение в соответствии с клиническими протоколами.

Анализ динамических ультразвуковых исследований, проводимых в скрининговые сроки или по показаниям, показал, что только у одной пациентки группы сравнения (1,0%) в первом триместре выявлена ретрохориальная гематома. У 14 (35,9%) беременных основной группы и 32 (32,3%) женщин группы сравнения визуализировалась неоднородная плацента ($p=0,693$), у 2 (5,1%) основной группы и 9 (9,1%) – группы сравнения – нарушения маточно-плацентарного/фетоплацентарного кровотока ($p=0,728$). Синдром задержки роста плода диагностирован у 3 (17,9%) пациентов основной группы и 4 (6,1%) – группы сравнения ($p=0,403$). Аномальное количество околоплодных вод наблюдалось значимо чаще в основной группе – у 11 (28,2%) беременных против 10 (10,1%) группы сравнения ($p=0,015$). Группы не различались по числу случаев многоводия, которое наблюдалось у 1 (2,6%) женщины

в основной группе и у 2 (2,0%) беременных группы сравнения, но маловодие значимо чаще было в основной группе – у 10 (25,6%) беременных против 8 (8,1%) случаев в группе сравнения ($p=0,01$). Хроническая плацентарная недостаточность по совокупности клинико-инструментальных данных (кардиотокография и УЗИ с доплерометрией) значимо чаще была диагностирована у беременных основной группы и составила 16 (41,0%) против 22 (22,2%) – в группе сравнения ($p=0,04$).

В основной группе значимо чаще, чем в группе сравнения наблюдались преждевременные роды – в 79,5% случаев против 20,2% ($p<0,0001$). В этой связи в основной группе срок родов был меньше, чем в группе сравнения и составил 234 (221; 253) дня против 273 (262; 277) дня ($Z=-5,67$; $p<0,0001$), при этом вес новорожденных составил 2220 (1782; 2752) г и 3240 (2980; 3685) г соответственно по группам ($Z=-5,06$; $p<0,0001$). Так же группы различались по сроку преждевременных родов. В основной группе наблюдались более ранние преждевременные роды на сроке 234 (214; 241) дня против 243 (236; 253) дня в группе сравнения ($Z=2,97$; $p<0,0001$).

В основной группе значимо чаще, чем в группе сравнения началу родовой деятельности предшествовал разрыв плодных оболочек – в 64,1% случаев против 18,2% случаев ($p<0,0001$). Длительность безводного периода составила 875 (303,3; 2926,8) мин, а в группе сравнения – 220 (81,3; 350,0) мин ($Z=5,60$; $p<0,0001$). Нередко безводный период был увеличен за счет тактики пролонгирования недоношенной беременности после разрыва плодных оболочек для проведения курса антенатальной профилактики синдрома дыхательных расстройств плода путем введения матери глюкокортикоидов. С помощью ROC- анализа определено, что при длительности безводного периода более 8 часов 50 минут (530 мин) значимо повышается риск ВУИ новорожденного ($AUC=0,81$, 95%CI 0,73–0,87, $p=0,0001$, $Se=64,1\%$, $Sp=93,9\%$), что показано на рисунке 1.

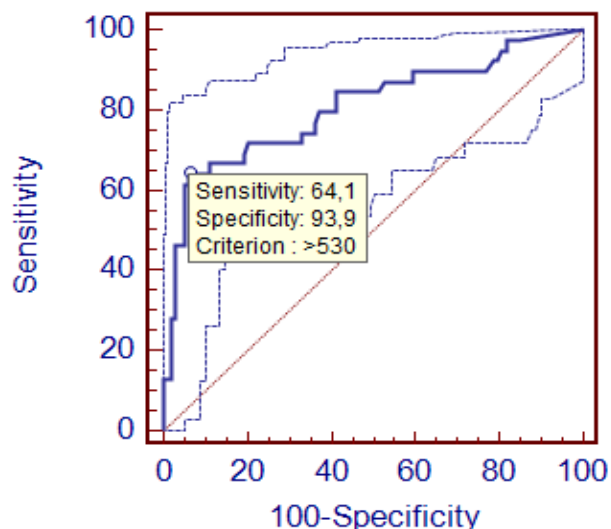


Рисунок 1 – Модель развития внутриутробной инфекции в зависимости от длительности безводного периода

У 12 (30,8%) рожениц в основной группе наблюдались клинико-лабораторные признаки хориоамнионита, что было значимо чаще, чем в группе сравнения – 2 (2,0%) рожениц ($p<0,0001$).

В основной группе в связи с высоким процентом досрочных родов пациенты чаще были родоразрешены с помощью кесарева сечения – 24 (61,5%) против 25 (25,3%) в группе сравнения ($p=0,0001$), где процент абдоминального родоразрешения не отличался от популяционного уровня. Тем не менее, число детей, родившихся в состоянии асфиксии, в основной группе было значимо больше – 84,6% новорожденных против 19,2% детей в группе сравнения ($p<0,0001$). При этом в основной группе 5 (12,8%) детей родилось в тяжелой асфиксии и 28 (71,8%) – в умеренной, и на 5 минуте

у 26 (65,8%) новорожденных асфиксия сохранялась. В группе сравнения во всех случаях асфиксия была умеренной и на 5 минуте сохранялась у 8 (9%) новорожденных. В основной группе в 3 случаях наблюдались неблагоприятные исходы, когда недоношенные дети умерли на первом году жизни: один ребенок с тяжелой генерализованной инфекцией умер через 2 часа после родов (врожденный листериоз по данным вскрытия), один с генерализованной инфекцией – через месяц и один, родившийся весом 1400г с врожденной пневмонией умер через 8 месяцев. Показатель младенческой смертности в основной группе составил 77%. В группе сравнения таких случаев не было.

Проведена оценка показателей цитокинового статуса в сыворотке крови матери и пуповинной крови новорожденного. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови матери и пуповинной крови, пг/мл, n, Me (25; 75%)

Показатель	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=99)
Концентрация ИЛ-6 вен.	8,84 (0,18; 25,30)	13,15 (0,94; 31,78)
Концентрация ИЛ-8 вен.	5,79 (0,48; 14,12)	4,50 (2,19; 9,55)
Концентрация ФНО α вен.	0,12 (0,10; 0,28)	0,12 (0,07; 0,63)
Концентрация ИЛ-6 пуп.	10,39 (0,18; 19,33)	5,08 (0,12; 23,11)
Концентрация ИЛ-8 пуп.	19,12 (8,17; 43,97)	13,21 (8,55; 32,32)
Концентрация ФНО α пуп.	4,08 (0,13; 6,55)*	0,57 (0,12; 3,75)

Как видно из данных таблицы 2, ни один провоспалительный цитокин в сыворотке крови матери не отражал реализацию внутриутробной инфекции у плода. Тем не менее, в пуповинной крови при наличии ВУИ все определяемые показатели были выше, чем в группе сравнения, а концентрация ФНО α была статистически значимо выше в пуповинной крови при наличии у новорожденных ВУИ ($Z=2,62$; $p=0,009$).

Гистологическое исследование последов выявило крайне высокую частоту воспалительных изменений в обеих группах: у 100% пациентов в основной группе и в 94,9% случаев в группе сравнения. При этом в группах примерно с одинаковой частотой наблюдались villuzит и париетальный хориодецидуит. Тем не менее, значимо чаще в плацентах пациентов основной группы, чем группы сравнения выявлены: базальный децидуит – в 18 (46,2%) против 14 (14,1%) случаев ($p=0,0002$), омфаловаскулита – в 17 (43,6%) против 15 (15,2%) случаев ($p=0,0008$) и мембранита – в 13 (33,3%) против 9 (9,1%) случаев ($p=0,001$). Не выявлено значимых отличий между группами по частоте встречаемости нарушений созревания ворсин (30,8% и 21,2%, соответственно, $p=0,335$) и нарушений кровообращения в плаценте (38,5% и 26,3%, соответственно, $p=0,228$). В то же время, в основной группе значимо чаще, чем в группе сравнения в плацентах наблюдались инволютивно-дистрофические изменения – у 74,4% против 28,3% пациентов ($p<0,0001$).

Течение послеродового периода у рожениц основной группы практически в каждом третьем случае осложнялось субинволюцией матки – 11 (28,2%) против 13 (13,1%) случаев в группе сравнения ($p=0,059$).

Выводы. Курение является важным модифицируемым социально-медицинским фактором риска реализации ВУИ в группе материнского риска ($p=0,008$).

Вагинит во время беременности значимо увеличивает риск реализации ВУИ у плода ($p<0,0001$), так как нередко имеет латентное течение, что остается без внимания врача-акушера-гинеколога в отличии от инфекций мочевых путей и острых инфекций

дыхательных путей, при которых в большинстве своем назначаются антибактериальные лекарственные средства.

Основным ультразвуковыми маркерами ВУИ явилось маловодие ($p=0,01$), а по данным кардиотокографии и доплерометрии значимо чаще регистрировались признаки хронической плацентарной недостаточности ($p=0,04$).

Преждевременные роды ($p<0,0001$), начинающиеся с преждевременного разрыва плодных оболочек ($p<0,0001$) с безводным периодом более 530 мин, развитием хориоамнионита в родах ($p<0,0001$), рождение новорожденного в асфиксии ($p<0,0001$) являются значимыми факторами реализации ВУИ у новорожденного. Выполнение кесарева сечения не снижает риск ВУИ ($p=0,0001$).

Уровень провоспалительного цитокина ФНО α в пуповинной крови может выступать в качестве лабораторного критерия ВУИ у новорожденных ($Z=2,62$; $p=0,009$).

Значимо чаще в плацентах пациентов с реализованной у новорожденного инфекцией, чем в группе сравнения наблюдались базальный децидуит ($p=0,0002$), омфаловаскулит ($p=0,0008$) и мембранит ($p=0,001$), что сопровождалось более частыми инволютивно-дистрофическими изменениями в плаценте ($p<0,0001$).

Все выявленные факторы риска реализации ВУИ являются поздними и не позволяют предупредить развитие инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденного и возможно, только благодаря протективным факторам со стороны самой плаценты или особому состоянию иммунной системы женщины, факторам противомикробной защиты, не произошла манифестация ВУИ у плода/новорожденного в группе сравнения. Таким образом, требуется дальнейший поиск дополнительных прогностических маркеров риска реализации ВУИ и разработки комплекса профилактических мероприятий в группе материнского риска по инфицированию.

Литература

1. Посисеева Л.В. Внутриутробная инфекция: вопросы и ответы / Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. - Т.19, №2. – С.124–128.
2. Evaluation and management of women and newborns with a maternal diagnosis of chorioamnionitis: summary of a workshop / R.D. Higgins, G. Saade, R.A. Polin, W.A. Grobman, I.A. Buhimschi [et al.] / *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol.127, №3. P. 426–36.
3. Long-term risk of neuropsychiatric disease after exposure to infection in utero /Al-Haddad B.J.S., Jacobsson B., Chabra S., Modzelewska D., Olson E.M. [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – №76. – P. 594–602.
4. Захаренкова, Т. Н. Внутриутробная инфекция. Когда ожидать ее реализацию? [Электронный ресурс] / Т. Н. Захаренкова // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21–22 нояб. 2019 г. : в 5 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызинов [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2019. – Т. 1. – С. 149–153. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
5. Клинические особенности и критерии диагностики хориоамнионита на современном этапе / В. Ф. Беженарь, В. А. Шапкайтц, И. А. Добровольская [и др.] // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2018. – № 6. – С. 804–811.
6. Янковская, Н.И. Влияние характера течения беременности и родов на реализацию внутриутробной инфекции у новорожденных / Н.И. Янковская // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 25 января 2019. – С. 639–642.
7. Захаренкова, Т. Н. Истмико-цервикальная недостаточность как фактор риска внутриутробной инфекции / Т. Н. Захаренкова, Ю. Д. Каплан, // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2019. – № 4 (62). – С. 27–32.
8. Pelzer, E. Review: maternal health and the placental microbiome / E. Pelzer, L.F. Gomez-Arango, H.L. Barrett, M.D. Nitert // *Placenta.* – 2017. – Vol.54. – P. 30–37.
9. Walter J. A philosophical perspective on the prenatal in utero microbiome debate / J. Walter, M.W. Hornef / *Microbiome.* – 2021. – V.9, №1:5.
10. Кузьмин, В.Н. Проблема внутриутробной инфекции в современном акушерстве // В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2017. – №3. – С. 32–36.
11. Занько, А.С. Анализ перинатальных заболеваний и потерь при внутриутробных инфекциях в Витебской области и пути их снижения / А.С. Занько, И.М. Арестова, Г.К. Баркун // *Вестник ВГМУ.* – 2012. – Т.11, №2. – С.78–84.

12. Bennett, P.R. Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes / P.R. Bennett, R.G. Brown, D.A. MacIntyre // *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* – 2020. – V.47. – P.503–521.
13. Cobo, T. Noninvasive sampling of the intrauterine environment in women with preterm labor and intact membranes / T. Cobo, M. Kacerovsky, B. Jacobsson // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2018. – V.43. – P.241–249.
14. Долгушина, В.Ф. Клинико-иммунологические критерии внутриматочной инфекции / В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, И.И. Долгушин, Я.В. Лебедева // *Акушерство и гинекология* – 2017. – №1. – С.40–45.
15. Логинова, И. А. Прогнозирование реализации внутриутробного инфицирования и лечебная тактика для новорожденных различной степени перинатального риска / И. А. Логинова, Н. Г. Илькевич, А. В. Гойлова // *Медицинский журнал.* – 2012. – № 4. – С. 149–152.

INTRAUTERINE INFECTION: THE SEARCH FOR PREDICTIVE MARKERS

Zakharenkova T.N.

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Significant risk factors and a possible prognosis for the intrauterine infection (IUI) in 138 pregnant women from the group of maternal risk for infection were: smoking ($p = 0.008$), vaginitis during pregnancy ($p < 0.0001$), oligohydramnion ($p = 0.01$), signs of chronic placental insufficiency according to cardiotocography and dopplerometry ($p = 0.04$), preterm labor ($p < 0.0001$) and PRPO ($p < 0.0001$) with an latency period of more than 8 hours 50 minutes, chorionamnionitis in labor ($p < 0.0001$), asphyxia of the newborn ($p < 0.0001$). Caesarean section does not reduce the risk of IUI ($p = 0.0001$). The level of the pro-inflammatory cytokine TNF α in the umbilical cord blood can act as a laboratory criterion for IUI in newborns ($Z = 2.62$; $p = 0.009$), and involutive-dystrophic changes ($p < 0.0001$) are more often observed in the placentas against the background of basal deciduitis ($p = 0.0002$), omphalovasculitis ($p = 0.0008$) and membranitis ($p = 0.001$).

Keywords: intrauterine infection, risk factors, complications of pregnancy, TNF α in umbilical cord blood, histology of the placenta.

Поступила 15.10.2021

УДК 618.3-06

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Зенько Л. И., Сидоренко В. Н.

*Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Представлены собственные данные о гипотетической схеме патогенеза артериальной гипертензии и преэклампсии при дефиците кальция, магния и витамина D у беременных, в которой нашли отражения перфузионные нарушения в органах-мишенях. Из указанных изменений в организме беременных, входящих в группу риска развития гестационной гипертензии и преэклампсии, следует рекомендовать изменение рациона питания, а также применение препаратов кальция, магния и витамина D с профилактической целью.

Ключевые слова: гипертензивные расстройства, беременность, преэклампсия, эндотелиальная дисфункция, органы-мишени, кальций, магний, витамин D.

Введение. Беременность – это физиологический процесс развития оплодотворенной яйцеклетки в женском организме, в результате которого формируется плод, способный к внеутробному существованию. В акушерстве различают беременность физиологическую и патологическую. Патологическое течение беременности чаще возникает со второй ее половины, когда с интенсивным ростом плода значительно увеличивается нагрузка на функционирование всех органов и систем беременной, в особенности на сердечно-сосудистую и мочевыделительную. Гипертензивные расстройства во время беременности занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности, а в ряде стран и материнской смертности. Несмотря на большое количество исследований и достижений в изучении этиологии, патогенеза, разработке новых методов профилактики и лечения, частота этих осложнений беременности продолжает оставаться высокой от 7,5 до 25% (Сидорова И.С., 2006., Сидоренко В.Н., 2007 г.). Остаются неизвестными некоторые первопричины возникновения преэклампсии и отсутствуют достоверные лабораторные маркеры на доклинической стадии ее развития.

Сегодня известно более 30 различных теорий этиопатогенеза гестационной гипертензии и преэклампсии, но практически ни одна из них полностью не объясняет весь симптомокомплекс, развивающийся при данном осложнении беременности. Достоверно известно лишь то, что пусковые механизмы в развитии преэклампсии связаны с плацентой.

Адаптация маточного кровотока к возрастающим потребностям плода осуществляется за счет развития новых сосудов, трансформации сосудов и вазодилатации. На ранних сроках гестации из заднего конца первичной кишки зародыша образуется вырост – аллантоис, по которому идут сосуды из тела зародыша к ворсинчатой оболочке. В каждую ворсину хориона врастает сосуд под влиянием различных ангиогенных субстанций, в результате чего происходит превращение вторичных (бессосудистых) ворсин в третичные. К основным регуляторам ангиогенеза, вырабатываемым в плаценте относятся: ангиопоэтины 1 и 2 (Ang-1, Ang-2), плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor, PGF), который является одним из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF). При физиологической беременности наблюдается баланс проангиогенных и антиангиогенных факторов. При беременности, осложненной преэклампсией, этот баланс нарушен, что начинает выявляться еще до развития клинических симптомов заболевания [1,2].

Следующим процессом, обеспечивающим адаптацию плацентарного кровотока, является проникновением трофобласта в спонгиозный слой эндометрия и спиральные артерии. В результате просвет сосудов вскрывается, кровь матери изливается между ворсинами, формируется межворсинчатое пространство. При физиологическом течении беременности спиральные артерии подвергаются значительным морфологическим изменениям: эндотелий, внутренняя эластическая мембрана и гладкомышечные клетки замещаются клетками трофобласта. Вначале перестройка происходит в децидуальном сегменте маточных артерий, затем распространяется на сегмент маточных артерий, расположенных в миометрии. В результате спиральные артерии с небольшим диаметром трансформируются в крупные объемные сосуды с низкой резистентностью, обеспечивающие адекватный приток крови к плоду и плаценте. При преэклампсии 30–50% маточных артерий не подвергается трансформации [3], что приводит к развитию ишемии ткани плаценты и усилению в ней апоптоза. Клетки трофобласта и микрочастицы мембраны цитотрофобласта попадают в системный кровоток матери, образуя так называемые микрочастицы плацентарного происхождения (MPs, micro-particles) [4]. При физиологической беременности MPs приводят к воспалительной реакции и способствуют обновлению синцитиотрофобласта. У беременных с преэклампсией уровень апоптоза в синцитиотрофобласте значимо выше, что

и приводит к более высокому высвобождению MPs в кровотоки матери [5], что, по мнению многих авторов, вызывает нарушение функционирования эндотелия–эндотелиальную дисфункцию (ЭД)[4]. Дальнейшие исследования подтвердили, что искусственно созданные MPs in vitro нарушают структуру и индуцируют гибель клеток в культуре монослоя эндотелиоцитов [5, 6], а также вызывают вазоконстрикцию артерий подкожной жировой клетчатки [7].

Развивающаяся ЭД характеризуется дисбалансом между веществами с сосудорасширяющим, антитромбогенным и антимиогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) и веществами с сосудосуживающим, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы (табл. 1) [8]. В результате преобладания синтеза последних, происходит нарушение гемодинамики и микроциркуляции в органах, в том числе в маточно-плацентарном бассейне, за счет спазма прекапилляров, артериол, мелких артерий, что вызывает повышение общего периферического сопротивления сосудов с дальнейшим развитием и прогрессированием артериальной гипертензии. В результате повреждения сосудистой стенки активизируется адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов, нарушаются реологические свойства крови, что еще больше усугубляет перфузионно-диффузионную недостаточность в жизненно важных органах беременной и в системе «мать-плацента-плод».

Таблица 1 – Вещества, синтезируемые с участием эндотелиоцитов [77].

Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин Ангиотензин-II Тромбоксан (ТХА2) Простагландин H ₂	Оксид азота (NO) Простациклин (PGI ₂) Эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF) Эндотелин (низкие концентрации)
Факторы гемостаза и антитромбоза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Эндотелин-I Ангиотензин-IV Тромоксан A2 (Tx A2) Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) Фактор активации тромбоцитов (PAF) Ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2) Тканевой фактор (TF) Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания)	Оксид азота (NO) Простациклин (PGI ₂) Тканевой активатор плазминогена (ТРА) Тромбомодулин (ТМ) Ингибитор тканевого пути свертывания крови / ингибитор тканевого фактора (TFPI)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-I Ангиотензин-II Ангиопоэтины-I, II Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO) Простациклин (PGI ₂) С-натрийуретический пептид

Наиболее рано нарушения кровообращения начинают проявляться в почках, которые играют важную роль в регуляции артериального давления. Ухудшение почечного кровотока и снижения скорости клубочковой фильтрации приводит

к снижению синтеза активного метаболита витамина Д – кальцитриола, увеличению продукции ренина юкстагломерулярными клетками (ЮГК) почечных клубочков, с последующим преобразованием ангиотензиногена, высвобождаемого печенью, в ангиотензин I, из которого, в свою очередь, под действием ангиотензин-превращающего фермента образуется ангиотензин II, который обладает мощным сосудосуживающим действием и стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников. Указанные процессы способствуют задержке жидкости и натрия, а также увеличению проницаемости сосудов почечных клубочков и стенок почечных канальцев для макромолекул (в т.ч. белка) при одновременном нарушении их реабсорбции, вследствие чего развиваются клинические симптомы преэклампсии: гипертензия, протеинурия и могут быть отеки.

Понимание внутриклеточных молекулярных механизмов синтеза эндотелиальных релаксирующих факторов (EDRF), позволит выработать адекватную тактику в прогнозировании и профилактики гипертензивных осложнений беременности. Самый мощный из известных эндогенных вазодилататоров оксид азота образуется в результате метаболизма частично незаменимой аминокислоты L-аргинина с участием цитоплазматического фермента NO-синтазы посредством фосфоинозитидного пути передачи сигнала в клетках. В результате стимуляции мембранного G-белка, связанного с ферментом фосфолипазой C, происходит расщепление мембранного фосфолипида фосфотидилинозитол-4,5-дифосфата (PIP_2) на два вторичных мессенджера: водорастворимый инозитолтрифосфат (IP_3) и липидорастворимый диацилглицерол (DAG). Гидрофильный IP_3 диффундирует в цитоплазму и вызывает освобождение кальция из внутриклеточного депо (эндоплазматический ретикулум, митохондрии) [9]. Оставшийся в мембране DAG опосредует поток внеклеточного Ca^{2+} и активирует протеинкиназу C (ПКС), которая катализирует перенос фосфата с Mg^{2+}/ATP на различные белковые субстраты, белок активируется, запускается цепь внутриклеточных реакций, и в конечном итоге возникает ответная реакция клетки. Субстратом для ПКС является Mg^{2+}/ATP , свободная ATP без связи с Mg является ингибитором ее активности. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} приводит к образованию комплекса Ca^{2+} -кальмодулин, который активирует NO-синтазу с образованием мощного вазодилатирующего фактора эндотелия–оксида азота [10]. Таким образом, непосредственное участие в каскаде синтеза EDRF принимают участие Ca^{2+} , ATP-Mg, а витамин Д не только обеспечивает абсорбцию кальция в кишечнике, но и стимулирует синтез EDRF, что является важным компенсаторно-приспособительным звеном в поддержании физиологического состояния эндотелия и профилактике развития, прогрессирования АГ и преэклампсии (рисунок 1).

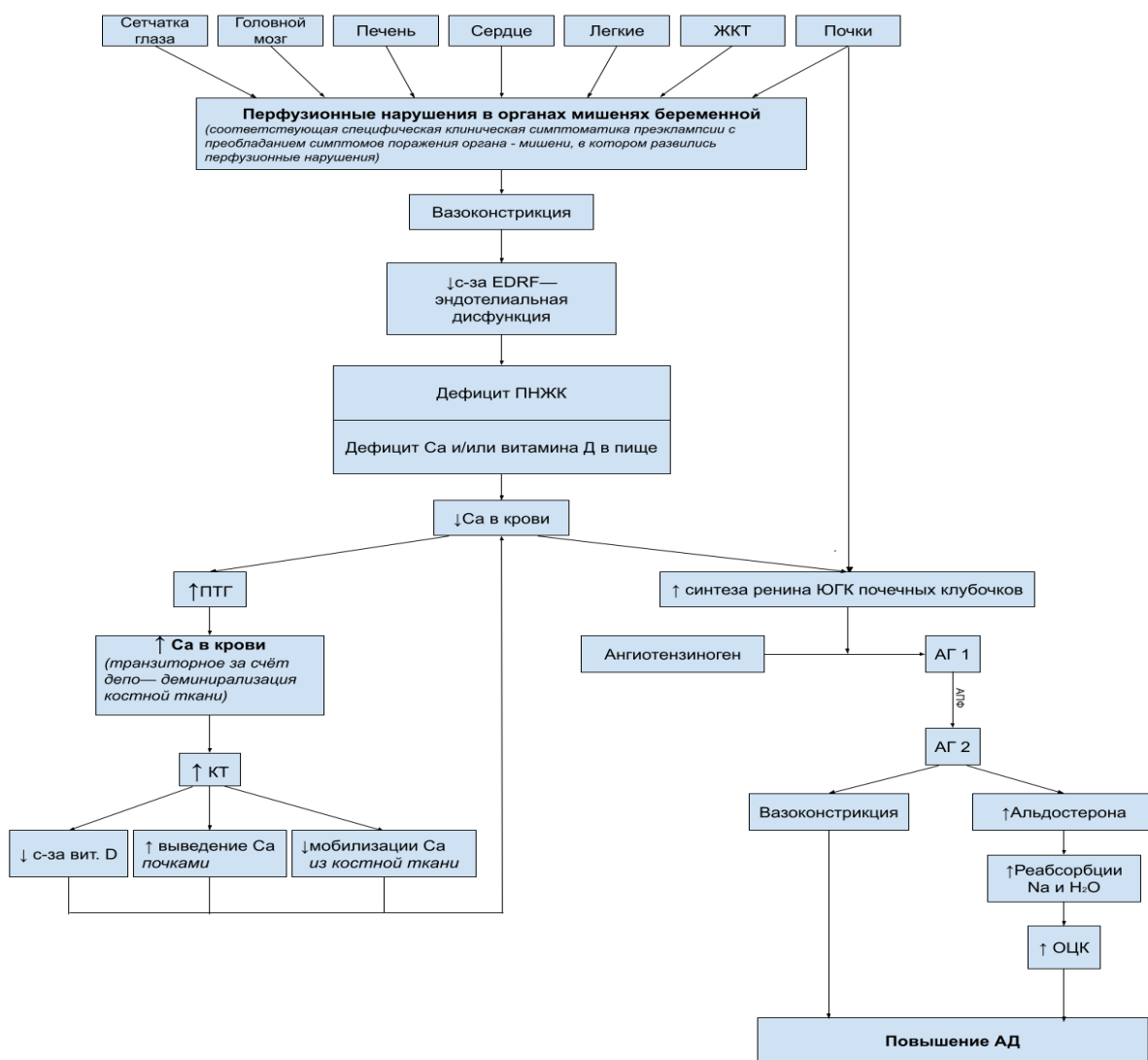


Рисунок 1 – Гипотетическая схема патогенеза АГ и преэклампсии при дефиците ПНЖК, кальция и витамина Д у беременных (Зенько Л. И., Сидоренко В. Н.)

Цель исследования. Установить влияние дефицита кальция, магния и витамина Д у беременной на развитие гестационной гипертензии и преэклампсии.

Материалы и методы. В исследование включено 73 беременных, находившихся под наблюдением в женской консультации УЗ «Вилейская ЦРБ», из них у 20 диагностировано осложнение беременности в виде гестационной гипертензии и преэклампсии, у 53 констатировано нормальное течение беременности.

Забор крови для исследования производили при постановке на учет по беременности (до 12 недель) из локтевой вены натощак, с последующим проведением анализа в биохимической лаборатории УЗ «Вилейская ЦРБ». Определение сывороточного Ca^{2+} и Mg проводилось на биохимическом анализаторе Mindray BS-300 фотометрическим методом в щелочной среде

с о-крезолфталеинкомплексом, который образует с кальцием комплекс красного-фиолетового цвета и с ксилидиновым синем, образующим комплекс с магнием пурпурного цвета с интенсивностью окраски пропорциональной концентрации кальция и магния соответственно. Определение витамина Д проводилось на портативном анализаторе Friend System NanoEntek методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах с картриджной системой.

Результаты исследований. Результаты исследований показали значительное снижение витамина Д в крови беременных с осложненным течением беременности в виде гестационной гипертензии и преэклампсии $11,5 \pm 4,93$ нг/мл (границы нормы

30–100 нг/мл) против 25,7±5,64 нг/мл у беременных с физиологическим течением беременности, причем показатель коррелировал со степенью гипертензивных осложнений – у 4 беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени показатель был ниже 10 нг/мл. Аналогичная тенденция наблюдалась и у показателей сывороточного кальция (границы нормы 2,0–2,6 ммоль/л) и магния (границы нормы 0,77–1,03 ммоль/л), которые были снижены или находились на нижней границе нормы у беременных с гестационной гипертензией и преэклампсией (2,0±0,16 и 0,71±0,08 ммоль/л) и не выходили за границы нормы у женщин, беременность которых протекала без осложнений (2,27±0,23 ммоль/л по кальцию и 0,81±0,05 ммоль/л по магнию).

Выводы. Обобщенные литературные данные, разработанная гипотетическая схема патогенеза гестационной гипертензии и преэклампсии, а также собственные исследования демонстрируют тесную связь между низким значением сывороточного кальция, магния, витамина Д и повышенным риском развития гипертензивных осложнений беременности. Ликвидация недостаточности кальция, магния и гиповитаминоза D у беременных, бесспорно, подразумевает долговременные выгоды и матери, и будущему ребенку, а также подтверждает высокие перспективы и целесообразность распространения такого опыта в акушерской практике РБ.

Литература

1. Bakrania B.A., Spradley F.T., Drummond H.A. et al. Preeclampsia: Linking Placental Ischemia with Maternal Endothelial and Vascular Dysfunction. 2020; 11(1): 1315–1349.
2. Gilbert J.S., Ryan M. J., LaMarca B.B. et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; 294: 541–50.
3. Phipps E.A., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. 2019; 15(5): 275–289.
4. Lok C. A. R., Böing A. N., Sargent I. L. et al. Circulating platelet-derived and placenta-derived microparticles expose Flt-1 in preeclampsia. *Reproductive Science.* 2008; 15(10): 1002–10.
5. Gupta A.K., Rusterholz C., Huppertz B. et al. A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblast microparticles preparations on endothelial cells. *Placenta.* 2005; 26: 59–66.
6. Han C., Han L., Huang P., Chen Y. et al. Syncytiotrophoblast-Derived Extracellular Vesicles in Pathophysiology of Preeclampsia. 2019; 1(10): 1236.
7. Cockell A.P., Learmont J.G., Smarason A.K. et al. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 235–40.
8. Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDRFs // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459. – P. 1005–23.
9. Mitochondrial oversight of cellular Ca²⁺ signaling // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 1998. – Vol. 8. – P. 398–404.
10. Крутецкая З. И., Лебедев О. Е., Курилова Л. С. Механизмы внутриклеточной сигнализации: Монография. – СПб., 2003. – 208с.

MICRONUTRIENTS IN THE PREVENTION OF HYPERTENSIVE DISORDERS DURING PREGNANCY

Zenko L. I., Sidorenko V. N.

Belarusian state medical University, Minsk, Belarus

The authors present their own data on a hypothetical scheme of the pathogenesis of arterial hypertension and preeclampsia with calcium, magnesium and vitamin D deficiency in pregnant women, which reflects perfusion disorders in target organs. From these changes in the body of pregnant women who are at risk of developing gestational hypertension and preeclampsia, it should be recommended to change the diet, as well as the use of calcium, magnesium and vitamin D preparations for preventive purposes.

Keywords: hypertensive disorders, pregnancy, preeclampsia, endothelial dysfunction, target organs, calcium, magnesium, vitamin D.

Поступила 15.09.2021

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Зубовская Е.Т.¹, Курлович И.В.¹, Панкратова О.А.¹, Римашевский В.В.²,
Богомолов А.Н.¹

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

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

Резюме. В статье представлены современные клинико-лабораторные показатели исследования гемостаза в различные сроки физиологически протекающей беременности, при осложнениях беременности, а также их клинико-диагностическое значение при наиболее часто встречающихся заболеваниях. В диагностическую программу исследования гемостаза включены как базисные (скрининговые) тесты, так и углубленные современные показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза (агрегация тромбоцитов, тромбоэластография и тромбоэластометрия).

Ключевые слова: беременные, гемостаз, лабораторные показатели.

Введение. В последние годы достигнуты значительные успехи в снижении акушерских и перинатальных осложнений во время беременности и родов. К сожалению, многие теоретические и практические вопросы в современном акушерстве остаются нерешенными. Большой проблемой для специалистов акушерства и гинекологии продолжают оставаться тяжелые акушерские осложнения, ассоциированные с тромботической микроангиопатией [1, 2, 3]. Тромбозы и тромбоэмболии, тромбофилии, антифосфолипидный синдром (АФС), преэклампсия, анемия беременных, антенатальная гибель плода, фетоплацентарная недостаточность, преждевременные роды и другие осложнения нередко являются причинами перинатальных потерь и материнской смертности [4, 5]. Тяжелые осложнения требуют своевременного распознавания, понимания вопросов патофизиологии, патогенеза и дифференциальной диагностики.

Беременность и роды это сочетание экстремальных воздействий, требующие непрерывной смены механизмов адаптации на функциональном, гормональном, биохимическом уровнях. Вынашивание беременности само по себе ассоциируется с прогрессирующей во времени тромбогенностью. В этот период жизни женщины риск тромбоэмболических осложнений увеличен пятикратно по сравнению с небеременными женщинами [6, 7]. С одной стороны, это свойство биологически целесообразно в целях снижения кровопотери в родах, однако при наличии дополнительного риска усиливается склонность к тромбозам, что закономерно ведет к многочисленным осложнениям.

Смещение равновесия в гемостазиологическом балансе беременной женщины приводит к отложению фибрина в микрососудистом русле, на стенках сосудов маточно-плацентарной системы, подавляется фибринолиз [8]. Активация системы гемостаза во время нормально протекающей беременности происходит в результате высвобождения в кровь матери из плаценты целого ряда прокоагулянтов, главным из которых является тканевый фактор. После родоразрешения, особенно оперативного, нередко сохраняется повышение гиперкоагуляционного потенциала и маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Исследование адаптивных возможностей системы гемостаза при беременности необходимо в связи с тем, что встречаются как тромботические, так и геморрагические осложнения [9, 10].

Одной из причин неблагоприятного исхода родов для матери и плода является несвоевременная и малоинформативная диагностика угрожаемых и критических состояний во время беременности и в родах [11, 12].

Во время беременности в плазме крови отмечается рост содержания ряда плазменных факторов на 20–200% – фибриногена (фактор I), протромбина (фактор II), проконвертина (фактор VII), антигемофильного глобулина А (фактор VIII), фактора Виллебранда, фактора Хагемана (фактор XII), а уровни проакцеллерина (фактор V) и антигемофильного глобулина В (фактор IX) остаются неизменными [13].

Плацента является богатым источником ингибиторов тканевого активатора плазминогена, которые тормозят активность фибринолиза, их количество особенно увеличивается в III-ем триместре и в родах. Так, содержание тканевого активатора плазминогена I типа увеличивается в 2–3 раза. В тоже время уровень антикоагулянтов альфа₂ – макроглобулина, антипротромбина III повышается незначительно. Концентрации кофактора гепарина II и протеина С не меняются, а уровень S снижается и составляет 40% от уровня небеременных женщин. Концентрация фибриногена по мере прогрессирования беременности повышается в 1,5–2,0 раза, к родам может увеличиваться в 2,5 раза. Растет во время беременности содержание фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII). Количество Д-димера повышается по мере увеличения срока беременности, в родах и сохраняется повышенным более 3-х суток послеродового периода в пределах 850–1200 нг/мл [13].

Активация системы гемостаза у беременных с осложнениями (привычное невынашивание беременности, задержка внутриутробного развития, преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты и др.) более выражена в сравнении с женщинами с физиологически протекающей беременностью.

Помимо физиологических изменений гемостаза во время беременности, особую роль в повышении риска развития тромбозов играют экстрагенитальные заболевания, особенно сердечно-сосудистые, в том числе артериальная гипертензия. Генетические (наследственные) и приобретенные дефекты системы гемостаза потенцируют гиперкоагуляцию, относятся к факторам риска, но не всегда обуславливают тромбофилию. К наследственным факторам, способствующие развитию тромбофилии относятся дефицит протеина С, протеина S, дефицит антипротромбина III, резистентность к активированному протеину С (фактор V Лейден), мутация протромбина, дисфибриногемия и др. [14]. Такие исследования проводятся в лаборатории молекулярной генетики с использованием специальных диагностических наборов для выявления полиморфизма генов, кодирующих белки системы свертывания крови.

В настоящее время описано более 100 факторов тромбогенного риска и состояний, способных в своем сочетании привести к сосудистым осложнениям [6]. Нередко клинические проявления тромботических осложнений у пациентов могут быть стертыми, а порой даже отсутствуют. Поэтому ранняя диагностика нарушений системы гемостаза и правильная трактовка результатов служат основой для принятия своевременных мер профилактики и лечебной тактики врача акушера-гинеколога [15]. Лабораторные признаки могут появиться задолго до клинических проявлений заболевания, например, HELLP-синдром с развитием гемолиза, повышением активности печеночных ферментов, тромбоцитопенией и др. Следует также учитывать, что в диапазон физиологических значений не укладывается 10–15% пациенток, не имеющих клинических проявлений осложнений беременности [16].

Лабораторные исследования гемостаза в комплексном обследовании беременных женщин в клинической и лабораторной практике занимают ведущее место. Патология в системе гемостаза рассматривается в качестве одной из причин не только осложнений естественно наступившей беременности, но и неудач наступления беременности при вспомогательных репродуктивных технологиях [8].

В настоящее время для исследования системы гемостаза используются высокоточные приборы и лабораторные методы, которые позволяют быстро и эффективно выявить нарушения, обуславливающие кровоточивость или тромбоз. Воспроизводимость и точность результатов значимо снижаются при несоблюдении правил и условий преаналитического этапа исследования [17, 18]. Поэтому взятие образцов крови, транспортировку и их подготовку для выполнения анализа следует рассматривать как важнейшие этапы получения корректных результатов.

В диагностическую программу выявления нарушений гемостаза включают как базисные (скрининговые) тесты, так и углубленные показатели сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Несмотря на то, что каскадная теория гемостаза пересматривается, с практической точки зрения целесообразно сохранить понятие «внешний и внутренний путь процесса свертывания крови».

Цель работы: на основании обзора литературы дать характеристику современных лабораторных показателей исследования гемостаза в акушерстве и их клинико-диагностическое значение.

Материал и методы исследования. Активированное частичное тромбопластиновое (парциальное) время (АЧТВ, АПТВ) – один из информативных скрининговых тестов, характеризующий внутренний путь процесса свертывания крови, чувствителен к дефициту всех (кроме VII и XIII) плазменных факторов свертывания крови.

АЧТВ-тест проводится для первичной оценки состояния системы гемостаза у беременных, как предоперационный скрининг, мониторинг терапии нефракционированным гепарином (НФГ), диагностика гемофилий и болезни Виллебранда, подозрение на волчаночные антикоагулянты (диагностика антифосфолипидного синдрома), контроль заместительной терапии и др.

Референтное значение АЧТВ зависит от используемых реагентов, поэтому чаще всего ориентируются на Ratio (R). Это отношения результата пациента (с) к нормальным величинам (с) контрольной плазмы. ($R = \text{АЧТВ пациента} / \text{АЧТВ нормальной плазмы}$). В норме этот показатель составляет 0,8–1,2 (0,9–1,3). У беременных женщин колебания АЧТВ по триместрам незначительные, отмечается склонность к гиперкоагуляции в 3-ем триместре: I-й триместр 23,0–38,0 с (R 0,83–1,3); II-ой – 23,0–37,0 (R 0,83–1,3); III-й – 22,1–36,7 (R 0,81–1,18) [19].

Тест АЧТВ чувствительный к гепарину, к специфическим ингибиторам – антителам факторов VIII и IX и к неспецифическим ингибиторам – волчаночному антикоагулянту. При добавлении *in vitro* к плазме крови пациента АЧТВ-реагента напрямую активируется внутренний путь процесса свертывания крови, в то время как в организме этот путь запускается при взаимодействии отрицательно заряженных поверхностей клеток сосудистой стенки с факторами контактной активации (фактором XII, прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном).

Интерпретация результатов:

* контроль терапии НФГ. При терапевтических дозах гепарина отношение АЧТВ должно находиться в пределах 1,5–2,5R. Действие гепарина возможно только в присутствии антитромбина III (АТ III), поэтому рекомендуется одновременно определять его уровень.

Длительное применение НФГ, реже низкомолекулярных форм гепарина (НМГ) может привести к развитию гепарин-индуцированной тромбоцитопении. При этом образуются антитела, направленные на 4-ый тромбоцитарный (антигепариновый) фактор. Образующиеся иммунные комплексы стимулируют агрегацию тромбоцитов, высвобождение 4-го фактора тромбоцитов и способность тромбоцитов активировать гемостаз, что приводит к развитию тромбозов.

* оценка факторов внутреннего пути процесса свертывания крови. Время АЧТВ удлинено при дефиците или снижении от нормальной величины до 30–60% уровня плазменных факторов VIII, IX, XI, XII.

* гиперкоагуляция (укорочение АЧТВ) свидетельствует об активации внутреннего пути процесса свертывания крови, что выявляется при тромбозах и тромбоемболических осложнениях, ДВС-синдроме (фаза гиперкоагуляции) и др.

* гипокоагуляция (удлинение АЧТВ) при нормальных показателях протромбинового времени (ПВ) наблюдается при гемофилиях (дефицит факторов VIII, IX, XI), при дефиците XII фактора. Удлинение АЧТВ при одновременном удлинении ПВ указывает на дефицит II, V, VII, X факторов, дефицит фактора Виллебранда. Удлинение АЧТВ наблюдается также при наличии волчаночного антикоагулянта (ВА) и снижении концентрации фибриногена в плазме крови менее 1,0 г/л.

* АЧТВ может удлиниться на фоне массивных гемотрансфузий, переливании коллоидных растворов (декстранов), избытке в пробе цитрата, наличие в пробе гепарина, продуктов деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) и ингибиторов плазменных факторов.

* удлинение АЧТВ отмечается у новорожденных.

Нормальные результаты АЧТВ и ПВ позволяют исключить наличие значительных дефектов большинства плазменных факторов, за исключением фактора XIII, дефицит которого в этих тестах не проявляется, но может быть причиной кровоточивости и медленного заживления раневых поверхностей.

Первичный скрининг на волчаночные антикоагулянты (ВА). Первичным признаком присутствия ВА является удлинение АЧТВ. В случае, если R АЧТВ менее 1,2, дальнейшее исследование на ВА проводить нецелесообразно. При отношении R более 1,2 требуется исследование смешанных плазм для дифференцировки недостатка плазменных факторов или присутствия ингибиторов свертывания крови. Плазма пациента (mix) смешивается 1:1 с отрицательным контролем на ВА и инкубируется 2 часа при +37°С. Подсчитывается индекс циркулирующего антикоагулянта (ИЦА). ИЦА=(время свертывания mix – время свертывания нормальной плазмы / время свертывания плазмы пациента) x100%. О дефиците плазменных факторов свидетельствует ИЦА <15%. При ИЦА ≥15% имеется присутствие ВА или других ингибиторов к плазменным факторам.

Подозрение на антифосфолипидный синдром (АФС) возникает при атипичной картине тромбозов (молодые пациенты, необычная локализация, венозные тромбоемболии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, осложнения беременности), бессимптомное удлинение АЧТВ. Диагностика АФС включает лабораторные и клинические критерии: 2 теста на определение ВА с разными типами активатора (с разбавленным ядом гадюки Рассела и с кварцевым активатором). ВА считается положительным по отношению скринингового и подтверждающего тестов более, чем 1,2. Методом ИФА определяют 4 теста на антитела к фосфолипидам: (антикардиолипиновые антитела IgG, антикардиолипиновые антитела IgM, антитела к β₂ гликопротеину-1 IgG, антитела к β₂ гликопротеину-1 IgM).

Клинические критерии АФС включают венозный и/или артериальный тромбоз, осложнения беременности. Диагноз АФС обязательно предполагает наличие как минимум одного положительного лабораторного критерия и одного положительного клинического критерия, при этом лабораторный критерий может считаться положительным только в том случае, если положительный результат был получен дважды с промежутком в 12 недель.

Для оценки степени риска развития тромбоза у пациентов, положительные результаты лабораторных тестов на АФС следует классифицировать по категориям:

- I – в плазме крови пациента присутствует более, чем один лабораторный критерий (любая комбинация);
- IIa – присутствует только ВА;
- IIb – присутствуют только антитела к кардиолипину;
- IIc – присутствуют только антитела к β₂ гликопротеину-1.

Максимальный риск развития тромбоза имеют пациенты категории I. К группе среднего риска относятся категории IIb и IIc. Для категории IIa риск развития тромбоза менее выражен.

Диагностика дефицита плазменных факторов свертывания крови.

Факторы внутреннего пути – VIII, IX, XI, XII. Активность каждого фактора определяется на автоматических коагулометрах, а также в модифицированном тесте АЧТВ. Выполняется коррекция плазмы пациента, дефицитная по анализируемому фактору, что компенсирует недостаток фактора, при этом время АЧТВ нормализуется. Результат выражается по активности в процентах (%) либо количественно (мг, мкг в мл или в 100 мл). В таблицах 1, 2 приводится активность факторов при различных заболеваниях и состояниях [20].

Таблица 1 – Дифференциальная диагностика коагулопатий нарушения внутреннего пути гемостаза

Факторы	
Фактор VIII (диагностика гемофилии А, контроль заместительной терапии, диагностика тромбофилии)	
Активность фактора	
снижена	повышена
Коагулопатия	
наследственный дефицит (гемофилия А)	тромбофилия
дефицит фактора Виллебранда	тромбоз
ДВС	беременность
гиперфибринолиз	воспаление
заболевания печени	новообразования, болезни почек
лечение вальпроевой кислотой	
Фактор IX (диагностика гемофилии В, контроль заместительной терапии)	
наследственный дефицит (болезнь Кристмаса или гемофилия В)	сахарный диабет
антагонисты витамина К	прием кортикостероидов
дефицит витамина К	
заболевания печени	
лечение вальпроевой кислотой	
амилоидоз	
Фактор XI (диагностика гемофилии С, тромбофилии, контроль заместительной терапии)	
наследственный дефицит (болезнь Розенталя или гемофилия С)	артериальная гипертензия
ДВС	бронхиальная астма
гиперфибринолиз	
заболевания печени	
Фактор XII (диагностика болезни Хагемана)	
наследственный дефицит (болезнь Хагемана)	беременность
ДВС	сахарный диабет
гиперфибринолиз	
нефротический синдром	
Тромбоз	

Фактор XIII оказывает влияние на финальную стадию каскада свертывания крови, стабилизирует начальный (растворимый) фибрин за счет поперечных сшивок между мономерами, защищая фибрин от деградации его фибринолитической системой. Образуется прочный фибрин (сгусток).

Подозрение на дефицит XIII фактора может возникать у пациентов с геморрагическими симптомами, но с нормальными значениями ПВ и АЧТВ. Клиническим признаком дефицита XIII фактора является геморрагический диатез, в большинстве случаев пациенты нуждаются в заместительной терапии.

Протромбиновое время (ПВ) используется для оценки активности факторов внешнего пути активации процесса свертывания крови. Тест характеризует активность факторов протромбинового комплекса (АФПК) – II, V, VII, X.

Референтное значение ПВ зависит от используемых реагентов, поэтому рассчитывают международное нормализованное отношение (МНО или INR) с учетом международного индекса чувствительности тромбопластина (МИЧ или ISI).

В норме МНО у взрослых составляет 0,8–1,2. У беременных женщин без осложнений колебания ПВ (с) и МНО по триместрам незначительные: I-й триместр 11,5–14,6 с (МНО 0,80–1,14); II-ой – 11,5–14,6 (МНО 0,81–1,14); III-й – 11,2–14,8 (МНО 0,83–1,13) [19]. ПВ с расчетом МНО – основной тест контроля лечения антикоагулянтами непрямого действия (варфарин и его аналоги).

Гиперкоагуляция (укорочение ПВ) свидетельствует об активации внешнего пути процесса свертывания крови при различных видах внутрисосудистого свертывания крови. У беременных укорочение МНО может быть при тромбозах, при лечении концентратами факторов протромбинового комплекса (VIIa), передозировке витамина К, гипертонической болезни, хронической ишемической болезни сердца и др.

Гипокоагуляция (удлинение ПВ) при нормальных уровнях фибриногена и тромбинового времени свидетельствует о дефиците или аномалии факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X). Удлинение ПВ и МНО характерно для приема оральных не прямых антикоагулянтов (варфарин и др.) [21], дефицита витамина К, заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, кишечника и др.

Механизм действия не прямых (оральных) антикоагулянтов основан на блокировании синтеза К-витаминозависимых факторов (II, VII, IX, X), протеинов С и S. Цель антикоагулянтной терапии – поддержать на необходимом уровне гипокоагуляционный эффект при минимальном риске развития геморрагических осложнений. При неэффективной терапии антикоагулянтами непрямого действия показатель МНО будет менее 0,8 (0,9), при адекватной терапии – более 2,0.

Степень гипокоагуляции и продолжительность терапии зависит от клинической картины пациента. С профилактической целью МНО поддерживают на уровне 1,7 – 2,0. При лечении тромботических состояний МНО поддерживают на уровне 2,5–3,5. Чем выше МНО, тем значительнее гипокоагуляция и возможность появления геморрагических осложнений.

Дефицит витамина К у новорожденных, особенно у недоношенных, приводит к снижению К-витаминозависимых факторов (II, VII, IX, X), что может быть причиной геморрагического синдрома и внутрижелудочковых кровоизлияний. Снижение АФПК может быть связано с блокированием синтеза К-витаминозависимых факторов и протеинов С и S на последнем этапе карбоксилирования глутаминовой кислоты, что приводит к синтезу нефункциональных факторов или факторов PIVKA – Protein induced by vitamin K absence (I) or Antagonists (II). Поэтому в процентном отношении АФПК может быть в норме, но активность их снижена, что требует непосредственного определения факторов PIVKA [22].

Протромбиновое время удлиняется также при ДВС-синдроме (фаза гипокоагуляции) и гипофибриногемии, в случаях при концентрации фибриногена в плазме менее 1,0 г/л.

Противопоказаниями для приема оральных антикоагулянтов является исходно низкая активность факторов протромбинового комплекса (геморрагические синдромы, язвенная болезнь, болезни печени и почек, беременность).

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика коагулопатий внешнего пути гемостаза [20]

Факторы	
Фактор II (протромбин, ключевая реакция свертывания крови – превращение протромбина в тромбин)	
Активность фактора	
снижена	повышена
Коагулопатия	
наследственный дефицит (крайне редко)	ДВС, гиперкоагуляция
антагонисты витамина К	тромбоз
дефицит витамина К	беременность
АФС	воспаление
заболевания печени	заболевания почек
лечение вальпроевой кислотой	
Фактор V	
наследственный дефицит	сахарный диабет
гиперфибринолиз	прием кортикостероидов
заболевания печени	
новообразования	
Фактор VII (диагностика внешнего пути коагуляционных превращений)	
наследственный дефицит	артериальная гипертензия
антагонисты витамина К	бронхиальная астма
дефицит витамина К	
заболевания печени	
Фактор X	
наследственный дефицит	беременность
антагонисты витамина К	сахарный диабет
дефицит витамина К	
заболевания печени	
амилоидоз	
L-аспарагиназа	

Тромбиновое время (ТВ) характеризует конечный этап процесса свертывания крови – превращение фибриногена в фибрин под действием тромбина, а также характеризует антикоагулянтную активность плазмы. Референтное значение ТВ зависит от используемых реагентов и приборов, рекомендуется также использовать Ratio (R). Это отношение времени ТВ (с) пациента ко времени ТВ (с) нормальной контрольной плазмы. В норме этот показатель составляет 0,8–1,2. У беременных женщин небольшие колебания ТВ по триместрам: I-й триместр 13,8–18,6 с (R 0,80–1,1); II-ой – 13,0–17,6 (R 0,8–1,12); III-й – 12,8–19,5 (R 0,75–1,13).

ТВ применяется для диагностики нарушений конечного этапа свертывания крови (наследственного дефицита или дефектов фибриногена), более чувствительный тест к гепарину, чем АЧТВ. ТВ удлиняется при тромболитической терапии,

дисфибриногенемиях, при высокой концентрации продуктов деградации фибрина (ПДФ) в плазме крови, заболеваниях печени.

Клинико-диагностическое значение ТВ:

- * выявление снижения уровня или дефекта фибриногена;
- * оценка финальной стадии каскада свертывания крови;
- * удлинение при гепарино – и тромболитической терапии;
- * удлинение при наличии в плазме ПДФ;
- * удлинение при заболеваниях печени.

Гиперкоагуляция (укорочение ТВ) свидетельствует о возможной активации системы гемостаза, гиперфибриногенемии (более 6,0 г/л), ДВС-синдроме (фаза гиперкоагуляции).

Гипокоагуляция (удлинение ТВ) наблюдается при лечении нефракционированным гепарином (НФГ), при применении низкомолекулярных гепаринов (НМГ), активации процесса фибринолиза в послеоперационном периоде, ДВС-синдроме (фаза гипокоагуляции), заболеваниях печени и поджелудочной железы, лечении тромболитическими препаратами, гипофибриногенемия в пределах концентрации фибриногена 1,0 г/л.

Удлинение ТВ возможно при наличии в плазме крови ингибиторов полимеризации фибрина (например, парапротеинов), при этом отмечается повышение уровня Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), ПДФ-ина, обладающих антитромбиновой активностью и препятствующих полимеризации фибрина в плазме крови. ТВ значительно удлиняется при попадании в пробу гепарина.

АЧТВ и ТВ являются тестами контроля профилактики и лечения НФГ, при адекватной терапии результаты этих тесты удлиняются в 1,5–2,0 (2,5) раза. ТВ является максимально чувствительным к эффективности НМГ.

Фибриноген – белок острой фазы воспаления, играет ключевую роль в коагуляции, его концентрация в плазме крови значительно выше других белков системы гемостаза. Фибриноген – основной субстрат для образования сгустка, синтезируется в печени и постоянно присутствует в плазме крови. Свертывающая способность крови (образование фибрина) происходит при концентрации фибриногена не менее 0,7–1,0 г/л. При меньшем уровне фибриногена фибриновый сгусток не образуется и тесты коагулограммы (АЧТВ, ПВ, ТВ) не определяются.

Фибриноген подвержен множественной посттрансляционной модификации, заключающейся в гликировании, фосфорилировании, сульфатировании, гидроксिलировании, что значительно увеличивает число возможных вариантов этого белка и дисфибриногенемий. Существует более 24 типов наследственных вариантов, связанных с аномальным строением, как полипептидных цепей, так и углеводной части молекулы фибриногена.

Повышение концентрации фибриногена у беременных подтверждает теорию воспалительного процесса состояния беременности. В норме у взрослых уровень фибриногена составляет в пределах 2,0–4,0 г/л. У беременных женщин количество фибриногена увеличивается с повышением сроков гестации: I-й триместр – 2,0–6,0 г/л;

II-ой – 2,2–6,3 г/л); III-й – 3,33–8,57 г/л.

Следует отметить, что у лиц, получающих длительную профилактику либо терапию варфарином, а также при наследственных дисфибриногенемиях уровень фибриногена на гемокоагулометрах (например, ACL 10 000) может не определяться. В таком случае его можно определить весовым методом по Р.А. Рутберг, иммунохимическим методом либо спектрофотометрическим методом по В.А. Белицер.

Концентрация фибриногена, помимо беременности, повышается при воспалительных заболеваниях, новообразованиях, приеме оральных контрацептивов. Высокий уровень фибриногена является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Определение фибриногена:

- * диагностика наследственного дефицита или дефектов фибриногена;
- * диагностика ДВС-синдрома;
- * диагностика воспалительных, инфекционных, опухолевых заболеваний (оценивать вместе с СРБ);
- * мониторинг фибриногена у беременных.

Для обнаружения тромбообразования наибольшее распространение получили методы определения Д-димера, тромбоэластография (ТЭГ), тромбоэластометрия (ТЭМ), функциональная активность тромбоцитов.

Во время беременности происходит повышение Д-димера в плазме крови, что снижает эффективность дифференциальной диагностики тромботических осложнений у беременных и родильниц в первые трое суток послеродового периода. Источником Д-димера в послеродовый период является раневая поверхность в матке, гематомы, при кесаревом сечении усиливается дополнительное влияние послеоперационной раны, появляются лабораторные признаки воспалительного процесса. Данное положение свидетельствует о необходимости динамического клинического наблюдения за состоянием пациенток и оценки уровня Д-димера. По уровню Д-димера можно оценить как активность свертывания крови, так и активность фибринолиза.

Д-димер – продукт распада (расщепления плазмином) фибринового сгустка, поэтому Д-димер специфический маркер образования фибрина и его лизиса. Основная цель исследования Д-димера – исключение наличия тромба в сосудистом русле. Это тест первой линии у всех пациентов с подозрением на тромбоз или тромбоэмболию. В структуре Д-димера имеются D-D-связи, отсутствующие в молекуле фибриногена, фибрин-мономера, фибрин-полимера S (растворимый фибрин). Д-димер характеризует распад только фибрина. Воспалительные процессы, которые сопровождаются повышением концентрации фибриногена могут сопровождаться умеренным повышением уровня Д-димера.

Референтное значение уровня Д-димера зависит от метода. Следует учитывать особенности реагентов и приборов для определения концентрации Д-димера.

У взрослых лиц методом коагулометрии Д-димер составляет до 0,5 мкг/мл (500 нг/мл). У беременных женщин концентрация Д-димера зависит от срока гестации: в I-ом триместре – 200–700 нг/мл; во II-ом – 250–800 нг/мл; в III-ем – 260–1900 нг/мл. У беременных концентрация Д-димера постепенно повышается к концу срока беременности, а также в период родов и первые 3 суток послеродового периода. Исследование Д-димера применяется в диагностике осложнений беременности – тромбоз глубоких вен, легочная тромбоэмболия, ДВС-синдром и др. Повышенный уровень Д-димера наблюдается при тромбозах, тромбоэмболиях, массивных повреждениях тканей, обширных гематомах, хирургических вмешательствах, сепсисе, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, онкологических, воспалительных и инфекционных заболеваниях, тяжелых заболеваниях печени и др.

Д-димер тест не является строго специфичным. Чувствительность теста при тромбозе глубоких вен и ТЭЛА составляет 90–97%, специфичность 60–70%. Ложноотрицательные результаты встречаются редко (малые тромбы, дефицит плазмينا, угнетение фибринолиза). Ложноположительные результаты встречаются при наличии неспецифических антител к Д-димеру в наборе реагентов. Так, при иммунотурбидиметрии в реакцию вступают антифосфолипидные антитела, антитела к β_2 – гликопротеину 1, ревмофактор и, возможно, другие антитела, что необходимо учитывать при приобретении наборов реагентов для определения Д-димера.

Фактор Виллебранда (ФВ, vWF) принадлежит к семейству адгезивных белков, является кофактором адгезии тромбоцитов к компонентам субэндотелия. ФВ – главный субстрат, обеспечивающий первичную адгезию тромбоцитов к поврежденным участкам

сосудов. Связываясь с VIII фактором, фактор Виллебранда (ФВ) сохраняет его от протеолиза. Таким образом, фактор Виллебранда участвует как в плазменном, так и тромбоцитарном гемостазе.

ФВ синтезируется эндотелиальными клетками сосудов и мегакариоцитами костного мозга. ФВ постоянно выделяется в просвет сосуда и субэндотелиальное пространство. Размер мультимеров, циркулирующего ФВ, регулируется расщеплением его ферментом протеазой ADAMTS-13, присутствующим в плазме крови.

Диагностика болезни Виллебранда комплексная, включает исследование концентрации антигена фактора Виллебранда, его активность, агрегацию тромбоцитов с ристоцетином и др. Для корректной постановки диагноза проводят 3 теста:

* антиген vWF;

* активность vWF;

* определяют фактор VIII (в день определения желательно определить АЧТВ). Рассчитывают отношение между активностью и антигеном, а также между VIII фактором и vWF. Оценку функциональной способности ФВ определяют по ристоцетин-кофакторной активности (иммунотурбидиметрический метод либо метод ИФА). В норме активность фактора Виллебранда составляет 50–160%; антиген – 46–131 ИЕ/мл.

При осложнениях беременности, а также при заболеваниях, протекающих с острым и хроническим повреждением эндотелия (сахарный диабет, атеросклероз, опухоли, посттравматические и послеоперационные состояния и др.) уровень фактора Виллебранда повышается в 3–4 раза. Наследственный или приобретенный дефицит фермента ADAMTS-13 способствует накоплению в плазме крови мультимерных структур ФВ, что приводит к активации тромбоцитов в микроциркуляторном русле с образованием микротромбов, тромбоцитопении и развитию тромботической микроангиопатии.

РКМФ (растворимые комплексы мономеров фибрина)

Образование фибрин-мономеров является начальным этапом формирования фибринового сгустка. В процессе активации фибринолиза продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ-на и ПДФ-гена) образуют комплексы с фибрин-мономерами. РКМФ являются одним из ранних маркеров разной степени тромбинемии.

Референтное значение у взрослых уровня РКМФ составляет 3,0–4,0 мг/100 мл. Концентрация РКМФ повышается при нормально протекающей беременности, значительно увеличивается в третьем триместре беременности: I-й триместр– 2,0–8,0 мг/дл; II-ой – 6,0–9,0 мг/дл; в III-ий– 6,0–10 мг/дл. Снижение протеина S коррелирует с накоплением РКМФ.

Уровень РКМФ повышается при активации процесса свертывания крови в случаях развития гиперкоагуляционного синдрома, при тромбозах, эмболиях, при ДВС-синдроме, аутоиммунных заболеваниях и др. и обычно коррелирует с повышением концентрации фибриногена. Однако при ДВС-синдроме возникает парадоксальная ситуация – снижение концентрации фибриногена в плазме крови на фоне повышенного уровня РКМФ.

Антикоагулянты. Антитромбин III (Ат III), синтезируется в эндотелии кровеносных сосудов и гепатоцитах, является универсальным ингибитором активных факторов свертывающего каскада образования протромбиназы и тромбина – Па (тромбин), IXa, Xa XIa, частично VIIa и XIIa. Это один из важнейших антикоагулянтов системы гемостаза, на его долю приходится около 80% общего антикоагулянтного потенциала крови. Ат III – основной плазменный кофактор гепарина, в присутствии гепарина ингибиторная способность Ат III значительно возрастает. Наряду с блокированием активации свертывания крови в плазменном звене гемостаза Ат III является ингибитором воспалительных реакций и ингибитором пролиферации эндотелиальных клеток капилляров кровеносного русла.

Определение уровня Ат III является одним из важных показателей оценки антикоагулянтной активности крови у беременных.

Референтное значение антитромбин III у взрослых составляет 80–120% активности. У здоровых беременных колебания Ат III по триместрам: I-й триместр – 74–115%; II-ой – 73–114%; III-й – 70–116%.

Однако на фоне провоцирующих факторов (осложнения, роды, травмы, операции, и др.) риск тромбозов возникает уже при снижении Ат III менее 70%. Падение активности Ат III до уровня 30–50% от физиологической нормы приводит к массивным тромбозам в сосудистом русле. В этом случае период полужизни Ат III укорачивается, особенно в присутствии лечебных доз гепарина. Этим объясняется механизм формирования резистентности к гепарину и так называемых парадоксальных тромбозов, когда продолжение гепаринотерапии приводит не к снижению коагуляции, а к выраженному тромбообразованию.

Снижение уровня Ат III одна из частых причин осложнений беременности, родов, послеоперационных состояний. Уровень Ат III снижен при артериальных и венозных тромбозах, ДВС-синдроме, заболеваниях печени, нефротическом синдроме, опухолях, приеме оральных контрацептивов, терапии эстрогенами. При наследственном дефиците Ат III повышается риск тромбообразования в 5–10 раз.

Второй по значимости физиологической антикоагулянтной системой является система **протеин С и его кофактор протеин S**, К-витаминозависимые белки плазмы крови, синтезируются в печени, являются ингибиторами активных факторов плазмы крови – Va, VIIIa, а также ингибиторами тканевого активатора плазминогена (РАI-1). Это приводит к инактивации фактора Ха и тромбина, при этом существенно удлиняется время свертывания крови.

Референтное значение протеин С составляет 70–140% активности, свободного протеина S – 60–110%.

Дефицит протеинов С и S встречается преимущественно при венозных тромбозах, ДВС-синдроме, заболеваниях печени, почек, передозировке непрямых антикоагулянтов. Более 50% генетических форм тромбофилии у пациентов с тромбозами обусловлено дефектами в системе протеина С.

Установлена резистентность к протеину С особой молекулярной формы фактора V, в котором произошла замена аргинина на глутамин. Такая форма фактора V, обладающего нормальной коагулянтной активностью, но устойчивая к расщеплению под действием протеина С, названа фактор V Лейден. Существует связь данной мутации с развитием тромбозов. Распространенность мутации гена, ответственного за синтез фактора V Лейден, достигает 5%.

Для диагностики наследственных тромбофилий проводится определение антитромбина III, протеинов С и S, фактор V Лейден, а также уровня гомоцистеина, активности фермента обмена гомоцистеина метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и др.

Плазминоген – основной компонент плазминовой (фибринолитической) системы крови, синтезируется в печени и почках и постоянно находится в кровотоке. Плазминоген – неактивный предшественник плазмина, под влиянием тканевого активатора плазминоген переходит в плазмин – активный компонент фибринолитической системы.

Референтное значение активности плазминогена у взрослых – 75–135% (количественное содержание около 200 мкг/мл).

Уровень плазминогена значительно увеличивается по мере течения беременности: I-й триместр – 107–177%; II-й – 130–180%; III-й – 140–190%. Увеличение уровня плазминогена ассоциируется с повышением фибриногена во время беременности. Дефицит плазминогена способствует возникновению венозных тромбозов. Тест

используется для оценки и контроля фибринолитической терапии, диагностики флеботромбозов, тромбоемболий и др.

Для диагностики нарушений фибринолиза определяют также ингибитор плазмина (α_2 -антиплазмин), наследственный дефицит которого может привести к геморрагическим осложнениям.

Под влиянием плазмина при лизисе (растворение) фибринового сгустка образуются ПДФ. В норме этот процесс регулируется специфическими ингибиторами фибринолиза альфа₂-антиплазмином и ингибитором активатора плазминогена-1 (РАI-1). При мощном процессе фибринолиза происходит также и деградация фибриногена. Клиническая значимость Д-димера и ПДФ близкая, но имеет существенные различия. Д-димер – специфический продукт лизиса стабилизированного фибринового сгустка, позволяет судить о двух процессах: тромбообразовании и тромболлизисе. ПДФ – неспецифические продукты протеолитической деградации, коррелируют с общей активностью плазмина.

Уровень плазминогена определяют для оценки осложненной беременности, состояния фибринолитической (плазминовой) системы крови, при ДВС-синдроме, тромбозах, тромбоемболиях, инфаркте миокарда, а также для контроля терапии тромболитическими препаратами. Повышается уровень плазминогена при злокачественных заболеваниях, туберкулезе легких, лучевой терапии.

Тканевый активатор плазминогена (t-PA)

Тканевый активатор плазминогена (t-PA) – важный фактор фибринолитической активности крови, основной активатор плазминогена на поверхности фибринового сгустка. Синтезируется t-PA и секретируется клетками эндотелия кровеносных сосудов, гепатоцитами, моноцитами, макрофагами и др.

Референтное значение t-PA более 10 нг/мл; снижение уровня t-PA связывают с повышенным риском тромбозов. При беременности отмечается умеренное повышение t-PA.

Ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1, РАI-1)

ИАП-1 связывает и ингибирует как тканевый активатор t-PA, так и урокиназный активатор плазминогена, его синтез повышается при повреждении эндотелия, что приводит к активации свертывания крови. ФНО- α повышает уровень ИАП-1, что приводит к угнетению фибринолитической (плазминовой) активности крови.

У беременных повышение ИАП-1 наблюдается во второй половине беременности.

ИАП-1 – белок острой фазы, повышается при воспалительных и инфекционных процессах, травмах, после оперативных вмешательств, инфаркте миокарда, тромбозах и др. Референтное значение РАI-1 составляет 2–10 нг/мл.

Базисные задачи лабораторного контроля при использовании антикоагулянтов сводятся к обеспечению безопасности такой терапии путем динамического измерения выраженности гипокоагуляции по показателям АЧТВ (гепаринотерапия), оценке анти-Ха (прием низкомолекулярных гепаринов), использовании расчета МНО по данным протромбинового времени (прием варфарина и его аналогов).

Активность Анти-Ха (МЕ/мл).

Препараты гепаринового ряда связываются с антитромбином III и фактором Ха и подавляют активность фактора Ха. Большинство препаратов гепаринового ряда, кроме НФГ, не влияют на результат АЧТВ, поэтому для контроля терапии низкомолекулярными гепаринами (фраксипарин, фрагмин, клексан и др.) и терапевтической концентрации препаратов низкомолекулярных гепаринов (НМГ) определяют тест анти-Ха.

Использование анти – Ха:

* контроль терапии низкомолекулярными гепаринами (непрямые ингибиторы фактора Ха) – надропарин, дальтепарин, эноксапарин, бемипарин и др.

* контроль терапии прямыми ингибиторами фактора Ха – фондапаринукс, ривароксабан, бетриксабан, эдоксабан, аликсабан и др.

* контроль терапии нефракционированным и низкомолекулярным гепарином, особенно у пациентов при избыточном весе, почечной недостаточности, беременности.

При введении профилактических доз НМГ лабораторный контроль не требуется, кроме геморрагий, почечной недостаточности и избыточной массы тела пациента. Контроль подкожного введения НМГ обычно проводится один раз в день на пике уровня через 3–4 часа после инъекции. Уровень анти-Ха активности в данный промежуток времени в плазме крови составляет 0,2 (0,4)-1,0 МЕ/мл. Однако этот уровень следует оценивать индивидуально, как видно из таблиц 3, 4, 5, 6.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика различных типов гепаринов [26]

Тип	Представители	Локализация эффекта	Контрольные тесты	Побочные эффекты		Основной путь введения
				истощение АТ III,	ГИТ	
НФГ	Гепарина-сульфат	Па+Ха, IXa, XIa, XIIa	АЧТВ, АВСК, ТЭГ, ТЭМ	да	да	в/в инфузия
НМГ	дальтепарин эноксапарин, надропатин, бемипарин	Ха:Па=2–4:1	Активность Ха, ТЭГ, ТЭМ	да	да	п/к
пентасакхариды	фондапаринукс Ривароксабан	Ха	Активность Ха, ТЭГ, ТЭМ	да	нет	п/к

Таблица 4 – Оптимальное время взятия проб крови для оценки состояния гемостаза

Препарат	Интервал от момента введения
СЗП, криопреципитат	10–30 мин, зависит от темпа инфузии
концентрат тромбоцитов	10–30 мин, при болюсном в/в введении
активированный VII	15 мин
концентрат протромбинового комплекса	60 мин
НФГ	10 мин и 5ч от начала в/в введения
НМГ	3–4 ч при п/к введении

Таблица 5 – Терапевтические концентрации препаратов НМГ в плазме

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ)			Лечение инфаркта миокарда, стенокардии		Гемодиализ
Препарат	До инъекции МЕ/мл	Через 3–4 часа	До инъекции	Через 3–4 часа	Через 3–4 часа
Надропарин	< 0,2 0,2–0,4*	1,2–1,8 0,5–1,1*	< 0,4	< 1,2	0,5–1,0 0,2–0,4*
Дальтепарин	< 0,3 >0,1*	< 1,7 < 1,0*	>0,1	< 1,6	
Эноксапарин	< 0,3	< 1,7 < 1,15*	< 0,3	< 1,15*	

Примечание: * - для пациентов с повышенным риском кровотечения (возраст, почечная недостаточность, избыточный вес, беременность и др.).

Таблица 6 – Корректировка дозы НМГ для терапевтической концентрации 0,5–1 МЕ/мл

Уровень Анти-Ха (МЕ/мл) через 3–4 ч после введения дозы	Задержка следующей дозы	Изменение дозы	Следующее измерение уровня Анти-Ха
< 0,35	Нет	Увеличить на 25%	Через 4 ч после следующей дозы
0,35–0,49	Нет	Увеличить на 10%	Через 4 ч после следующей дозы
0,5–1,0	Нет	Нет	На следующий день, в течение недели
1,1–1,5	Нет	Уменьшить на 20%	Перед следующим введением
1,6–2	На 3 часа	Уменьшить на 30%	Перед следующим введением и через 4 ч после следующей дозы
>2	Пока уровень анти-Ха не станет < 0,5	Уменьшить на 40%	Перед следующим введением и каждые 12 ч пока уровень анти-Ха не станет < 0,5

Агрегационная функция тромбоцитов. Полифункциональные и потенциально высоко реактивные тромбоциты принимают значительное участие в развитии тромбозов и тромбоэмболий, а при недостаточной их функции отмечается геморрагический синдром.

Актуальность исследования не вызывает сомнений, поскольку созданы новые компьютерные агрегометры для цельной крови с системой детекции агрегации тромбоцитов на основе импедансного принципа измерения (измерение электрического сопротивления между электродами). Основные характеристики тромбоцитарного гемостаза, получаемые на ранее созданных оптических агрегометрах и агрегометрах нового поколения, совпадают. Основное отличие в разнице во времени выполнения исследования. Агрегометры нового поколения «Мультиплейт», «Дайнобайт» не требуют пробоподготовки плазмы, исследование выполняется на цельной крови в течение 7–10 минут, что позволяет быстро оценить тромбоцитарную функцию тромбоцитов и эффективность действия основных антиагрегантов. Такие приборы необходимы в операционных, в отделениях реанимации, в палатах интенсивной терапии. Однако для выявления потенциального риска тромбоопасных ситуаций у женщин с осложненным течением беременности, у пациентов с атеросклерозом, атерогенным типом дислипотеинемий, сахарным диабетом, варикозной болезнью и др. достаточную информацию можно получить при выполнении исследования на оптических агрегометрах.

Агрегометрия применяется для диагностики как приобретенной, так и наследственной патологии тромбоцитов гипо- и гиперагрегационного характера, подбора адекватной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, оценки антиагрегационной эффективности лекарственных средств, оценки жизнеспособности тромбоцитарной массы при переливании крови [23].

Процесс агрегации тромбоцитов заключается в активации клеток, находящихся в плазме крови, аденозиндифосфорной кислотой (АДФ), адреналином, вазопрессином, серотонином, коллагеном, тромбином, арахидоновой кислотой и др. Оценка агрегатограммы дается по кривой агрегации с определением основных параметров агрегации – скорость, степень максимальной агрегации и время агрегации. В каждой клинико-диагностической лаборатории в зависимости от концентрации индуктора вырабатываются величины нормальных значений, что представлено в таблице 7. Ристомициновая агрегация тромбоцитов является ценным лабораторным тестом для количественной оценки фактора Виллебранда и диагностики болезни Виллебранда.

Показатели коагуляционного гемостаза при приеме антиагрегантов не изменяются. Поэтому основным методом оценки влияния антиагрегантов на функциональную активность тромбоцитов и оценки эффективности

антиагрегантных препаратов является исследование индуцированной агрегации тромбоцитов.

Агрегационная функция тромбоцитов может быть полезной при обследовании беременных женщин с высоким риском развития и с тромбоэмболическими осложнениями. В таблице 7 приведены примерные показатели агрегатограммы у здоровых, на рисунке 1 – агрегатограмма беременной со сроком 35–36 недель.

Таблица 7 – Примерные показатели агрегатограммы у здоровых (агрегометр AP2410, СОЛАР, РБ; реагенты фирмы «Технология-Стандарт, РФ») [24, 25].

Индуктор	АДФ, мкмоль/л				Адреналин, мкмоль/л	Коллаген, мкмоль/л	Ристоцетин, мг/мл
	0,5	1,5	2,5	5,0			
Концентрация	0,5	1,5	2,5	5,0	5,0	20,0	1,5
Скорость агрегации, %/мин	13,0–23,0	26,0–43,0	28,-46,0	30,0–48,0	8,9–21,0	2,0–9,0	33,5–53,0
Степень агрегации, %	13,0–26,0	53,0–64,0	56,0–74,0	56,0–80,0	54,0–76,0	46–78,0	70,0–90,0
Время агрегации, мин	1,10–1,70	6,0–9,0	7,0–9,0	8,0–9,0	8,0–10,0	5,0–9,5	6,0–9,5

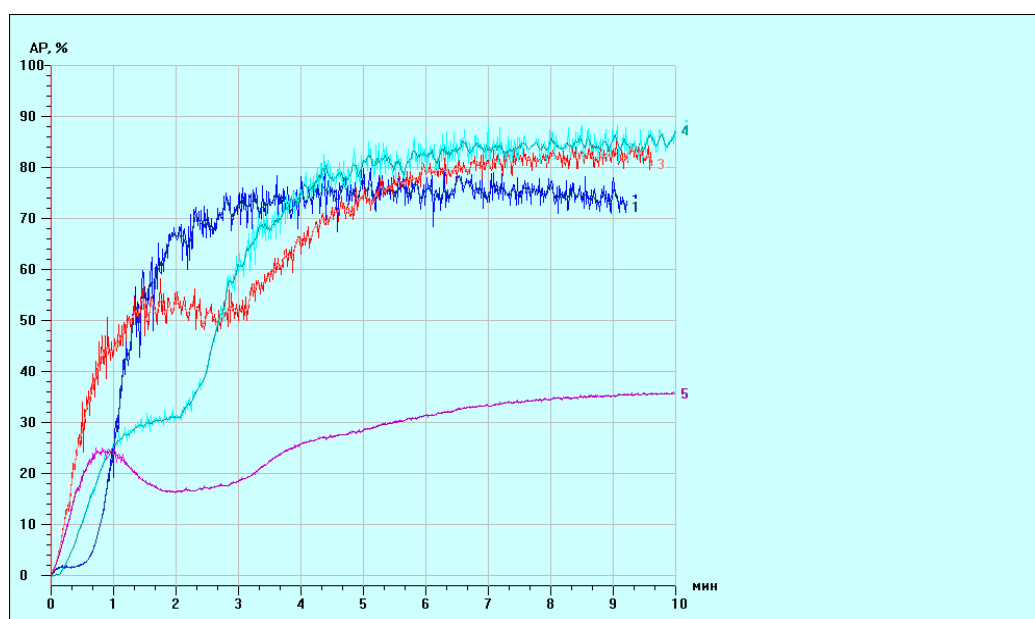


Рисунок 1 – Агрегатограммы у беременной со сроком 35–36 недель. 1 – коллагена 20,0 мкмоль/л (норма); гиперагрегация: 3 – АДФ 1,5 мкмоль/л; 4 – адреналин 5,0 мкмоль/л; 5 – АДФ 0,5 мкмоль/л

На современном уровне исследования гемостаза в клиническую практику внедряются высокотехнологичные методы тромбодинамика, компьютерная тромбозластографии и тромбозластометрия (ТЭГ, ТЭМ), тест генерации тромбина, которые позволяют комплексно оценить состояние гемостаза.

Тест генерации тромбина (тест калиброванной тромбографии с флуоресцентной меткой) позволяет измерить динамику и инактивацию тромбина – ключевого фермента свертывания крови и повысить вероятность выявления тромбоза или гипокоагуляции.

Новый метод исследования системы гемостаза – тромбодинамика (анализатор «ТромбоИмиджер-2») позволяет оценить пространственную динамику роста фибринового сгустка.

Результаты исследований ТЭГ и ТЭМ, помимо цифровых значений, представлены в графическом виде, на рисунках 2, 3, 4, 5, что позволяет сделать заключение о состоянии крови – дефицит факторов свертывания, дефицит фибриногена, тромбоцитопения, гиперфибринолиз.

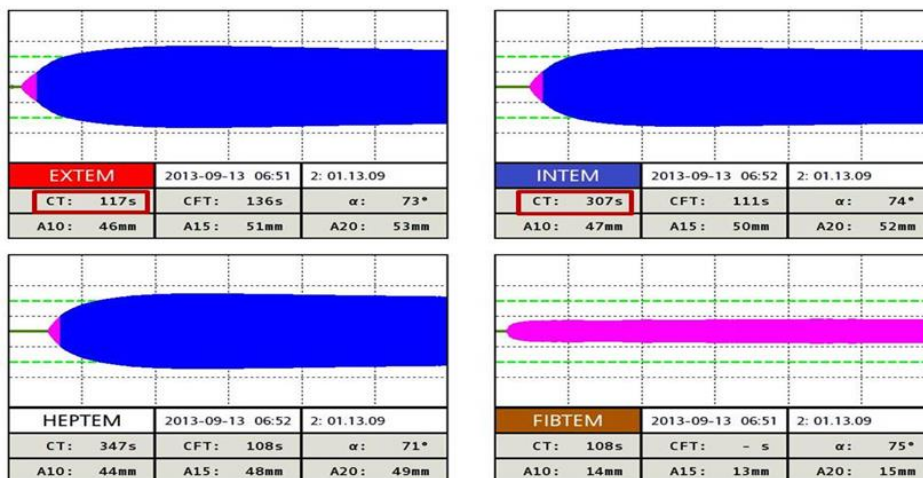


Рисунок 2 – Дефицит факторов свертывания

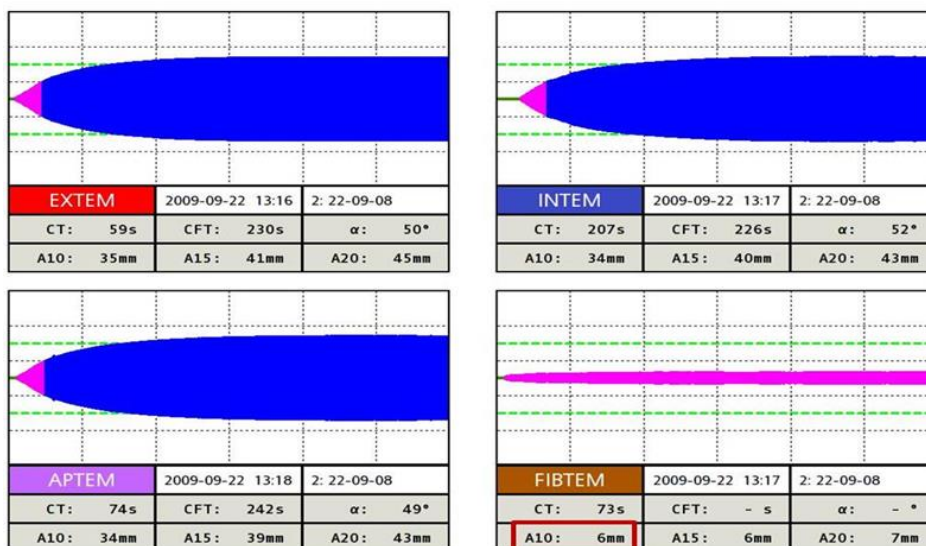


Рисунок 3 – Дефицит фибриногена

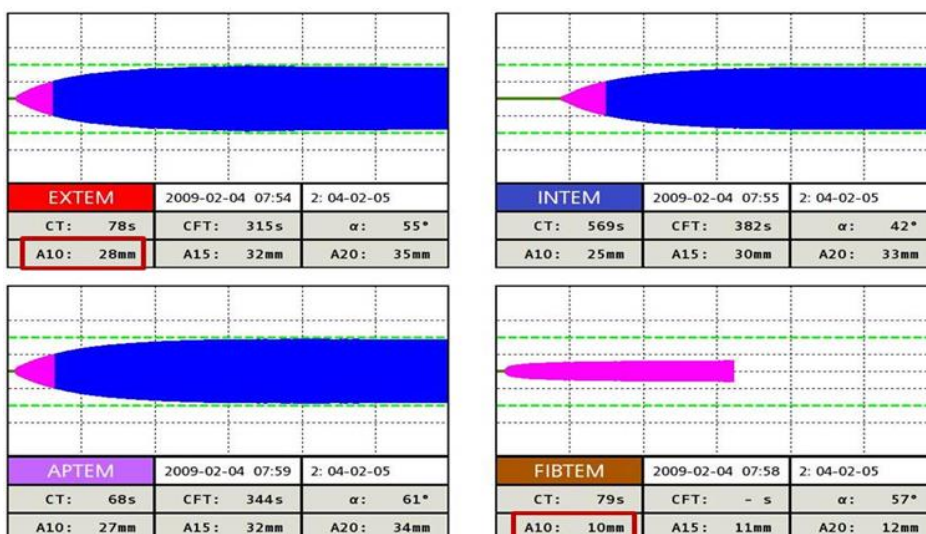


Рисунок 4 – Тромбоцитопения, тромбоцитопатия

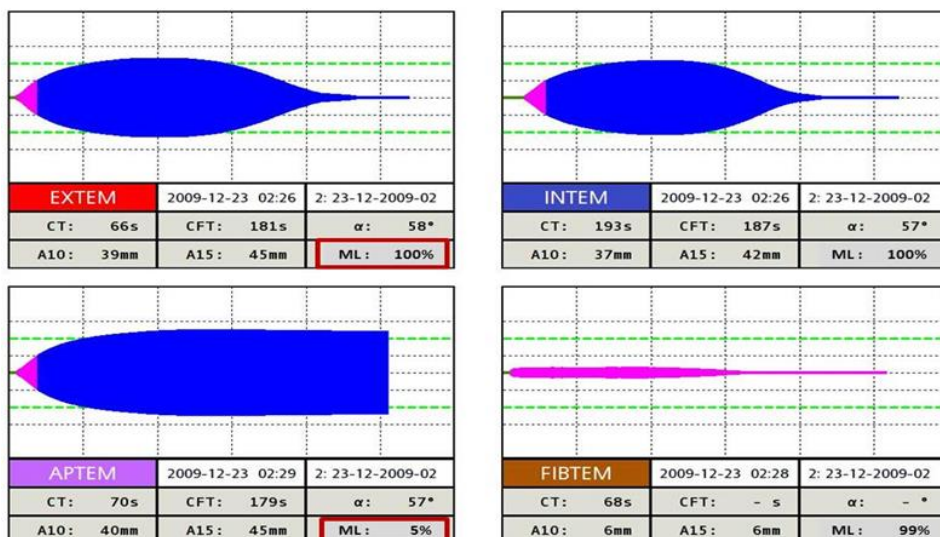


Рисунок 5 – Гиперфибринолиз

Графическое изображение результатов этих методов дает возможность врачу-клиницисту оперативно оценить состояние пациента и выбрать тактику лечения при различных видах ургентной патологии.

Тромбоэластография и тромбоэластометрия решают следующие задачи:

- экспресс-диагностика системы гемостаза перед оперативными вмешательствами (акушерство и гинекология, хирургия, кардиология, травматология, трансплантология и др.) и, особенно, в случае сложных и разнонаправленных нарушениях гемостаза;
- дифференциальная диагностика хирургических и «нехирургических» кровотечений, возможность оценить реальную прочность сгустка, подобрать целевую терапию;
- дифференциальная оценка предтромботических состояний (ферментативная или тромбоцитарная гиперактивность);
- мониторинг системы гемостаза при острых клинических ситуациях (преждевременные роды, тяжелые осложнения беременности, требующие досрочного родоразрешения, острый тромбоз, тяжелый сепсис, травмы, массивная кровопотеря и др.);
- мониторинг системы гемостаза при проведении интенсивной гемостатической или противотромботической терапии.

Общепринятые хронометрические показатели – АЧТВ, ПВ и тромбиновое время характеризуют функцию коагуляционного гемостаза, однако оценить их результаты для трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП) либо других препаратов, действующих на систему гемостаза в полной мере не предоставляется возможным. АЧТВ – это количественный критерий эффективности НФГ и качественный признак дефицита плазменных факторов, прежде всего VIII или IX, а также присутствия ВА в крови. На самом деле ВА это протромбогенный фактор, а АЧТВ показывает «гипокоагуляцию». Показатели ТЭГ в этом случае свидетельствуют о повышении гемостатического потенциала крови. ПВ является количественным критерием эффективности антикоагулянтов – антагонистов витамина К и глубины нарушения печени, удлинение ПВ и увеличение МНО на ТЭГ может сочетаться с нормо – или гиперкоагуляцией [26, 27].

Высокая прогностическая значимость ТЭГ и ТЭМ в периоперационном периоде, как по отношению к геморрагическим, так и тромботическим осложнениям. Это позволяет однозначно сделать вывод о высокой клинической и экономической эффективности этих методов в клинической практике.

Заключение. Лабораторные исследования гемостаза в комплексном обследовании беременных женщин в клинической и лабораторной практике занимают ведущее место. Каждый лабораторный тест имеет свое предназначение и в совокупности тесты коагулограммы дают оценку состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с определением плазменных факторов свертывания крови, антикоагулянтной и фибринолитической (плазминовой) систем крови. При интерпретации лабораторных показателей необходимо их сопоставлять с клинической картиной пациента. На современном этапе акушерской практики необходимо не только совершенствовать методы диагностики и лечения, но, прежде всего, разрабатывать методы опережающей профилактики для предупреждения сосудистых осложнений.

Литература

1. Серов, В. В. Неотложные состояния в акушерстве / Серов В.В., Сухих Г.Е., Баранов И.И. [и др.] – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017.– 784 с.
2. Макацария, А. Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017.– 304 с.
3. Беженарь, В.Ф. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев // Акушерство и гинекология.– 2020.– №3.– С. 42–48.
4. Бокарев, И.Н., Попова Л.В. Современные проблемы тромбоза артерий и вен // Практическая медицина. №6 (82): 2014.– С.13–17.
5. Марковская, Т. В. Факторы риска преждевременных родов / Т. В. Марковская, С. И. Михалевич, В. Л. Силава, Л. Ч. Недень, С. Л. Якутовская, А. В. Мардас, В. М. Русецкая, Н. Н. Шентар, Ж. Л. Сегень, К. С. Марковская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол.: К.У.Вильчук [и др.] – Минск : Медисонт, 2017. – Выпуск 10. – С. 75–80.
6. Момот А. П., Цывкина Л. П., Тараненко И. А. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко [и др.]. – Барнаул. – 2011. – 136 с.
7. Оленев, А.С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А.С. Оленев, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3. – С. 48–58.
8. Момот, А. П., Тараненко, И. А., Цывкина, А. П. и др. Фибринолитическая активность крови на разных сроках физиологически протекающей беременности / А. П. Момот, И. А. Тараненко, А. П. Цывкина [и др.] // Современная лаборатория.– 2014.– №2. – С. 24–25.
9. Момот, А. П., Шойхет, Я. Н., Молчанова, И. В., Цывкина, Л. П. Управление гемостазом при критических состояниях. Аргументы за и против фармакологического подавления фибринолиза в профилактике и купировании массивных кровотечений / А. П. Момот, Я. Н. Шойхет, И. В. Молчанова, Л. П. Цывкина // Проблемы клинической медицины. – 2011. – №3–4. – С. 98–104.
10. Рудаева, Е. В., Захаров, И. С., Мозес, В. Г. Особенности гравидарного гомеостатического у беременных женщин с дефицитом массы тела / Е. В. Рудаева, И. С. Захаров, В. Г. Мозес // Consilium Medicum. – 2017 – т.19, № 6.– С. 37–42.
11. Клычникова, Е. В. Организация лабораторной экспресс-диагностики при неотложных состояниях в НИИ Скорой помощи Им. Н.В. Склифосовского. / Е. В. Клычникова // Медицинский алфавит. Лаборатория, 2010. – №2.– С.27–29.
12. Шмаков, Р. Г., Каримова, Г. Н., Полушкина, Е. С. Основные принципы профилактики венозных тромбозных осложнений в акушерстве / Р. Г. Шмаков, Г. Н. Каримова, Е. С. Полушкина // Consilium Medicum. – 2017 – Т.19, № 6.– С. 32–36.
13. Момот, А. П., Молчанова, И. В., Батрак, И. В. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения / А. П. Момот, И. В. Молчанова, И. В. Батрак [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015.– Том 21, №1. – С. 89–97.
14. Курлович, И.В. Тромботическая микроангиопатия в практике акушера-гинеколога: обзор литературы / И. В. Курлович, М. В., Белуга, Е. Т. Зубовская, Е. А. Матач, И. В. Митрошенко, Р. Н. Демидова, Т. Ю. Юркевич, В. В. Римащевский // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2019.– Том. 9, №4. – С. 530–541.
15. Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии: клинический протокол / М-во здравоохранения Республики Беларусь.– Минск: Профессиональные издания, 2018.– 208 с.
16. Костин Г.М., Шашок Л.В., Лапшина И.В., Тюлева А.В. / Проблемы оценки теста активации свертывания крови Д-димера в течение беременности / Г. М. Костин, Л. В. Шашок, И. В. Лапшина, А. В. Тюлева // Клиническая лабораторная диагностика №9. – 2011. – С. 36.

17. Инструкция по контролю качества клинических лабораторных исследований: Приказ МЗ РБ № 873 от 10.09. 2009 г.
18. Инструкция о порядке организации преаналитического этапа лабораторных исследований: Приказ МЗ РБ № 1123 от 10.12. 2015 г.
19. Зубовская, Е. Т. Клинико-лабораторные показатели (референтные интервалы): пособие для врачей / Е. Т. Зубовская [и др.]. – Минск: БГУФК, 2019. – 127 с.
20. Козлов, А. А. Пособие для врачей-лаборантов по методам исследования плазменного гемостаза. Факторы свертывания крови / А. А. Козлов, А. А. Берковский, Н. Д. Качалова, Е. В. Сергеева, Т. М. Простакова – М.: Принт. 2013.– 28 с.
21. Тумбинская, Л. В. Фармакокинетика варфарина – шаг к персонализированной медицине / Л.В. Тумбинская // Современная лаборатория.– 2013.– №1.– С. 47–49.
22. Дмитриев, В. В. Практические вопросы клинической коагулологии / В.В Дмитриев.– Минск: Беларуская навука, 2017.– 278 с.
23. Зубовская, Е. Т., Вильчук, К. У., Курлович, И. В. и др. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике: пособие для врачей / Е. Т. Зубовская, К. У. Вильчук, И. В. Курлович [и др.] – Минск: ЧУП «ПроняПлюс», 2018. – 88 с.
24. Зубовская, Е. Т. Система гемостаза. Теоретические основы и методы исследования / Е. Т. Зубовская, С. Г. Светлицкая – Минск: БГУФК, 2010. – 310 с.
25. Зубовская, Е. Т. Диагностическое значение лабораторных показателей. Особенности детского возраста: практ. пособие / Е.Т. Зубовская [и др.] под общ. ред. К.У. Вильчука.– Минск: БГУФК, 2021. – 644 с.
26. Буланов, А. Ю. Тромбоэластография в современной клинической практике / А. Ю. Буланов // Атлас ТЭГ.– М.: НЬЮДИАМЕД, 2015. – 116 с.
27. Ярец Ю. И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов / Ю. И. Ярец, – Гомель: ГУ «РНЦ РМ и ЭЧ», 2018.– 26 с.

MODERN APPROACH TO ASSESSMENT OF THE STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN OBSTETRIC PRACTICE

Zubovskaya E. T. ¹, Kurlovich I. V. ¹, Pankratova O. A. ¹, Rimashevsky V. V. ², Bogomolov A. N. ¹

¹ *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

² *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,*

Minsk, Belarus

The article presents modern clinical and laboratory indicators of the study of hemostasis at different periods of physiological pregnancy, with complications of pregnancy, as well as their clinical and diagnostic value in the most common diseases. The diagnostic program for the study of hemostasis includes both basic (screening) tests and advanced modern indicators of vascular-platelet and plasma hemostasis (platelet aggregation, thromboelastography and thromboelastometry).

Keywords: pregnant women, hemostasis, laboratory parameters.

Поступила 15.10.2021

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ДИАГНОСТИКУ И ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОГОВОДИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Карбанович В.О.¹, Прибушеня О.В.^{1,2}

¹ УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

² РНПЦ «Мать и дитя»,

г. Минск, Беларусь

Резюме. Одним из часто встречающихся осложнений беременности является многоводие (полигидрамнион) – избыточное накопление околоплодных вод (ОВ), ассоциированное с высокими показателями материнской и неонатальной заболеваемости и смертности. В ряде исследований показано, что до 20% детей, рожденных от женщин с полигидрамнионом, имеют врожденные аномалии развития. В этой связи, своевременная ультразвуковая (УЗ) диагностика и выявление основного этиологического фактора многоводия могут указать вектор в терапии данного акушерского осложнения, включая применение разгружающего амниоцентеза или индометацина при симптоматическом тяжелом многоводии. С целью оптимизации перинатальных исходов родоразрешение пациентов, страдающих выраженным многоводием, рекомендуется проводить в специализированных центрах.

В статье представлены обобщенные данные доступных литературных источников о современных подходах к диагностике и терапии многоводия, а также к тактике ведения беременности и родов у пациентов с указанной патологией.

Ключевые слова: многоводие, идиопатическое многоводие, изолированное многоводие, беременность.

Введение. Многоводие – это патологическое превышение объема околоплодных вод (ОВ), которое, как правило, диагностируется во 2-м или 3-м триместре беременности [1]. Полигидрамнион представляет собой акушерское состояние высокого риска, осложнениями которого считаются макросомия плода, ягодичное предлежание, преждевременный разрыв плодных оболочек, выпадение петель пуповины, преждевременные роды, кесарево сечение и послеродовое кровотечение [2]. Причинами многоводия в 20% случаев выступают врожденные аномалии, однако от 60% до 70% являются идиопатическими без установленной первопричины. Другие причины многоводия включают диабет матери, врожденную инфекцию и аллоиммунизацию [3].

Многоводие развивается в результате нарушения гомеостаза регуляции объема амниотической жидкости (АЖ), который при нормальных обстоятельствах уравнивает продукцию и резорбцию ОВ [1]. Клиническая картина и тяжесть многоводия зависят от степени его выраженности и основной причины. «Золотым» стандартом в диагностике многоводия принято считать эхографические методики, а именно подсчет вертикального размера свободного кармана околоплодных вод (СКОВ), а также вычисление индекса амниотической жидкости (ИАЖ) [1, 3].

При выраженном многоводии показано дородовое обследование и наблюдение за плодом для выявления основной причины, оказания медицинской помощи и определения сроков и методов родоразрешения. Разгружающий амниоцентез и назначение индометацина могут быть рекомендованы в случае многоводия тяжелой степени [4]. Родоразрешение пациентов следует проводить в перинатальных центрах, обеспечивающих оказание высокотехнологичной медицинской помощи [3].

Цель работы: проанализировать современные подходы к диагностике, лечению и ведению пациентов с многоводием.

Материалы и методы. Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed, eLibrary с использованием ключевых слов «многоводие», «полигидрамнион», «идиопатическое многоводие», «изолированное многоводие» «polyhydramnios».

Основная часть

Этиология: Двумя наиболее распространенными причинами многоводия являются диабет матери (сахарный диабет 1 типа и гестационный сахарный диабет) и аномалии развития плода. Другие причины этой патологии включают врожденную инфекцию и аллоиммунизацию.

С физиологической точки зрения, увеличение объема АЖ может быть связано с одним из двух механизмов: нарушением глотания плода или избыточным выделением мочи, обусловленным высоким сердечным выбросом, почечной патологией или осмотическим диурезом плода [3].

При неустановленном этиологическом факторе избытка ОВ, многоводие называют идиопатическим (изолированным). Идиопатическое многоводие – это диагноз исключения, однако предрасполагающее состояние может быть выявлено с увеличением срока гестации или после родов. Такая форма полигидрамниона составляет примерно 60–70% случаев избыточного количества ОВ [3, 5].

Эпидемиология. Многоводие встречается в 1–2% случаев беременностей [1]. Как правило, эта патология является случайной находкой у бессимптомных пациентов в ходе проведения планового сонографического исследования в 3-м триместре [3].

Идиопатическое многоводие в меньшей степени связано с лежащим в его основе патологическим состоянием. В то же время, основное заболевание или врожденная аномалия выявляются в 91% случаев тяжелого многоводия, и у этих пациентов с большей частотой отмечается симптоматика, характерная для патологического превышения объема ОВ [1]. Так, Chamberlain P.F. et al., 1984 измерял показатели объема АЖ в ходе ультразвукового исследования (УЗИ) с целью оценки уровня перинатальной смертности (ПС) у 7562 женщин с беременностями высокого риска. ПС пациентов с нормальным объемом жидкости составила 1,97 смертей на 1000 пациентов. В свою очередь, показатель ПС увеличился вдвое (до 4,12 смертей на 1000 пациентов) у женщин с многоводием [6].

Патофизиология. Патофизиология многоводия до конца не изучена. При нормально протекающей беременности существуют механизмы, регулирующие гомеостаз продукции и резорбции ОВ. АЖ в основном образуется при мочеиспускании плода и в меньшей степени – из альвеолярной жидкости фетальной легочной ткани. Всасывание жидкости происходит в основном при глотании плода. Установлено, что плод производит 500–1200 мл мочи и ежедневно глотает 210–760 мл ОВ. Любой дисбаланс в сложных механизмах, регулирующих объем АЖ, может привести к многоводию [1, 5]. Считается, что в случаях материнской гипергликемии рост экскреции мочи у плода происходит из-за увеличения осмотического диуреза, способствующего увеличению продукции АЖ [1, 3].

В свою очередь, нейро-мышечная патология или инфекции могут подавлять нормальную мышечную активность, включая глотание, тем самым способствуя снижению резорбции ОВ и развитию многоводия [1].

Кроме того, представляет интерес синдром Барттера – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое оказывает влияние на функцию почечных канальцев плода и приводит к потере натрия и полиурии, тем самым вызывая тяжелое многоводие [4].

Гемолитическая анемия и инфицирование парвовирусом, сопровождаемые высоким сердечным выбросом, также могут привести к увеличению диуреза плода и многоводию.

Кроме того, полигидрамнион развивается в случае трисомий (включая трисомии 13, 21 и 18), при которых плод имеет анатомические аномалии, вносящие вклад в дисбаланс объем АЖ [3].

Анамнез и физикальное обследование. Сбор анамнеза и физикальное обследование оказываются малоинформативными в большинстве случаев многоводия, которые диагностируются при плановом УЗ скрининге. Тем не менее, если у пациента присутствуют клинические симптомы, согласующиеся с многоводием или по результатам УЗИ выявлено превышение объема ОВ, то при сборе анамнеза следует сосредоточить внимание на наличие факторов риска развития полигидрамниона.

Скрининг рекомендован при следующих патологических состояниях (заболеваниях): нарушение толерантности к глюкозе, заболевания, передающиеся половым путем, врожденные инфекции, факторы риска анемии матери или плода и аллоиммунизация. Наличие постоянного ощущения ухудшения шевелений плода матерью может направить вектор поиска к диагностике неврологических нарушений, вызывающих снижение нейро-мышечных функций [1, 3]. Следует отметить, что у части пациентов многоводие протекает бессимптомно, а в ряде случаев может сопровождаться клинически значимой одышкой, которая вторична по отношению к чрезмерному количеству ОВ, препятствующему движению диафрагмы.

Как правило, пациенты с тяжелым многоводием предъявляют жалобы на напряженность передней брюшной стенки, а также отеки нижних конечностей. Вместе с тем, у большинства беременных с легким и умеренным многоводием характерная симптоматика отсутствует. В таких случаях одним из информативных методов диагностики полигидрамниона является измерение величин окружности живота (ОЖ) и высоты стояния дна матки (ВДМ). Так, ВДМ, превышающая ожидаемый показатель гестационного срока на 3 см и более, служит показанием для проведения фетометрии плода и оценки АЖ, в целях исключения макросомии или многоводия.

Следует отметить, что многоводие выступает независимым фактором риска развития ряда акушерских осложнений [1, 3]. Например, у беременных, страдающих многоводием, могут произойти преждевременные роды или преждевременный разрыв плодных оболочек, кроме того, избыток ОВ может привести к неправильному предлежанию плода или выпадению петель пуповины [2]. Вместе с тем, такие состояния, как дистоция плечиков и макросомия плода, нередко выступают показаниями к операции кесарево сечение [7]. Наряду с вышеперечисленными осложнениями, у пациентов с многоводием нередко наблюдается послеродовое кровотечение, что обусловлено перерастяжением матки избыточным объемом ОВ [2, 3, 4].

Диагностика. В настоящее время УЗИ является наиболее эффективным методом диагностики многоводия и полезным инструментом в изучении состояния плода [1, 4]. Количественная оценка АЖ выполняется путем измерения вертикального размера СКОВ или вычисления ИАЖ и может применяться для определения степени многоводия [3, 4, 8].

Измерение вертикального размера СКОВ выполняется путем разделения брюшной полости в проекции пупка на 4 воображаемых квадранта и определения наибольшего вертикального кармана с помощью датчика, расположенного перпендикулярно брюшной стенке матери. При нормальном количестве АЖ этот размер находится в пределах от 2 до 8 см. Величина СКОВ менее 2 см свидетельствует о маловодии, более 8 см – о многоводии. Многоводие характеризуется как легкое при определении СКОВ в диапазоне 8–11 см, средней степени тяжести – если указанный параметр варьируется от 12 до 15 см. При превышении СКОВ 16 см устанавливается тяжелая степень многоводия. Указанный метод получил широкое распространение ввиду своей простоты и сопоставимости с альтернативным методом [1, 3, 4]. Применение критерия СКОВ позволяет диагностировать легкое многоводие в 65–70% случаев, умеренный избыток АЖ – в 20% и выраженное многоводие – менее чем у 15% беременных [3].

В свою очередь, ИАЖ – это сумма вертикальных размеров свободных карманов околоплодных вод в 4-х квадрантах брюшной полости. Датчик УЗИ размещается

перпендикулярно животу матери. Ширина измеряемой жидкости должна быть не менее 0,5 см, кроме того, пуповина и конечности плода должны отсутствовать в измеряемом пространстве. Так, величина ИАЖ в диапазоне 5–25 см свидетельствует о нормальном количестве ОВ. Значения показателя менее 5 см указывают на маловодие. Многоводие устанавливается при величине ИАЖ, превышающей или равной 25 см, и его можно разделить на легкое (25–30 см), умеренное (30,1–35 см) или тяжелое (> 35 см) [8].

При установлении диагноза «многоводие», дальнейшее обследование необходимо сосредоточить на выявлении его этиологии. Как было указано выше, наиболее частыми причинами многоводия являются диабет матери и аномалии развития плода. В случае тяжелого многоводия следует проводить тщательную оценку анатомии плода при УЗИ целью своевременного выявления таких аномалий развития, как деформации полости рта, пищевода, трахеи или кишечника, пороки центральной нервной системы, дефекты перегородки сердца, образования в легких, диафрагмальная грыжа, урогенитальные аномалии, признаки водянки плода, а также образования плаценты [1, 3].

Кроме того, пациентам с многоводием показано обследование на предмет макросомии (> 4000 г) или задержки внутриутробного развития. Так, полигидрамнион ассоциируется с макросомией плода в 15–30% случаев, что обусловлено увеличением диуреза у более крупных плодов [3].

Что касается идиопатического многоводия, то такая форма обычно выявляется в 3-м триместре, чаще в сроке гестации 31–36 недель, и его частота при доношенных беременностях составляет 0,3% [3].

Как правило, в ряде случаев при выявленном многоводии показано проведение серий УЗИ в целях оценки количества ОВ в динамике, однако в настоящее время нет единого мнения относительно частоты проведения сонографического исследования. Например, при многоводии средней и тяжелой степени показано комплексное обследование с применением серий УЗИ и нестрессовых тестов, проводимое в 3-м триместре для оценки уровня АЖ. Кроме того, при прогрессировании многоводия у симптомных пациентов серии УЗИ позволяют определить показания для разгружающего амниоцентеза [1, 3].

При подозрении на плодovou анемию, ассоциированную с водянкой плода, рекомендовано измерение пиковой систолической скорости (ПСС) в средней мозговой артерии, поскольку $\text{ПСС} > 1,5$ мМ коррелирует с анемией плода.

Учитывая частое сочетание многоводия с неправильными положениями плода, при УЗИ определяется также предлежащая часть [1, 3].

Наряду с инструментальной диагностикой, важную роль в определении этиологии многоводия играют лабораторные исследования. Беременным, входящим в группу риска по развитию гестационного сахарного диабета (например, с отягощенным семейным анамнезом, гестационным диабетом в анамнезе или ожирением с $\text{ИМТ} > 30$ кг / м²), показано проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в сроке гестации $<$ или $= 28$ недель.

При среднем и тяжелом многоводии рекомендован инфекционный скрининг, включающий обследование на TORCH-инфекции, парвовирус, сифилис, ВИЧ, гепатиты и др.

Наряду с вышеперечисленными лабораторными методами, важную роль в интерпретации многоводия играют амниоцентез и кариотипирование, которые применяются для исключения генетических аномалий (например, трисомии 21, 18 и 13) при умеренном и тяжелом многоводии [1, 3].

Кроме того, тяжелое многоводие, выявленное у беременных на ранних сроках, требует особого внимания к таким пациентам и служит показанием к тщательной УЗИ диагностике, а также изучению личного и семейного анамнеза.

При развитии кровотечения у беременной с многоводием, а также высоком риске реализации анемии плода, следует определить группу крови матери для уточнения

риска аллоиммунизации. Тест Rosette позволяет установить факт резус-сенсibilизации путем обнаружения фетальных D + -клеток в материнских резус-отрицательных клетках. При положительном результате теста Rosette рекомендовано введение резус-иммуноглобулина, доза которого определяется при помощи теста Клейхауэра-Бетке. Наличие водянки плода указывает на необходимость обследования женщины на антитела D, С, Льюиса, Келла, Даффи и Кидда, которые вызывают гемолитическую болезнь новорожденного. При анемии плода неясной этиологии следует провести обследование матери на наличие факторов риска материнской гемолитической анемии, включая гемоглобин Барта [1, 3].

Лечение. Подходы к лечению многоводия различаются в зависимости от его тяжести и этиологии. Пациенты с идиопатическим и легким многоводием, как правило, не нуждаются в терапии [1, 3]. В свою очередь, при симптоматическом тяжелом многоводии рекомендуется консультация специалиста для определения показаний к разгружающему амниоцентезу.

При наличии выраженных респираторных жалоб, обусловленных сдавлением диафрагмы избыточным количеством околоплодных вод, согласно рекомендациям the society of Maternal-Fetal Medicine, показан разгружающий амниоцентез, или амниоредукция (симптоматический метод лечения) [1, 3]. Такая лечебная манипуляция проводится в разные гестационные сроки, что определяется выраженностью симптомов, кроме того, за 1 процедуру в среднем извлекается от 1,5 до 3 литров околоплодных вод. Осложнения после проведения амниоредукции случаются редко и включают преждевременные роды, отслойку плаценты, а также преждевременный разрыв плодных оболочек [4]. Как правило, после разгружающего амниоцентеза случаются рецидивы многоводия, что ограничивает эффективность указанной процедуры [3]. В этой связи, следует осуществлять серийный мониторинг объема АЖ каждые 1–3 недели после проведения этой манипуляции [1, 3].

Одним из способов терапии многоводия является применение такого лекарственного средства (ЛС), как индометацин (ингибитор простагландинсинтетазы), который способствует уменьшению количества ОВ, а также оказывает токолитический эффект при угрожающих преждевременных родах. Это ЛС назначается в дозах от 2,2 до 3 мг / кг / сутки на сроках 24–34,6 недель гестации [3, 4, 9]. Доказано, что использование индометацина приводит к временному снижению диуреза у плода, а также ассоциировано с такими неонатальными осложнениями, как преждевременное закрытие артериального протока, маловодие, перивентрикулярная лейкомаляция и некротический энтероколит. The society of Maternal-Fetal Medicine предлагает ограничить показания к его применению тяжелыми случаями симптоматического многоводия с высоким риском реализации преждевременных родов, а также рекомендует прекратить использование индометацина исключительно с целью уменьшения количества ОВ [3].

Аntenатальное наблюдение. Особого внимания заслуживает тактика наблюдения пациентов с многоводием. Так, наиболее информативным методом оценки состояния фетоплацентарного комплекса служит УЗ диагностика, проводимая в динамике. Выделяют ряд показаний к серии УЗИ у пациентов, страдающих многоводием, а именно: многоводие средней и тяжелой степени, быстро прогрессирующее увеличение объема АЖ, высокий риск реализации ПР, макросомия/задержка роста плода в сочетании с многоводием, высокий риск/наличие фетоплацентарной недостаточности (ФПН), аномалии развития плода.

Кроме того, в настоящее время актуальным является вопрос о возможности выжидательной тактики, целесообразности пролонгирования беременности до развития спонтанных родов, а также определении конкретных показаний к родоиндукции у пациентов с многоводием. Согласно исследованию Odibo I.N. et al., 2016, полигидрамнион разрешился без вмешательств более чем в одной трети случаев,

причем с большей вероятностью у беременных с легкой степенью многоводия [3]. В этой связи, у пациентов с легким многоводием (при условии отсутствия других акушерских осложнений) следует ожидать спонтанного наступления родов в доношенном сроке.

Также представляет интерес тактика ведения женщин, у которых изолированный полигидрамнион сочетается с беременностью крупным плодом. Многоводие легкой степени у таких пациентов следует рассматривать как физиологическое, поскольку у крупных плодов диурез выше, а моча плода вносит наибольший вклад в объем АЖ.

Кроме того, выжидательная тактика считается оптимальной у беременных с многоводием легкой степени, установленным в сроке гестации <37 недель, что обусловлено низким риском реализации преждевременных родов [3, 4].

Результаты многочисленных исследований по проблеме ведения пациентов с многоводием нашли отражение в рекомендациях the society of Maternal-Fetal Medicine, приоритетными из которых, по нашему мнению, являются следующие: у пациентов с легким идиопатическим многоводием следует ожидать развития спонтанной родовой деятельности в доношенном сроке; родоиндукцию рекомендуется начинать в сроке гестации не < 39 недель (при условии отсутствия других акушерских показаний) [3].

Интранатальное ведение. Относительно тактики ведения родов у женщин с полигидрамнионом, литературные данные немногочисленны. Так, у пациентов, беременность которых осложнилась многоводием, отмечается более высокая доля оперативного родоразрешения, по сравнению с женщинами, у которых количество ОВ находится в нормальном диапазоне. В ряде исследований отмечено, что кесарево сечение переносят от 35 до 55% пациентов с идиопатическим многоводием [3].

Следует отметить, что часть этих женщин родоразрешается путем операции кесарева сечения (КС) в плановом порядке, вместе с тем, в ряде случаев показания к операции возникают во время родов – таких женщин родоразрешают экстренно. Одним из основных показаний к плановой операции КС выступает макросомия плода, обусловленная диабетом матери, которая является фактором риска неонатальной гипогликемии, дистоции плечиков в родах и плодово-тазовой диспропорции. Кроме того, при многоводии нередко наблюдаются неправильные положения (например, косое) и предлежания плода (чисто ягодичное, смешанное ягодичное), которые в большинстве случаев становятся показаниями к плановому оперативному родоразрешению [3, 4].

Наряду с перечисленными выше, одним из частых осложнений родов у пациентов с избытком ОВ выступает отклонение родов от физиологичного течения. Так, Panting-Kemp et al сообщает, что у пациентов с идиопатическим многоводием отмечается более высокая частота операций КС, показанием к которым является слабость родовой деятельности [3].

Кроме того, выпадение петель пуповины может осложнять течение родов у женщин с многоводием и выступать показанием к экстренному оперативному родоразрешению, в связи с высоким риском острой гипоксии и внутриутробной гибели плода.

Ряд исследователей сообщают о более высоком риске оперативных родов через естественные родовые пути у пациентов с многоводием, по сравнению с женщинами, у которых количество ОВ находится в нормальном диапазоне [3].

Что касается такого осложнения родов у пациентов с полигидрамнионом, как послеродовое кровотечение, данные литературных источников противоречивы. Так, Wiegand S.L. et al., 2016 сообщает о возрастании риска кровотечения даже при наличии легкого многоводия, в свою очередь, по мнению Luo Q.Q. et al., 2017 частота послеродового кровотечения у пациентов с многоводием эквивалентна таковой у рожениц с нормальным объемом ОВ. В этой связи, пациентам с многоводием может

быть показано назначение утеротонических ЛС в целях профилактики указанного осложнения [4].

Согласно ряду исследований, у новорожденных от матерей с многоводием отмечается более высокая частота структурных аномалий и генетических синдромов, выявленных в послеродовом периоде. Кроме того, нередко состояние таких младенцев осложняется преходящим тахипноэ. Вместе с тем, идиопатическое многоводие ассоциировано с повышенным риском пребывания новорожденных в реанимационном отделении. В этой связи, с целью улучшения перинатальных исходов, the society of Maternal-Fetal Medicine, рекомендует родоразрешать пациентов с тяжелым многоводием в специализированном перинатальном центре [3].

Прогноз. При легком идиопатическом многоводии прогноз для матери и плода, как правило, благоприятный. Чем выраженнее полигидрамнион, тем выше вероятность неблагоприятных исходов. В то же время большинство случаев идиопатического многоводия разрешается самостоятельно.

Многоводие умеренной и тяжелой степени обычно осложняет течение беременности и родов, что патогенетически обусловлено чрезмерным растяжением матки. Чаще всего у таких пациентов встречаются следующие осложнения: материнская одышка, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, тазовое предлежание плода, выпадение петель пуповины, послеродовое кровотечение, макросомия плода, ассоциированная с материнским диабетом, гипертонические расстройства, а также инфекции мочевыводящих путей.

Данные о возрастании риска внутриутробной гибели плода при патологическом превышении АЖ противоречивы. В то же время, тяжелое и быстро прогрессирующее многоводие признано независимым фактором риска ПС. При этом, прогноз наименее благоприятен для маловесных к сроку гестации плодов с установленным многоводием. Ряд исследователей также отмечают, что исходы коррелируют с основной причиной полигидрамниона [1, 3].

Выводы. Многоводие – это патологическое превышение объема ОВ, которое осложняет течение 1–2% беременностей и требует выявления основной причины.

Как правило, диагноз «многоводие» устанавливается в 3-м триместре при проведении УЗИ плода, с помощью таких методик, как подсчет вертикального размера СКОВ, а также вычисление ИАЖ.

Выделяют большое количество потенциальных причин многоводия, поэтому диагностика обычно бывает многовекторной. Двумя наиболее распространенными причинами полигидрамниона являются диабет матери и аномалии развития плода. Другие этиологические факторы этой патологии включают врожденную инфекцию, аллоиммунизацию и др.

Всех пациентов с выявленным по УЗИ избытком АЖ показано обследование на диабет и инфекционный скрининг (ИППП, TORCH, парвовирус, сифилис, ВИЧ, гепатиты и др.). В случае подозрения на некоторые генетические аномалии, применяют такие методы, как амниоцентез и кариотипирование. В свою очередь, в 60–70% случаев полигидрамниона этиологический фактор остается неустановленным – такое многоводие принято считать идиопатическим.

The Society of Maternal-Fetal Medicine предлагает определенные рекомендации по тактике диагностики, лечения и ведения пациентов с многоводием, а именно:

- Критерием установления диагноза «многоводие» при одноплодной беременности следует считать величину СКОВ более > 8 см или ИАЖ > 24 см.
- Амниоредукция может быть рекомендована пациентам с тяжелым многоводием при наличии выраженного дискомфорта, одышки или обоих перечисленных жалоб, обусловленных избыточным количеством ОВ.
- Рекомендуется не использовать индометацин исключительно с целью уменьшения количества ОВ при наличии полигидрамниона.

• Антенатальное наблюдение пациентов с легким идиопатическим многоводием не является обязательным.

Сроки и методы родоразрешения определяются этиологией и тяжестью многоводия. Так, у женщин с легким идиопатическим многоводием рекомендуется ожидание развития спонтанной родовой деятельности. Родоиндукцию рекомендуется начинать в сроке гестации не < 39 недель (при условии отсутствия других акушерских показаний).

Пациентов с тяжелым многоводием следует родоразрешать в специализированных перинатальных центрах.

Литература

1. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy [Electronic resource] / NCBI. – 2013. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964358/>. – Date of access: 10.08.2021.
2. Luo Q.Q. Idiopathic polyhydramnios at term and pregnancy outcomes: a multicenter observational study / Q. Q. Luo, L. Zou, H. Gao, Y. F. Zheng, Y. Zhao, W. Y. Zhang // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, iss. 14. – P. 1755–1759.
3. AJOG [Electronic resource]: Evaluation and management of polyhydramnios, 2018. – Mode of access: <https://sci-hub.se/10.1016/j.ajog.2018.07.016>. – Date of access: 11.08.2021.
4. NCBI [Electronic resource]: Polyhydramnios, 2021. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562140>. – Date of access: 11.08.2021. Сидоренко, В. Н. Современный взгляд на этиопатогенез маловодия и многоводия и пути их решения при многоводии инфекционной природы / В. Н. Сидоренко, В. Ю. Бугров, С. К. Клецкий, И. В. Сахаров // Медицинские новости. – 2018. – №4. С. 53–57.
5. Chamberlain, P. F. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volume to perinatal outcome / P. F. Chamberlain, F. A. Manning, I. Morrison, C. R. Harman, I. R. Lange // Am J Obstet Gynecol. – 1984. – Vol. 150, iss. 3. – P. 250–254.
6. Zeino, S. Delivery outcomes of term pregnancy complicated by idiopathic polyhydramnios / S. Zeino, L. Carbillon, I. Pharisien, A. Tigaizin, M. Benchimol, R. Murtada, J. Boujenah // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2017. – Vol. 46, iss. 4. – P. 349–354.
7. Мудров, В. А. Особенности определения объема околоплодных вод на современном этапе / Мудров В. А., Мочалова М. Н., Мудров А. А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, №5. – С. 74–84.
8. Kirshon, B. Indomethacin therapy in the treatment of symptomatic polyhydramnios / Kirshon B., Mari G., Moise K. J. // Obstet Gynecol. – 1990. – Vol. 75, iss. 2. – P. 202–205.

A MODERN VIEW ON EVALUATION AND MANAGEMENT OF POLYHYDRAMNIOS

Karbanovich V.O. Pribushenya O.V.

*RSPC «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

One of the most common complications of pregnancy is polyhydramnios – excessive accumulation of amniotic fluid volume (AFV) associated with increased maternal and neonatal morbidity and mortality. The severity of this disease process varies. Multiply studies have demonstrated up to 20% prevalence of congenital malformations among neonates from women with polyhydramnios. Prompt diagnosis by ultrasound and workup for the underlying cause of polyhydramnios can direct care, including the use of reductive amniocentesis or indomethacin for symptomatic severe polyhydramnios. The delivery of patients with severe polyhydramnios is recommended at a tertiary center in order to optimize perinatal outcomes. This article reviews the evaluation and management of polyhydramnios.

Keywords: polyhydramnios, idiopathic polyhydramnios, isolated polyhydramnios, pregnancy.

Поступила 11.10.2021

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ТОТАЛЬНАЯ ГИСТЕРЭКТОМИЯ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПОСОБОВ УШИВАНИЯ КУЛЬТИ

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

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

² Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Беларусь

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

Ключевые слова: гистерэктомия, культя влагалища, ушивание.

Введение. В настоящее время лапароскопия представляет собой наиболее перспективный метод оперативной гинекологии. Лапароскопическая гистерэктомия в последнее время внедряется в лечебную практику все чаще и чаще, что требует от врача совершенствования хирургической техники. По различным данным, в европейских странах доля лапароскопической гистерэктомии от общего числа гистерэктомий варьирует в широких пределах. Так, во Франции она составляет 13,5% [1], в Великобритании – 36,5% [2], а в США – 75% [3].

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

Анализ данных литературы показывает, что во время лигирования культи влагалища возникают две противоположные тенденции. Одна из них сводится к тому, что над швом необходимо оставлять большую часть культи, чтобы после операции не произошло соскальзывания лигатуры. Другая тенденция склоняется к необходимости оставлять минимальное количество культи над нитью, поскольку она лишается питания и некротизируется, что может быть причиной возникновения гнойных абсцессов в послеоперационном периоде [4; 5].

Существует способ ушивания культи влагалища путем наложения боковых швов, в которые могут быть захвачены кровоточащие участки и культи сосудистых маточных пучков, а затем – двух матрацных швов и одного срединного. Боковые лигатуры при этом обрезаются, а за остальные нити влагалища фиксируется кверху [6]. Возможно ушивание культи стенок влагалища непрерывным обвивным швом, а затем их соединение отдельными швами [7].

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

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

в брюшной полости. Перед тем, как произвести прокол ткани иглой, необходимо с помощью зажима (который находится в другой руке), произвести захват ткани и удерживать ткань до тех пор, пока происходит прокол иглой ушивающей. Модульная игла открывается и накладывается первый шов на культю влагалища, ближе к правым маточным сосудам, путем прокалывания передней и задней стенки культи влагалища. Далее производится извлечение модульной иглы из брюшной полости в закрытом состоянии и завязывание узла экстракорпорально с помощью пушера. В результате получается отдельный узловый шов на культю влагалища. Далее накладываются все последующие швы на культю влагалища таким же образом. Перитонизацию при этом обычно не выполняют [8].

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

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

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

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

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

шва. Затем, не выходя инструментами из брюшной полости и не перезаряжая иглы, на расстоянии 1–1,5 см от предыдущего шва в левую сторону производят следующий прокол передней и задней стенки влагалища и накладывают следующую петлю шва. Накладывают столько петель швов, сколько необходимо для полного ушивания культи. После наложения последней петли шва иглу извлекают из брюшной полости, затягивают последнюю петлю шва и завязывают интракорпоральный узел. Лигатуру отсекают ножницами.

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

Средняя продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре у женщин первой группы составила $8,1 \pm 1,3$ дня. У пациенток второй группы данный показатель был существенно ниже и составил $6,9 \pm 1,5$ дня, а у пациенток третьей группы – $5,4 \pm 1,2$ дня соответственно, что является статистически значимым ($p < 0,05$).

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

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

Литература

1. Makinen, J. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach / Makinen J. [et al.] // Hum. Reprod. – 2001. – Vol.16. – P. 1473–1478.
2. Chapron, C. Total laparoscopic hysterectomy for benign uterine pathologies: obesity does not increase the risk of complications / C. Chapron, L. Laforset // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24. – P.12.
3. Garry, R. Evaluate hysterectomy trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy / Garry R. [et al.] // Health Technol. Assess. – 2004. – Vol. 8, №26. – P. 1–154.
4. Жилиев, Н.И. Оперативная хирургия в акушерстве и гинекологии / Н.И. Жилиев, Н.Н. Жилиев // М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 276–280.
5. Костяхин, А.Е. Эффективность и преимущества лапароскопической гистерэктомии / А.Е. Костяхин [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. Т. 9, № 2. – С. 159–166.
6. Гинекология: учебник / Б.И. Баисова и др.; под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – 2011. – С. 410–425.
7. Дуда, В.И. Гинекология : учеб. для студентов высш. учеб. заведений по специальности «Лечебное дело» / В.И. Дуда. – Минск : Адукацыя і выхаванне, 2012. – С. 628–638.
8. Пучков, К.В. Использование лапароскопических технологий в лечении миомы матки / К.В. Пучков, А.К. Политова, О.П. Козлачкова // Рязан. Мед. Вестн. – 2001. – № 33. – С. 10–11.

LAPAROSCOPIC TOTAL HYSTERECTOMY: A COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS OF SUTURING THE STUMP

Kostiakhin A.E.¹, Gutikova L.V.², Smalei N.A.²

¹ Healthcare Institution «City Clinical Hospital №4 Grodno»

² Educational Establishment «Grodno State Medical University»,
Grodno, Belarus

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

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

Поступила 23.09.2021

УДК 618.3-06+618.5+618.56

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЖЕНЩИН С ТЯЖЕЛЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Курлович И.В., Бурьяк Д.В., Зубовская Е.Т., Капора Т.Ч., Белуга М.В.,
Демидова Р.Н., Гринь О.Р., Рудова И.С.

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

Реферат. Проанализированы исходы беременности, родов и послеродового периода у 211 пациенток с тяжелыми акушерскими осложнениями, ассоциированных с тромботической микроангиопатией и развитием критических случаев.

В результате проведенных исследований выявлено, что факторами риска развития критических состояний являются экстрагенитальная патология с преобладанием заболеваний сердечно-сосудистой системы (113 (53,5%)), антифосфлипидный синдром, тромбофилия. Сочетание нескольких соматических заболеваний наблюдалось у 35 (16,6%) пациенток, что повышало риск развития осложнений беременности.

Критические состояния встречались в 21 (9,95%) случае и наиболее часто у пациенток с преэклампсией (17,9%) и тромбоцитопенией (16,0%), включая 2 случая HELLP-синдрома, один – массивной тромбоэмболии легочной артерии.

Родоразрешение путем кесарева сечения проведено 146 (69,2%) пациентам и в большинстве эпизодов показанием для экстренного родоразрешения послужила преэклампсия тяжелой степени.

Проведенная комплексная терапия с включением низкомолекулярных гепаринов по лечению экстрагенитальной патологии и осложнений беременности, а также своевременно принятое решение консилиума о сроке и методе родоразрешения пациенток позволили предотвратить развитие критических случаев у 188 (89,1%) женщин.

Ключевые слова: осложнения беременности, критические случаи, факторы риска, тромботическая микроангиопатия.

Введение. Беременность сопровождается перестройкой метаболизма практически всех систем женского организма (периферическая кровь, иммунная система, эндокринная система, система гемостаза и др.). Включение адаптационных процессов организма матери направленно на нормальное развитие плода и благополучные исходы беременности. Любую беременность сопровождает системная воспалительная реакция, однако нарушение компенсаторно-регулирующих механизмов женского организма и их декомпенсация способствует осложненному течению беременности, что может привести к неблагоприятным исходам, как для матери, так и плода.

Осложнения и прерывание беременности часто реализуются через плацентарную дисфункцию, нарушение кровотока, микротромбоз и спазм спиральных артерий, что приводит к ограниченному росту и инвазии трофобласта, нарушению газообмена, снижению гормон-продуцирующей функции плаценты. Угрозу прерывания беременности вследствие нарушения кровотока в артерии пуповины плода авторы отмечали у 30% женщин с задержкой внутриутробного роста плода [1]. Нарушение маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики у беременных с соматической патологией является признаком плацентарной дисфункции [2]. Присоединение локальной микроангиопатии и стойкой вазоконстрикции в фетоплацентарном комплексе характеризует развернутую стадию эндотелиальной дисфункции. Изменение популяционного состава клеточных элементов в плаценте, их секреторной и функциональной активности, а также клеток трофобласта, ряд авторов связывает с процессом апоптоза [3].

Дисфункция эндотелия и тромбофилические осложнения у беременных значительно чаще наблюдаются при наличии экстрагенитальной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, гипотиреоз, сахарный диабет, болезни мочевыводящей системы, варикозная болезнь и др.). Такие женщины составляют группу высокого риска акушерских осложнений не только во время беременности, но также в родах и в послеродовом периоде [4].

В настоящее время одной из наиболее тяжелой патологии беременности, ассоциированной с микрососудистым тромбозом, является тромботическая микроангиопатия (ТМА) и ее варианты: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), гемолитико-уремический синдром (ГУС), преэклампсия (ПЭ) и HELLP-синдром (Hemolysis Elevated Liver enzymes and Low Platelets) [5]. Характерным патогенетическим механизмом для ТМА является формирование артериоларных и капиллярных микротромбозов с развитием не иммунной (механической) гемолитической анемии, тромбоцитопении и ишемических повреждений органов вплоть до полиорганной недостаточности. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что целый ряд тяжелых осложнений беременности и критических состояний связан с ТМА и с дефицитом плазменного фермента металлопротеиназы ADAMTS 13, расщепляющего мультимерные структуры фактора Виллебранда [4]. Морфологические исследования сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол) при ТМА выявили утолщение сосудистых стенок, отек и слущивание эндотелиальных клеток от базальной мембраны, обструкцию просвета пораженного сосуда и тромбоцитарные тромбы [5].

Достаточно высок потенциальный риск тромботических осложнений во время беременности и в послеродовом периоде у пациенток с АФС, дефицитом антитромбина III, гомозиготной мутацией в гене протромбина, фактора V Лейден и их сочетанием. Провоцирующими факторами критического состояния при АФС у беременных женщин может явиться ПЭ, пневмония, различные инфекции, оперативное вмешательство, уменьшение дозы антикоагулянтов, роды. В большинстве случаев у женщин с АФС

наблюдается отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, наличие генетических форм тромбофилии [6].

Тромботическая микроангиопатия в акушерско-гинекологической практике относится к наиболее частым осложнениям, требующим своевременной диагностики и принятия клинических решений. Актуальность проблемы ТМА обусловлена ростом распространенности в мире, высоким риском материнской и перинатальной смертности, неблагоприятным прогнозом поражения почек с полиорганной недостаточностью [7].

В структуре всех форм тромботической микроангиопатии акушерская ТМА составляет 8–18% и представляет одно из самых тяжелых осложнений беременности [7]. Во время беременности зачастую впервые проявляется скрытый дефицит ADAMTS 13, что нередко связано с гиперкоагуляционным синдромом, свойственным для II-го и III-го триместров беременности. Увеличение уровня плазменных факторов свертывания крови, в том числе фактора Виллебранда (vWF), сочетается с пониженной активностью естественных антикоагулянтов. В таких ситуациях повышается активация белков системы комплемента, процесса свертывания крови, нарастает эндотелиопатия и усугубление синдрома системного воспалительного ответа. В качестве ведущего фактора, который обуславливает формирование системного воспалительного ответа и тотальной дисфункции эндотелия в организме женщины при ПЭ, рассматривается плацентарная ишемия [7].

Своевременная диагностика, профилактика и лечение соматической патологии и тромбофилических состояний не только у беременных женщин, но и у пациенток репродуктивного возраста на этапе прегравидарной подготовки, а также выбор рациональной акушерской тактики позволит улучшить перинатальные исходы, как для матери, так и плода.

Цель работы: определить особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с тяжелыми осложнениями, установить причины и факторы риска развития патологического течения беременности.

Материалы и методы исследования. На основании 211 историй родов стационарных пациенток ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период 2015–2018 гг. проведен ретроспективный анализ исходов беременности, родов и послеродового периода. Группу исследования составили пациентки с осложненным течением беременности и критическими состояниями (преэклампсия тяжелой и средней степени тяжести, эклампсия, тромбоцитопения, антенатальная гибель плода без выясненных причин в анамнезе, гемолитическая анемия, HELLP-синдром, серонегативный АФС, тромбофилия высокого тромбогенного риска (мутация Лейдена, мутация гена протромбина, дефицит протеина С и S, монозиготная мутация МТГФР, дефицит антитромбина III).

Обследование пациенток включало клинические методы, ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерометрия (ДПМ) состояния плода (ультразвуковой аппарат «Voluson E8», «Medison Accuvix V10»).

Статистический анализ проводился при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациенток с осложненным течением беременности составил $31,61 \pm 5,10$ лет. Юные первобеременные встречались в 2 (1%) случаях, возрастные – 25 (11,8%), преобладали повторнобеременные (158 (74,9%)), первородящие составили 108 (51,2%) случаев. Паритет беременности и родов у женщин анализируемой группы представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Паритет беременности и родов у пациенток с осложненным течением беременности

Паритет беременности и родов	Количество женщин, n=211	
	абс.	%
Первобеременные	53	25,1
Повторнобеременные	158	74,9
Первородящие	108	51,2
Повторнородящие	103	48,8

Бесплодие отмечалось в 29 (13,7%) случаях, привычное невынашивание беременности – в 44 (20,9%), преждевременные роды в анамнезе – в 17 (8,1%). Многоплодная беременность наблюдалась у 11 (5,2%) женщин: 10 двоен и 1 тройня.

При анализе гинекологической заболеваемости в анамнезе обращала на себя внимание высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза, которая составила 118 (55,9%) эпизодов: инфекции передаваемые половым путем (ИППП), а именно уреаплазмоз и урогенитальный хламидиоз, а также кольпит, хронический цервицит, хронический эндометрит и др.

Анализ экстрагенитальной заболеваемости, который представлен в таблице 2, показал, что в структуре преобладала патология сердечно-сосудистой системы, причем практически в 1/3 случаев отмечена артериальная гипертензия. Среди заболеваний эндокринной системы, в том числе щитовидной железы, наиболее часто встречался гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Из других часто встречаемых экстрагенитальных заболеваний регистрировалась патология мочевыделительной системы, заболевания желудочно-кишечного тракта, АФС, тромбофилия.

Таблица 2 – Экстрагенитальные заболевания у женщин с осложненным течением беременности

Экстрагенитальные заболевания	абс. (%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальная гипертензия	113 (53,5) 74 (35,1)
Заболевания эндокринной системы, в том числе сахарный диабет, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, тиреотоксикоз, эндемический зоб	40 (44,4) 15 (7,1) 23 (12,3)
Заболевания мочевыделительной системы, в том числе диабетическая нефропатия, хронический пиелонефрит, врожденные аномалии мочевой системы	37 (17,6) 8 (8,9) 17 (8,7) 4 (1,9)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	25 (11,8)
Наследственная тромбофилия	35 (16,6)
АФС	11 (5,2)

Совокупность 2-х и более соматических заболеваний наблюдалась у 35 (16,6%) пациенток.

Среди осложнений беременности, который описаны в таблице 3, критические случаи с высоким риском материнской смертности, встречались у 21 (9,95%) пациентки и чаще всего с ПЭ.

Таблица 3 – Структура осложнений беременности и критические случаи у пациенток

Осложнение беременности/заболевания, критические случаи	Количество женщин, n=211		
	абс	%	критические случаи, абс.(%)
ПЭ тяжелой степени	67	31,8	12 (17,9)
Серонегативный АФС	59	28	1 (1,7)
Тромбофилия высокого тромбогенного риска	42	20	1 (2,4)
Тромбоцитопения тяжелой и средней степени тяжести /тромбоцитемия	25	11,8	4 (16,0)
Преждевременная отслойка плаценты	19	12,8	1 (1,7)
Аntenатальная гибель плода без выясненных причин в анамнезе	17	8,1	1 (5,9)
Гемолитическая анемия	1	0,4	1 (100)

Согласно результатам проведенного анализа выявлено, что наиболее часто из осложнений беременности и заболеваний, приведших к критическим состояниям, явилась ПЭ тяжелой степени и тромбоцитопения. Среди пациенток с ПЭ наблюдалось два случая тяжелого течения ПЭ, осложненной Неллр-синдром (в одном случае с антенатальной гибелью плода). В одном из 4-х критических случаев тромбоцитопатии средней и тяжелой степени тяжести у пациентки с эссенциальной тромбоцитемией в раннем послеродовом послеоперационном периоде развилась массивная ТЭЛА. Одной пациентке с гемолитической микроангиопатической анемией после ЭКО на фоне длительного течения сочетанного гестоза, иммунной тромбоцитопении тяжелой степени с количеством тромбоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$ и гемоглобина 68 г/л. потребовалась лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации на протяжении 12 суток и дальнейшее стационарное лечение в гематологическом отделении.

Осложнения беременности у женщин анализируемой группы представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Осложнения беременности у женщин анализируемой группы, абс. (%)

Осложнения беременности	абс. (%)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН)	152 (72,0)
Анемия	93 (44,1)
Хроническая внутриутробная гипоксемия плода (ХВГП)	58 (27,5)
Угроза прерывания беременности	54 (25,6)
Гестационный пиелонефрит	21 (9,95)
Гестационный сахарный диабет	18 (8,5)
Рвота беременных	14 (6,6)
Истмико-цервикальная недостаточность	13 (6,2)
Варикозная болезнь	4 (1,9)
Аntenатальная гибель плода	4 (1,9)
Хориоамнионит	3 (1,4)

Допплерометрическое исследование кровотока в системе мать-плацента-плод у 137 (65%) беременных выявило нарушение кровотока. При ультразвуковом исследовании у 52 (24,6%) женщин отмечено отставание фетометрических показателей от гестационного срока. Полученные данные свидетельствуют о нарушении маточно-плацентарной системы и являются признаком плацентарной дисфункции. Беременные с данными осложнениями относятся к группе риска перинатальной патологии.

Результаты гистологического исследования плацент проанализированы в 129 случаях. Нормальная гистологическая картина наблюдалась у 43 (33,3%), патологические изменения регистрировались у 86 (66,7%) случаев, из них у 15 (11,6%) имелись сочетанные изменения, которые описаны в таблице 5.

Таблица 5 – Морфогистологическая характеристика исследования плацент, n=129

Гистологическая картина	абс.%
диссоциированное/ускоренное созревание плаценты	50 (38,8)
воспалительные изменения в плаценте	15 (11,6)
ангиоматоз ворсин	11 (8,5)
фиброз ворсин	10 (8,3)
инфаркты, очаговые кровоизлияния	9 (7,0)
стенозирующая ангиопатия	3 (2,3)
задержка созревания хориона	3 (2,3)

Удельный вес срочных родов составил 113 (53,6%) случаев, преждевременных – 98 (46,4%). Родоразрешение путем кесарева сечения проведено 146 (69,2%) пациентам. Показания к оперативному родоразрешению представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Структура показаний к операции кесарево сечение

Показание к операции кесарево сечение	Количество женщин, n=146	
	абс,	%
Преэклампсия тяжелой степени, в т.ч. с HELLP-синдром	67	45,2
ХФПН, ХВГП, ст. декомпенсации	31	21
Анемия	25	16,9
Преждевременная отслойка плаценты	19	12,8
Идиопатическая тромбоцитопения тяжелой степени	7	4,7
Многоплодная беременность	6	4,1
Первичная/вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции	6	4,1
Ягодичное предлежание	4	2,7
Крупный плод	3	2
Дистресс плода в родах	3	2
Миома матки больших размеров	1	0,7
Повторные транзиторные ишемические атаки с переходящими сенсорными и афатическими нарушениями	1	0,7
Болезнь Макиафавы-Миккели	1	0,7
Симфизиопатия	1	0,7

Наиболее частыми показаниями для досрочного родоразрешения путем операции кесарево сечение явились ПЭ тяжелой степени, ХФПН, ХВГП, анемия, преждевременная отслойка плаценты.

Проведенная комплексная терапия по лечению экстрагенитальной патологии и осложнений беременности, а также своевременно принятое решение консилиума о сроке и методе родоразрешения пациенток с осложненным течением беременности позволяют в большинстве случаев (188 (89,1%)) предотвратить развитие критических случаев.

Средний объем кровопотери при оперативном родоразрешении составил $661,82 \pm 10,8$ мл, при родоразрешении через естественные родовые пути – $247,22 \pm 13,63$ мл. Трансфузия препаратов и компонентов крови потребовалась в 56 (26,5%) случаях. Частым осложнением послеродового периода явилась постгеморрагическая анемия средней и тяжелой степени – в 40 (19%) случаях. Кроме того, в послеродовом периоде выявлено 5 случаев субинволюции матки, по одному случаю – гематометра, идиопатическая невропатия правого отводящего нерва с легким глазодвигательным нарушением, тромбоз феморальной вены, плотное прикрепление последа.

Низкомолекулярные гепарины применялись 101 (47,9%) пациентке во время беременности и 171 (81%) – в послеродовом периоде. Применение НМГ в составе комплексного лечения у данных пациентов в большинстве случаев (99,5%) позволило избежать тромбоэмболических осложнений.

Хроническая внутриутробная гипоксемия плода отражается на состоянии здоровья новорожденных детей. В раннем неонатальном периоде 79 (37,4%) новорожденных были здоровыми. Масса новорожденных детей составила $2540,84 \pm 70,80$ г, длина тела – $46,20 \pm 0,54$ см. Всего в отделение АРСПИТН было переведено 83 (39,3%) младенца, в том числе в 47 (22,3%) случаях с использованием ИВЛ. На второй этап выхаживания переведено 4 (23,2%) детей. Основаниями для перевода детей в отделение АРСПИТН являлась, преимущественно, недоношенность и, как следствие, респираторный дыхательный синдром, а также проявления внутриутробной инфекции.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о многофакторных причинах и патогенетических механизмах осложненного течения беременности и критических жизнеугрожающих состояний.

Наличие соматической патологии (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, артериальная гипертензия, анемия, болезни печени и почек, вторичный АФС, тромбозы в анамнезе, наследственные формы тромбофилии) сопряжено с высоким риском развития осложнений беременности, таких как тяжелые формы преэклампсии, хроническая фетоплацентарная недостаточность, преждевременная отслойка плаценты.

Одновременное наличие экстрагенитальной и акушерской патологии увеличивает вероятность критических жизнеугрожающих состояний во время беременности, родов и послеродового периода.

Причинами фетоплацентарной недостаточности, преждевременной отслойки плаценты, анемии, внутриутробной гипоксемии, задержки роста плода у беременных могут быть нарушения в системе гемостаза, прежде всего в зонах микроциркуляции. Во время беременности баланс системы гемостаза сохраняется с известным напряжением коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического потенциалов. Ключевая роль в развитии микротромбоза принадлежит формированию эндотелиальной дисфункции с начальными проявлениями в бассейне маточно-плацентарного кровотока. Нарушение функции эндотелия играет свою значимую роль в патогенез преэклампсии и эклампсии. К окончанию формирования плаценты происходит накопление продуктов повреждения сосудистой системы до стадии клинических проявлений – артериальная гипертензия и нарушение функции органов.

Своевременная диагностика и комплексное обследование беременных женщин, в том числе врачами-специалистами, позволит избежать врачебных ошибок. Профилактика и лечение соматической патологии и тромбофилических состояний не только у беременных женщин, но и у пациенток репродуктивного возраста на этапе прегравидарной подготовки, а также выбор рациональной акушерской тактики позволит улучшить перинатальные исходы, как для матери, так и плода.

Согласно проведенным исследованиям комплексная терапия по лечению экстрагенитальной патологии и осложнений беременности, а также своевременно принятое решение консилиума о сроке и методе родоразрешения пациенток

с осложненным течением беременности позволяет в большинстве случаев предотвратить развитие критических состояний.

Литература

1. Вовк, И. Б. Патогенетические звенья ранних потерь беременности / И. Б. Вовк, О. В. Трохимович, О. О. Ревенько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013.– №3 (27). – С. 8–14.
2. Сенчук, А. Я. Особенности гемодинамики в фетоплацентарном комплексе у беременных группы риска развития плацентарной дисфункции / А. Я. Сенчук, В. И. Чермак, А. В. Заболотная, Т. П. Андрейчук // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021, том 11, №2. – С. 155–162.
3. Макацария, А.Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017.– 304 с.
4. Можейко, Л.Ф. Факторы риска развития фетоплацентарной недостаточности / Л.Ф. Можейко, И.В. Тихоненко // Медицинский журнал. – 2013.– №2. – С. 98–100.
5. Нагоев, Т.М. Материнская гемодинамика и преэклампсия / Т.М. Нагаев, К.Т., Мумина, З.С. Ходжаева и др. // Акушерство и гинекология. – 2020.– №1.– С. 5–11.
6. Макацария, А.Д. Тяжелые акушерские осложнения как проявление тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе, М.Д. Андреева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015, Т.34, выпуск 5.– С. 6–15.
7. Макацария, А.Д., Червеняк Ф.А., Бицадзе В.О. Беременность высокого риска. М.: МИА, 2015.– 920 с.

FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY, CHILDBIRTH AND POSTPARTUM PERIOD IN WOMEN WITH SEVERE COMPLICATIONS

Kurlovich I., Buryak D., Zubovskaya E., Kapora T., Beluga M., Demidova R., Grin O., Rudova I.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

The outcomes of pregnancy, childbirth and the postpartum period were analyzed in 211 patients with severe obstetric complications associated with thrombotic microangiopathy and the development of critical cases.

As a result of the conducted studies, it was revealed that the risk factors for the development of critical conditions are extragenital pathology with a predominance of diseases of the cardiovascular system (113 (53.5%)), antiphospholipid syndrome, thrombophilia. A combination of several somatic diseases was observed in 35 (16.6%) patients, which increased the risk of pregnancy complications.

Critical conditions were found in 21 (9.95%) cases and most often in patients with preeclampsia (17.9%) and thrombocytopenia (16.0%), including 2 cases of HELLP syndrome, one of massive pulmonary embolism.

Cesarean delivery was performed in 146 (69.2%) patients, and in most episodes, severe preeclampsia served as an indication for emergency delivery.

The complex therapy with the inclusion of low molecular weight heparins for the treatment of extragenital pathology and pregnancy complications, as well as the timely decision of the concilium on the timing and method of delivery of patients allowed to prevent the development of critical cases in 188 (89.1%) women.

Keywords: pregnancy complications, critical cases, risk factors, thrombotic microangiopathy.

Поступила 15.10.2021

АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Курлович И.В., Бурьяк Д.В., Zubовская Е.Т., Капора Т.Ч., Демидова Р.Н.,
Панкратова О.А., Пашкевич Л.Н., Самуйленок Е.М., Силява В.Л.

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

Резюме. В статье приведены результаты клинико-лабораторного обследования беременных женщин с преэклампсией умеренной и тяжелой степени.

Проанализированы лабораторные показатели, имеющие наибольшее значение для оценки риска развития преэклампсии. Значительно чаще других изменений наблюдалась массивная протеинурия и протеинурия умеренной степени (95,8%), эндотелиоз (76,2%), снижение уровня иммуноглобулина G (85,7%). Информативным показателем явилось отношение лактатдегидрогеназы/аспартатаминотрансферазы более 10, выявленное в 76,2% случаев. Острый воспалительный процесс с повышением уровня С-реактивного белка (57,1%) и ферритина (47,6%), сопровождался нарушением белкового спектра крови (57,1%). Установлено нарушение функционального состояния печени вследствие повышения активности аспартатаминотрансферазы (47,6%), аланинаминотрансферазы (47,6%) и лактатдегидрогеназы (57,1%). Повышение активности МВ-фракции креатинкиназы (47,6%) свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

Среди показателей клеточного звена иммунитета наиболее значимым было снижение количества натуральных киллерных клеток (71,4%), что указывало на угнетение врожденной иммунной защиты у данных пациенток. Изменение картины красной крови проявлялось в снижении концентрации гемоглобина (47,6%), количества эритроцитов (38,1%), ретикулоцитов (38,1%). Нарушение коагуляционного потенциала крови, характеризовалось удлинением активированного частичного тромбопластинового и тромбинового времени, увеличением концентрации Д-димера и снижением антитромбиновой активности.

Ключевые слова: беременные, преэклампсия, лабораторные показатели.

Введение. Во время беременности адаптационные процессы организма матери в рамках обеспечения плода всеми необходимыми веществами для его нормального развития и благополучных исходов беременности направлены на функционирование системы «мать-плацента-плод». Нарушение механизмов, обеспечивающих равновесие этой системы, при участии наследственных или приобретенных факторов риска, способно привести к осложненному течению беременности, неблагоприятным исходам, как для матери, так и для плода.

Несоответствие возможностей адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода вызывают формирование перинатальной патологии [1–4]. Так, преэклампсия (ПЭ) осложняет до 10% беременностей, составляя большую проблему материнской и перинатальной летальности по всему миру, причем ее рост увеличивается. Как непосредственная причина в структуре материнской смертности ПЭ занимает 3-е место (12–15%) [5, 6].

В последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению рожениц с экстрагенитальными заболеваниями, в структуре которых заболевания сердечно-сосудистой системы занимают ведущее место [7, 8]. По результатам ретроспективного анализа историй родов беременных, родоразрешенных на базе РНПЦ «Мать и дитя» за 2015–2018 гг. на фоне повышения экстрагенитальных заболеваний, преимущественно за счет сердечно-сосудистых (54,4%), выявлено увеличение частоты ПЭ (40,7%) [9].

Мишенью развития патологических воздействий на организм беременных при ПЭ является эндотелий сосудов. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия в результате вазоконстрикции наряду с воспалительной реакцией запускает гипоксически-ишемические процессы и, как следствие, способствует плацентарной недостаточности, являющейся существенной причиной нарушения нормального роста плода и преждевременных родов [10–12].

Молекулярные механизмы ПЭ пока окончательно не выяснены, однако многие авторы считают основным звеном патогенеза плацентарную недостаточность вследствие нарушения сложного процесса превращения материнских спиральных артерий в сосуды с большим диаметром для обеспечения адекватной материнской кровью маточно-плацентарного комплекса [12, 13]. Новые данные о патогенезе тромботических осложнений, связанных с беременностью и плацентарными осложнениями, в том числе тяжелыми формами ПЭ, указывают на наличие акушерской тромботической микроангиопатии (ТМА) [14–16]. Преэклампсию отличает крайняя вариабельность форм клинических проявлений в связи с чем она относится к мультисистемной патологии, которая выходит за пределы гипертензии или патологии почек. Актуальной проблемой акушерства является выявление факторов риска, вызывающих осложненное течение беременности, представляющее угрозу матери и плоду и способствующее дебюту развития ПЭ во время беременности или родов.

Одной из наиболее ранних и стабильных теорий о происхождении ПЭ является теория нарушения иммунитета и воспаление. Предполагают, что воспалительный ответ усиливается субклеточными компонентами и различными мультитядерными фрагментами с поврежденной сосудистой стенки. Изменение концентрации циркулирующих маркеров дисфункции эндотелиоцитов в плазме крови беременных при ПЭ предполагает нарушение функции эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносные сосуды. Эти факторы приводят к системной эндотелиальной дисфункции материнского организма и развитию артериальной гипертензии [5, 14, 15].

Клинико-лабораторные показатели у беременных с ПЭ в настоящее время остаются недостаточно изученными. Своевременная и правильная трактовка результатов лабораторных исследований наряду с клинической картиной может помочь выявить осложнения беременности, охарактеризовать их тяжесть и степень, в том числе и ПЭ. Оценка лабораторных показателей позволяет обнаружить значимые различия в сыворотке крови беременных женщин с ПЭ в сравнении с беременными без осложнений. Эти результаты следует расценивать как отражение активации различных систем организма беременной [1, 17].

Цель работы: провести анализ клинико-лабораторных показателей у беременных женщин с умеренной и тяжелой преэклампсией, определить значимость факторов риска.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находилось 51 беременная женщина, из них 21 пациентка с тяжелой и средней степени тяжести ПЭ (основная группа) и 30 женщин с физиологической беременностью, составивших группу сравнения. Средний возраст пациенток в основной группе составил $29,20 \pm 4,40$ лет и $28,70 \pm 4,83$ лет в группе сравнения. Среди женщин с ПЭ преобладали первородящие – 71,4%, в группе сравнения – 43,3%. В основной группе женщин преждевременные роды наблюдались у 85,7%, у женщин группы сравнения все роды были срочными.

Проведен анализ широкого спектра лабораторных показателей, характеризующих особенности функционального состояния кроветворной системы, печени, почек, клеточного и гуморального иммунитета, системы гемостаза.

Статистический анализ проводился при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Статистическая значимость оценивалась по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. Лабораторные показатели клеток красной крови у беременных с ПЭ в сравнении с таковыми женщин с физиологически протекающей беременностью представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели гематологического анализа крови у обследованных пациенток

Показатели	Результаты, М±m	
	Основная группа, n=21	Группа сравнения, n=30
Лейкоциты (WBC) $\times 10^9$ /л	10,77±0,68	10,20±0,46
Эритроциты (RBC) $\times 10^{12}$ /л	3,50±0,11**	4,06±0,071
Гемоглобин (HGB), г/л	108,69±2,89**	122,52±2,14
Гематокрит HCT, %	31,74±0,89**	36,23±0,66
MCV, фл	90,91±0,75	89,30±1,04
MCH, пг	31,11±0,29	30,25±0,39
MCHC, г/л	342,16±1,86	338,62±1,43
RDW	13,45±0,40	14,16±0,39
Нейтрофилы сегментоядерные, % (NEUT.GRAN), $\times 10^9$ /л	66,60±2,21	68,63±1,26
палочкоядерные, %, $\times 10^9$ /л	7,18±0,53	7,04±0,38
	9,13±1,41	8,01±0,87
	0,96±0,14	0,86±0,11
Лимфоциты (LYMPH), % $\times 10^9$ /л	17,87 ±2,13	17,60±1,16
	1,92±0,25	1,71±0,11
Моноциты (MONO), % $\times 10^9$ /л	4,93±0,65	4,33±0,45
	0,54±0,08	0,43±0,05
Эозинофилы (EO), % $\times 10^9$ /л	1,47±0,29	1,27 ±0,12
	0,16±0,03	0,13±0,02
Базофилы (BASO), % $\times 10^9$ /л	0,094±0,006	0,09±0,006
Ретикулоциты (RET), %	1,67±0,36**	1,08±0,0,09
Шизоциты, %	0	0
Тромбоциты (PLT) $\times 10^9$ /л	194,33±18,13	231,01±11,95
СОЭ (ESR), мм/ч	41,93±3,62	35,93±2,05

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

При оценке показателей гематологического анализа крови у пациенток с ПЭ по отношению к группе сравнения выявлены значимые различия в количестве эритроцитов, ретикулоцитов, концентрации гемоглобина и гематокритной величины. Количество эритроцитов $3,55 \times 10^{12}$ /л и менее выявлено у 38,1% беременных основной группы. Концентрация гемоглобина в крови менее 105 г/л наблюдалась у 47,6% пациенток основной группы, снижение гематокритной величины – 57,1%. Каждому виду анемии присущи определенные изменения эритроцитарных индексов гемограммы – MCV, MCH и MCHC. В группах пациенток показатели находились в референсных пределах, что указывало на достаточное среднее насыщение эритроцита гемоглобином (за исключением случая в основной группе MCV составил 97,2 фл при количестве эритроцитов $2,84 \times 10^{12}$ /л). Ретикулоцитоз, выявленный у 38,1% пациенток с ПЭ, является признаком усиленной генерации эритроидного ростка костного мозга.

Таким образом, изменение гематологических показателей периферической крови у беременных с ПЭ подчеркивает особенность системы крови – быстрое реагирование на различные патологические процессы, протекающие в организме. Полученные результаты у беременных с ПЭ свидетельствуют о нарушении пролиферации клеток эритропоэза в костном мозге.

Количество тромбоцитов у большинства женщин основной группы находилось в пределах $161\text{--}283 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения (количество тромбоцитов от 92 до 141×10^9 /л) диагностирована у 25% беременных с ПЭ.

Дисэндотелиоз диагностирован у 76,2% беременных с ПЭ, что указывает на нарушение функции эндотелия и его компенсаторной способности. Характерным признаком дисфункции эндотелия явилось повышенное количество циркулирующих эндотелиоцитов в плазме крови беременных основной группы ($8,90 \pm 0,50$ против $2,50 \pm 0,54$ группы сравнения, $P < 0,01$).

Биохимические лабораторные критерии, отражающие функциональное и метаболическое состояние организма беременных представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Биохимические показатели сыворотки крови у обследованных пациенток

Показатели	Результаты, $M \pm m$	
	Основная группа, n=21	Группа сравнения, n=30
Общий белок, г/л	$52,00 \pm 3,8^{***}$	$70,57 \pm 0,96$
Альбумин, г/л	$34,13 \pm 1,56^{***}$	$39,53 \pm 0,67$
Общий билирубин, мкмоль/л	$10,00 \pm 1,32$	$10,47 \pm 0,75$
Билирубин конъюгированный (прямой), мкмоль/л	$10,30 \pm 2,80^*$	$4,71 \pm 0,09$
Глюкоза, ммоль/л	$4,63 \pm 0,47$	$4,41 \pm 0,09$
СРБ, мг/л	$17,93 \pm 3,49^{***}$	$3,90 \pm 0,60$
АЛТ, Е/л	$43,94 \pm 11,1^*$	$16,80 \pm 1,37$
АСТ, Е/л	$39,63 \pm 5,46^{**}$	$24,50 \pm 1,11$
ЛДГ, Е/л	$618,81 \pm 53,06^{**}$	$351,25 \pm 12,11$
ЩФ, Е/л	$105,56 \pm 8,81^{**}$	$148,55 \pm 6,10$
КК, Е/л	$129,18 \pm 25,3^*$	$69,51 \pm 7,33$
МВ КК, Е/л	$26,00 \pm 8,25^*$	$8,86 \pm 0,93$
У-ГТП, Е/л	$28,40 \pm 12,26$	$17,44 \pm 1,02$
α -амилаза, Е/л	$37,17 \pm 3,68^{**}$	$69,76 \pm 3,87$
Мочевина, ммоль/л	$5,08 \pm 0,69^*$	$3,61 \pm 0,20$
Креатинин, мкмоль/л	$86,19 \pm 13,45^*$	$63,93 \pm 2,13$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$263,82 \pm 33,89$	$245,0 \pm 13,55$
Железо, мкмоль/л	$16,42 \pm 2,64$	$14,01 \pm 1,14$
Ферритин, мкг/л	$106,80 \pm 19,06^{**}$	$47,9 \pm 7,18$
Трансферрин, мкмоль/л	$32,17 \pm 3,12$	$41,48 \pm 1,44$
ТГ, ммоль/л	$3,51 \pm 0,44$	$3,30 \pm 0,19$
Холестерин, ммоль/л	$6,83 \pm 0,54$	$7,74 \pm 0,24$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,48 \pm 0,08$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,38 \pm 0,34$	$4,65 \pm 0,21$
Калий, ммоль/л	$4,48 \pm 0,11$	$4,64 \pm 0,08$
Натрий, ммоль/л	$137,69 \pm 0,92$	$138,37 \pm 0,61$
Кальций ионизированный, ммоль/л	$1,15 \pm 0,05$	$1,14 \pm 0,02$
Магний ионизированный, ммоль/л	$0,96 \pm 0,12^{**}$	$0,50 \pm 0,05$
Фосфор, ммоль/л	$1,10 \pm 0,09$	$1,14 \pm 0,04$
Свободный гемоглобин в сыворотке крови	$0,12 \pm 0,01^*$	$0,09 \pm 0,01$
Свободный гемоглобин в моче	$0,07 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$

Примечание: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,01$; *** – $P < 0,001$ – статистически значимые различия между группами

Анализ результатов биохимических показателей, у беременных женщин с ПЭ показал выраженное отклонение в белковом спектре крови, активности ферментов, а также мочевины и креатинина в сыворотке крови. Так, о нарушении белковосинтетической функции печени свидетельствует гипопроteinемия: общий белок менее 58 г/л у пациенток с ПЭ наблюдался у 57,1%, сниженный уровень альбумина менее 30 г/л – у 28,6%.

Наряду с этим у 57,1% беременных основной группы отмечены характерные признаки воспалительного процесса: повышение уровня СРБ в 4,6 раза, уровня ферритина – в 2,2 раза в 47,6% случаях. Повышение белков острофазного ответа можно расценить как активацию неспецифического гуморального ответа иммунной защиты, направленных на восстановления нарушенного гомеостаза.

Аминотрансферазы входят в группу ферментов печеночного профиля, сывороточная их активность меняется при большинстве заболеваний печени. Специфичность аминотрансфераз определяется их аминокислотой. Аспартатаминотрансфераза (АСТ) находится как в цитоплазме, так и в митохондриях клеток, поэтому ее повышение в сыворотке крови указывает на более глубокие повреждения клеток тканей. Активность АСТ была повышенной (37–111 Е/л) у 47,6% пациенток основной группы. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), как более специфичного фермента цитолиза клеток печени, была повышенной у 38,1% беременных основной группы, ее активность находилась в пределах 47–190 Е/л.

Таким образом, гиперферментемия активности трансаминаз в сыворотке крови у беременных основной группы свидетельствует о повреждении гепатоцитов на ранних стадиях развития патологического процесса.

В качестве оценки экскреторной функции печени и состояния желчевыводящих путей в клинической практике принято определять активность щелочной фосфатазы (ЩФ). Фермент ЩФ сыворотки крови объединяет группу изоферментов, присутствующих в паренхиме печени, желчевыводящих путях, костной ткани, в тонком кишечнике и плаценте. Формы ЩФ, обнаруживаемые в сыворотке крови сохраняют признаки, характерные для той или иной ткани. В диагностически значимых количествах в сыворотке крови присутствуют изоферменты ЩФ – печеночный, костный, кишечный и плацентарный, при холестазае – комплекс ЩФ-липопротеин X. У беременных активность ЩФ, как фермента холестаза, нередко повышена.

Определение щелочной фосфатазы у пациенток с ПЭ показало достоверное снижение ее активности по отношению к беременным группы сравнения, и только у 2-х пациенток она была незначительно повышенной (155 Е/л). Можно предположить, что полученные результаты свидетельствуют о недостаточном синтезе плацентарного изофермента ЩФ у беременных с ПЭ и, определение показателей его активности можно использовать в диагностике плацентарной недостаточности.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – ключевой фермент гликолиза, определяющий направление катаболизма глюкозы по аэробному или анаэробному пути. ЛДГ содержится во многих органах и тканях – сердце, почки, печень, мышцы и др., при повреждении которых ее активность повышается в сыворотке крови. Повышение активности ЛДГ наблюдалось у 57,1% пациенток, максимальный уровень ее достиг 1028 Е/л. Сочетание признаков – повышение активности ЛДГ, снижение уровня гемоглобина, увеличение непрямой фракции билирубина и отрицательная проба Кумбса характеризует гемолитическую (неиммунную) анемию. Подтверждением данного положения может служить наличие внутрисосудистого гемолиза, который был повышен у 61,9% пациенток основной группы.

Для дифференциальной диагностики желтухи при гемолизе или гепатобилиарной патологии авторами [17] предложено использовать отношение ЛДГ/АСТ. При ЛДГ/АСТ>10 более вероятна гемолитическая желтуха, при ЛДГ/АСТ<10 более вероятна печеночная причина желтухи. У 6-х из 8 беременных основной группы при повышенной активности ЛДГ и АСТ коэффициент соответствовал 11,81–20,0, и только у 2-х пациенток – 2,85–8,65. Сочетанное сниженное количество тромбоцитов ($92-141 \times 10^9/\text{л}$) и повышение активности ЛДГ (734–961 Е/л) отмечалось у 19,1% беременных основной группы.

Фермент КК необходим для обеспечения энергией мышечного сокращения. Наибольшая активность общей КК обнаружена в скелетных мышцах, мозге, ткани сердца, активность изофермента ККМВ – в сердечной мышце.

Оценка активности фермента КК и изофермента ККМВ показала, что она была достоверно повышена у 47,6% пациенток основной группы. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс функционального состояния сердечно-сосудистой системы у беременных с ПЭ.

Среди показателей минерального обмена отличительным тестом оказался ионизированный магний, который у пациенток основной группы был повышен, что, возможно, связано с влиянием магния на артериальную гипертензию.

Результаты клинико-лабораторного исследования функции почек показали, что у 93,75% пациенток основной группы обнаружена протеинурия различной степени выраженности. Незначительная протеинурия (до 0,3 г/л) выявлена у 28,6% с суточной потерей белка до 1 г/л; умеренная (0,31 – 3 г/л) – у 42,9%; выраженная (3,1–10 г/л) – у одной (4,8%) беременной; массивная протеинурия более 10 г/л (12,61–26,17 г/л) – у 19,0% беременных основной группы. Таким образом, наиболее часто встречалась массивная протеинурия и протеинурия умеренной степени. У 2-х пациенток с массивной протеинурией при микроскопическом исследовании осадка мочи отмечалась эритроцитурия, лейкоцитурия, гиалиновые и зернистые цилиндры.

Наряду с протеинурией у беременных основной группы была повышена концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови. У одной пациентки основной группы на фоне сахарного диабета класса FR уровень креатинина в сыворотке крови составил 283 мкмоль/л и уровень мочевины – 12,5 ммоль/л, клиренс по эндогенному креатинину – 54,6 мл/мин.

Целью иммунологического обследования пациентов является выявление нарушений в звеньях иммунной системы. Иммунофенотипирование лимфоидных клеток и оценка гуморального звена иммунитета позволяет оценить тяжесть заболевания, выявить патогенетические особенности не только иммунной системы, но также воспалительного процесса, прогнозировать течение заболевания.

Показатели Т-клеточного и гуморального звена иммунной системы у обследованных пациенток представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели Т-клеточного и гуморального звена иммунной системы у обследованных пациенток

Показатели	Результаты, М±m	
	Основная группа, n=21	Группа сравнения, n=30
Т-лимфоциты (CD3+), % x10 ⁹ /л	79,42±1,72 1,16±0,01	74,42±1,41 1,15±0,08
Т-хелперы CD3+CD4+, % x10 ⁹ /л	50,41±1,94** 0,77±0,10*	43,75±1,25 0,66±0,05
Цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+, % x10 ⁹ /л	26,5±1,78* 0,36±0,030	28,26±1,24 0,43±0,03
НКТ клетки (CD3–CD16+CD56+), % x10 ⁹ /л	7,99±1,34* 0,11±0,017*	11,68±1,25 0,17±0,02
В-лимфоциты (CD19+), % x10 ⁹ /л	9,92±1,16 0,15±0,025	9,20±0,65 0,145±0,01
Соотношение CD4+ / CD8+ (ИРИ)	2,05±0,17*	1,62±0,09
CD95	0,93±0,23	1,12±0,23
IgA, г/л	1,92±0,60	1,91±0,23
IgG, г/л	6,36±0,51***	9,56±0,33
IgM, г/л	1,25±0,17	1,26±0,07

Примечание: * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001 – статистически значимые различия между группами

В сравнительном анализе результатов исследования Т-лимфоцитарного звена клеточного иммунитета между группами обнаружено, что у беременных женщин основной группы имеется повышение Т-хелперов CD3+CD4+ в процентном и абсолютном количестве. В противоположность цитотоксические Т-лимфоциты CD3+CD8+ и НКТ (CD3–CD16+CD56+) у беременных основной группы были снижены как в процентном, так и в абсолютном выражении. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) у беременных основной группы был повышен.

Иммунный ответ организма на различные физиологические и патологические процессы в значительной степени зависит от продукции цитокинов (интерлейкинов, ИЛ), секретируемые преимущественно Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, НК-клетками.

Так, провоспалительный ИЛ-6 стимулирует синтез острофазных белков. Можно предположить, что воспалительный процесс у беременных с ПЭ связан с недостаточной продукцией Th-2 хелперами противовоспалительного ИЛ-4. Снижение литической активности CD3+CD8+Т-лимфоцитов у беременных основной группы, вероятно, связано с недостаточным синтезом Th-1 хелперами интерлейкина-2. Кроме того, у пациенток с ПЭ выявлено уменьшение количества НК-клеток (ЕКК), которые являются частью врожденной иммунной системы и осуществляют свою функцию независимо от распознавания антигена. Активация, функция НК-клеток зависит от присутствия ИЛ-2, повышающего их литическую активность. Аналогично цитотоксическим CD8+Т-клеткам, активированные НК-клетки содержат цитоплазматические гранулы, белки которых способны инициировать апоптоз.

Недостаточность цитолитической активности CD8+Т-клеток и НК-клеток, вероятно, связана с дисбалансом цитокинов и угнетением апоптоза лимфоцитов. Данное предположение требует дальнейшего исследования.

Анализ содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови показал, что у беременных с ПЭ имеется хронический иммунодефицит – значительно снижен уровень IgG. Антитела класса IgG участвуют в формировании активного иммунитета и иммунологической памяти. Синтез IgG зависит от активации и дифференцировки В-клеток под влиянием ИЛ-4.

Таким образом, у беременных с ПЭ имеется нарушение факторов как врожденного, так и адаптивного (приобретенного, специфического) иммунитета, который обеспечивается функцией Т- и В-клеток.

Выявленные нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациенток с ПЭ носят дисрегуляторный характер, свидетельствующий о неадекватном иммунном ответе, перестройка иммунной системы беременной сопровождается последующим нарушением функции иммунитета.

В связи с высокой частотой осложнений беременности в акушерской практике большое внимание уделяется исследованию системы гемостаза. Наиболее часто определяют активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) с расчетом R (Ratio), протромбиновое время (ПВ) с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), активность факторов протромбинового комплекса (АФПК), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена, антитромбина III (АтIII), уровень D-димера. Результаты исследования показателей гемостаза представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты исследования показателей гемостаза у обследованных пациенток

Показатели	Результаты, М±m	
	Основная группа, n=21	Группа сравнения, n=30
АЧТВ, с	28,41±1,03*	26,10±0,54
Ratio	1,01±0,04*	0,93±0,02
ПВ, с	10,79±0,38	10,91±0,24
АФПК,%	119,60±5,97	107,80±3,17
МНО	0,91±0,03	0,952±0,02
ТВ, с	20,29±1,08**	16,07±0,27
Фибриноген, г/л	7,44±0,70	6,34±0,27
Д-димер, нг/мл	1404,17±396,20**	506,60±50,24
Ат III	77,09±4,05 *	90,41±6,13

Примечание: * – P<0,05; ** – P<0,01 – статистически значимые различия между группами

Полученные результаты, свидетельствуют о нарушении коагуляционного потенциала крови у беременных с ПЭ. Характерным признаком является удлинение АЧТВ и ТВ, увеличение концентрации Д-димера и снижение антитромбиновой активности. Удлинение АЧТВ и ТВ у беременных женщин с ПЭ можно расценить как снижение риска развития внутрисосудистого свертывания крови.

Проведен анализ значимости различных факторов риска развития ПЭ у беременных женщин. Представленные в таблице 5 показатели расположены в порядке наиболее часто отклоняющихся у беременных с ПЭ по отношению к сравниваемой группе беременных.

Таблица 5 – Анализ значимости лабораторных показателей в развитии преэклампсии

Показатели	Повышение (%)	Понижение (%)
Протеинурия	95,2	-
IgG	-	87,5
Эндотелиоциты	76,2	-
Свободный гемоглобин сыворотки крови	61,9	-
СРБ	57,1	-
Ферритин	47,6	-
ЛДГ	57,1	-
МВКК	47,6	-
АсАТ	47,6	-
АлАТ	38,1	-
ЛДГ/АсАТ >10,0	75,0	-
Общий белок	-	56,2
Альбумин	-	25,0
Гемоглобин	-	43,7
Эритроциты	-	37,5
Гематокрит	-	56,25
Ретикулоциты	38,1	-
Тромбоциты	-	25,0
Д-димер	42,8%	-
Ат III	-	28,6
НКТ (ЕКК)	-	71,4
Т-хелперы CD3+CD4+	42,8	-
Т-цитотоксические CD3+CD8+	-	41,2%
ИРИ	38,1	-

Заключение. Учитывая современные возможности клинико-диагностических лабораторий, можно рекомендовать определение тестов для оценки наиболее значимых факторов риска развития преэклампсии. Информативными лабораторными маркерами преэклампсии явились:

- * протеинурия;
- * острый воспалительный процесс и нарушение белкового спектра крови;
- * гиперферментемия (АсАТ, АлАТ, ЛДГ, КК, ККМВ);
- * показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Проведенный спектр клинических лабораторных исследований свидетельствует о многофакторных нарушениях гомеостаза у беременных женщин с преэклампсией средней степени тяжести и тяжелой преэклампсией. Значительная роль в развитии акушерских осложнений принадлежит воспалительным факторам, дисфункции печени и дискоординации системы иммунитета.

Литература

1. Горелик, С.К. Лабораторная диагностика определения факторов риска эклампсии у женщин и перинатальной патологии / С.К. Горелик, А.Е. Блинов // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Современные технологии инвазивной диагностики и лечения патологии плода: сборник научных трудов и материалов международного научного симпозиума и научно-практической конференции.– Минск, 2019. – С. 43–45.
2. Вовк, И.Б. Патогенетические звенья ранних потерь беременности / И.Б. Вовк, О.В. Трохимович, О.О. Ревенько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013.– Т. 27, №3. – С. 8 – 14.
3. Беженарь, В.Ф. Беременность «высокого риска» и перинатальные потери / В.Ф. Беженарь, Л.А. Иванова, С.Г. Григорьев // Акушерство и гинекология.– 2020.– №3.– С. 42–48.
4. Лысенко, И.М. Своевременная диагностика внутриутробных инфекций и последующее качество жизни ребенка / И.М. Лысенко, Е.Г. Косенкова, Л.Н. Журавлева и др. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021.– Т. 11, №1. – С. 59 – 68.
5. Сидорова, И.С. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России 2017–2018гг / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология.–2020.– №1.– С. 119–128.
6. Оленев, А.С. Преэклампсия как угрожающее жизни состояние / А.С. Оленев, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология. – 2020. – №3.– С. 48–58.
7. Можейко, Л.Ф. Нарушение ритма сердца у беременных / Л.Ф. Можейко, М.А. Поух // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. Выпуск 12.– Минск, 2019. – С. 106–110.
8. Ших, Е.В. К вопросу о фармакогенетических подходах в лечении артериальной гипертензии у беременных / Е.В. Ших, О.В. Жукова, О.Д. Осторумова, С.С. Шаронова // Акушерство и гинекология. – 2020. – №2. – С. 22–28.
9. Курлович, И.В. Осложнения беременности и жизнеугрожающие состояния в акушерстве / И.В. Курлович, А.Г. Ровдо, М.В. Белуга и др. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Современные технологии инвазивной диагностики и лечения патологии плода: сборник научных трудов и материалов международного научного симпозиума и научно-практической конференции. – Минск, 2020. – С. 130–136.
10. Ващилина, Т.П. Факторы, сочетающиеся с задержкой роста плода / Т.П. Ващилина, И.В. Курлович, В.Л.Семенчук // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Современные технологии инвазивной диагностики и лечения патологии плода: сборник научных трудов и материалов международного научного симпозиума и научно-практической конференции. – Минск, 2017. – С. 29–32.
11. Барановская, Е.И. Преэклампсия и преждевременные роды / Е.И. Барановская, О.А. Лосицкая, Ю.А. Войтехович. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности. Сборник научных трудов. – Сборник научных трудов. Выпуск 10.– Минск. – 2017.– С. 11–14.
12. Сенчук, А.Я. Особенности гемодинамики в фетоплацентарном комплексе у беременных группы риска развития плацентарных дисфункций / А.Я. Сенчук, В.И. Чермак, А.В. Заболотная, Т.П. Андрейчук // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2021.– Т. 11, №2. – С. 155 – 162.
13. Нагоев, Т.М. Материнская гемодинамика и преэклампсия / Т.М. Нагаев, К.Т., Мумина, З.С. Ходжаева и др. // Акушерство и гинекология. – 2020.– №1.– С. 5–11.
14. Макацария, А.Д. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявления тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 4–10.

15. Курлович, И.В. Тромботическая микроангиопатия в практике акушера-гинеколога: обзор литературы / И.В. Курлович, М.В., Белуга, Е.Т. Зубовская, Е.А. Матач, И.В. Митрошенко, Р.Н. Демидова, Т.Ю. Юркевич, В.В. Римашевский // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2019.– №4 (9) – С. 530 – 541.

16. Vaught, A.J. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: a link to atypical hemolytic syndrome / A.J. Vaught, E. Gavriilaki, N. Huepphen, K. Blakemore et al // Exp Hematol. – 2016. – Vol. 5, №44. – P. 390–398.

17. Долгов В.В., Козлов А.В., Раков С.С. Лабораторная энзимология / В. В. Долгов, А. В.Козлов, С. С. Раков – СПб, 2002. – 160 с.

ANALYSIS OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

**Kurlovich I., Buryak D., Zubovskaya E., Kapora T., Demidova R.,
Pankratova O., Pashkevich L., Samueilenok E., Silyava V.**

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

The article presents the results of clinical and laboratory examination of pregnant women with moderate and severe preeclampsia.

The laboratory parameters that are of the greatest importance for assessing the risk of developing preeclampsia are analyzed. Massive proteinuria and moderate proteinuria (95.8%), endotheliosis (76.2%), and a decrease in the level of immunoglobulin G (85.7%) were observed much more often than other changes. An informative indicator was the lactate dehydrogenase/aspartate aminotransferase ratio of more than 10, detected in 76.2% of cases. Acute inflammatory process with an increase in the level of C-reactive protein (57.1%) and ferritin (47.6%), was accompanied by a violation of the protein spectrum of the blood (57.1%). A violation of the functional state of the liver was found due to increased activity of aspartate aminotransferase (47.6%), alanine aminotransferase (47.6%) and lactate dehydrogenase (57.1%). An increase in the activity of the MV-reaction of creatine kinase (47.6%) indicated the involvement of the cardiovascular system in the pathological process.

Among the indicators of cellular immunity, the most significant was the decrease in the number of natural killer cells (71.4%), which indicated the suppression of innate immune protection in these patients. The change in the picture of red blood was manifested in a decrease in the concentration of hemoglobin (47.6%), the number of red blood cells (38.1%), reticulocytes (38.1%). Violation of the coagulation potential of blood was characterized by an elongation of activated partial thromboplastin and thrombin time, an increase in the concentration of D-dimer and a decrease in antithrombin activity.

Keywords: pregnant women, preeclampsia, laboratory indicators.

Поступила 15.10.2021

АКУШЕРСКАЯ ТРОМБОТИЧЕСКАЯ МИКРОАНГИОПАТИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Курлович И.В., Пересада О.А., Бурьяк Д.В., Капора Т.Ч., Белуга М.В.,
Зубовская Е.Т., Демидова Р.Н., Юркевич Т.Ю.

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

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 90 историй родов женщин с преэклампсией умеренной и тяжелой степени, а также 5 историй родов женщин с HELLP-синдромом и 1 – с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, родоразрешенных на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» за период 2015 – 5 месяцев 2021 гг. Исследована роль тромботической микроангиопатии в развитии данных патологических состояний, а также важность своевременной диагностики ТМА и дифференциальной диагностики между аГУС, ТТП, КАФС, преэклампсией и HELLP-синдромом, определяющей тактику лечения и прогноз.

Ключевые слова: преэклампсия, HELLP-синдром, атипичный ГУС, тромботическая микроангиопатия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения.

Введение. Тромботическая микроангиопатия (далее – ТМА) – клинический синдром, характеризующийся тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией, микроваскулярным тромбозом артериол и капилляров, множественной дисфункцией органов. Актуальность проблемы ТМА обусловлена ростом распространенности в мире, высоким риском материнской и перинатальной смертности, неблагоприятным прогнозом восстановления функции почек при полиорганной недостаточности [1].

Типичными проявлениями тромбоцитопенической микроангиопатии в акушерстве являются: тяжелая преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (далее – ТТП), атипичный гемолитико-уремический синдром (далее – аГУС), катастрофический антифосфолипидный синдром (далее – КАФС). Несмотря на то, что ТМА включает несколько нозологических форм с различной этиологией, патогенезом, клиническим течением, варианты ТМА имеют особенности по отношению поражения органа-мишени. Так, для ТТП органом мишенью является центральная нервная система (далее – ЦНС), ГУС – почки, HELLP-синдрома – печень.

Ключевым механизмом патогенеза ТМА являются прогрессирующее повреждение эндотелия, развитие воспалительного ответа и активация процессов коагуляции с развитием тромбозов. Тромбоцитопения и гемолитическая анемия при ТМА обусловлена разрушением эритроцитов в измененном капиллярном русле и потреблением тромбоцитов на образование микросгустков. Эти изменения свидетельствуют о том, что механизм гемолитической микроангиопатической анемии при ТМА связан не с иммунным, а с механическим гемолизом эритроцитов из-за сужения просвета сосудов. Морфологические исследования сосудов микроциркуляторного русла (преимущественно капилляров и артериол) при ТМА выявили утолщение сосудистых стенок, отек и слущивание эндотелиальных клеток от базальной мембраны, обструкцию просвета пораженного сосуда и тромбоцитарные тромбы.

Преэклампсия/эклампсия и HELLP-синдром представлены как варианты тромботической микроангиопатии. HELLP-синдром встречается с частотой 0,5–0,9%.

В 70% возникает в 3 триместре беременности, может возникнуть в течение 48 часов после родов на фоне нормального течения беременности. У последней группы женщин выше риск развития острой почечной и дыхательной недостаточности. Уровень материнской смертности при HELLP-синдроме составляет 0–24%, основными причинами являются ДВС-синдром, отслойка плаценты, послеродовое кровотечение и острая почечная недостаточность. Перинатальная смертность возрастает до 37%, плохой перинатальный прогноз связан с отслойкой плаценты, внутриматочной гипоксией и асфиксией, недоношенностью и низкой массой тела при рождении. Клиническая картина HELLP-синдрома характеризуется быстрым нарастанием симптомов и часто проявляется резким ухудшением состояния беременной и плода. Классическая триада симптомов преэклампсии (отеки, протеинурия, гипертензия) при HELLP-синдроме выявляется только в 40–60% случаев. Ранними клиническими признаками HELLP-синдрома могут быть тошнота и рвота (86%), боли в эпигастральной области и в правом подреберье (86%), выраженные отеки (67%). Наиболее характерными проявлениями заболевания являются желтуха, рвота с кровью, кровоизлияние в местах инъекций, нарастающая печеночная недостаточность. Неврологическая симптоматика включает головную боль, судороги, симптомы повреждения черепно-мозговых нервов, в тяжелых случаях – развитие комы. Часто лабораторные изменения при HELLP-синдроме появляются задолго до описанных жалоб и клинических проявлений. Лабораторными критериями HELLP-синдрома являются гемолиз, повышение лактатдегидрогеназы (далее – ЛДГ) до уровня 600 и более Ед/л, аспартатаминотрансферазы (далее – АСТ) до уровня 70 и более ЕД/л, тромбоцитопения ($100 \times 10^9/\text{л}$ и менее).

ТТП – болезнь или синдром Мошковица, впервые описана автором в 1924 году. Дальнейшие исследования показали, что ТТП представляет системную форму ТМА, в основе которой лежит тромбообразование в микроциркуляторном русле ряда органов вследствие накопления в сосудистом русле сверхкрупных мультимерных структур фактора фон Виллебранда (далее – vWF) вследствие врожденного или приобретенного недостатка фермента металлопротеазы – ADAMTS 13, который расщепляет фактор фон Виллебранда на более мелкие структуры, не обладающие адгезивными свойствами. Сложность диагностики ТТП объясняется отсутствием у пациентов специфических клинических симптомов. Полная пентада симптомов (неврологическая симптоматика, лихорадка, поражение почек, тромбоцитопения, гемолитическая анемия) наблюдается у 5% пациентов. Для дифференциальной диагностики ТМА крайне важным является определение активности ADAMTS 13 в связи с высоким риском жизнеугрожающих состояний при ТТП.

Во время физиологической беременности активность ADAMTS 13 прогрессивно снижается до уровня 50% со второго триместра до родов, главным образом за счет увеличения фактора фон Виллебранда во время беременности. Снижение активности ADAMTS 13 (20–40%) может быть обнаружена в случае преэклампсии/эклампсии, HELLP-синдрома или аГУС. Таким образом, только ТТП является единственной формой ТМА во время беременности, при которой активность ADAMTS 13 значительно снижается и составляет менее 20%. Определение ADAMTS 13 является основополагающим для подтверждения ТТП и проведения плазмафереза. Смертность при нелеченой ТТП составляет 90%, при проведении плазмафереза снижается до 20% [2]. Но в настоящее время определение ADAMTS 13 не является рутинным методом исследования и не всегда является доступным методом в клинической практике.

Редкими вариантами ТМА во время беременности являются типичный и атипичный гемолитико-уремический синдром. Типичный ГУС (STEG-ГУС) чаще всего обусловлен употреблением пищи, зараженной *E.coli*, бактериями, продуцирующими шигаподобный токсин, который вызывает непосредственное повреждение эндотелиальных клеток, индуцирует экспрессию молекул адгезии лейкоцитов,

активирует тромбоциты, снижает образование оксида азота и повышает выработку эндотелина. Атипичный ГУС (комплемент-опосредованный) – ассоциирован с врожденными мутациями белков-регуляторов и неадекватной активацией системы комплемента, главным образом, С3 и С4. Нормальные результаты исследования системы комплемента не исключают аГУС. Следует отметить, что по результатам последних исследований плазмообмен при аГУС эффективен только в 50%, в то время как базисная терапия аГУС – анти-С5-моноклональное антитело (экулизимаб) – помогает избежать терминальной почечной недостаточности.

Катастрофический АФС (синдром Рональда-Ашерсона) наиболее тяжелая форма АФС, развивается менее, чем у 1% от всех пациентов с АФС. На фоне высокого титра антифосфолипидных антител КАФС протекает с множественными тромбозами и полиорганной недостаточностью.

Цель работы. Рассмотреть тяжелые акушерские осложнения с позиции тромботической микроангиопатии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 90 историй родов (форма № 096/у) женщин с преэклампсией умеренной и тяжелой степени, а также 5 историй родов женщин с HELLP-синдромом и 1 – с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, родоразрешенных на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (далее – РНПЦ «Мать и дитя») за период 2015–5 месяцев 2021 года.

Результаты и обсуждение. Независимо от причины развития ТМА, основной триадой симптомов являются тромбоцитопения (менее $100 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин менее 100 г/л) и увеличение активности ЛДГ в 1,5 раза верхней границы нормы. Также ТМА сопровождается ретикулоцитозом, уменьшением гаптоглобина, непрямого билирубина, появлением обломков эритроцитов (шизоцитов), отрицательной пробой Кумбса и появлением свободного гемоглобина в моче.

Наиболее частыми причинами ТМА во время беременности являются преэклампсия/эклампсия и HELLP-синдром.

Преэклампсия – специфический вариант ТМА, морфологическую основу которого составляет гломерулярный эндотелиоз. При анализе 90 историй родов женщин с преэклампсией умеренной и тяжелой степени тромбоцитопения выявлена в 9 (10%) случаях, повышение активности ЛДГ – в 31 (34,4%) случаях, сочетанное снижение тромбоцитов и повышение активности ЛДГ отмечено у 7 (7,8%) женщин. Из 90 проанализированных историй родов классические проявления ТМА в лабораторных данных наблюдались у 1 женщины (34 года) с преэклампсией тяжелой степени в 35–36 недель: резкое снижение тромбоцитов до $13 \times 10^9/\text{л}$, повышение активности ЛДГ до 1324 Е/л на фоне нормального уровня трансаминаз, снижение гемоглобина с 123 до 103 г/л за один день, увеличение билирубина, отрицательная проба Кумбса. При анализе течения беременности отмечалось умеренное снижение тромбоцитов с 25 недель: уровень тромбоцитов $101\text{--}144 \times 10^9/\text{л}$. Настораживает тот факт, что в анамнезе у пациентки была одна беременность 12 лет назад, осложнившаяся в 28–29 недель тяжелой преэклампсией с тромбоцитопенией тяжелой степени с геморрагическим синдромом (снижение тромбоцитов до $18 \times 10^9/\text{л}$) и анемией (гемоглобин 92 г/л) на фоне нормального значения трансаминаз. Пациентка была обследована на наследственные тромбофилии: выявлены гомозиготная мутация ACE, гетерозиготная MTHFR A1298C. На протяжении последней беременности женщина получала фолиевую кислоту и терапию низкомолекулярными гепаринами. После досрочного родоразрешения в 35–36 недель на фоне интенсивной терапии преэклампсии, коррекции тромбоцитопении, трансфузии свежезамороженной плазмы (далее – СЗП) произошла нормализация лабораторных показателей и пациентка выписана на 8 сутки послеродового периода в удовлетворительном состоянии. Можно предположить, что у данной пациентки имеется генетический дефект, отвечающий за эндотелиально-тромбоцитарную

дисфункцию, а беременность, как важнейший триггер возникновения ТМА, спровоцировала в 2 случаях развитие патологического процесса.

За период 2015 – 5 месяцев 2021 года в РНПЦ «Мать и дитя» были родоразрешены 5 пациенток с HELLP-синдромом. Возраст беременных составил 28–36 лет. Индекс массы тела в 4 случаях не превышал 21,1 кг/м², в одном случае имело место ожирение 2 степени (индекс массы тела (далее – ИМТ) 37,2 кг/м²). Ожирение не является фактором риска развития HELLP-синдрома, в то время как избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска для развития преэклампсии: при анализе 90 историй родов с умеренной и тяжелой преэклампсией 50% женщин имели ИМТ более 25 кг/м². Патологическая прибавка массы тела у женщин с HELLP-синдромом наблюдалась в 1 случае из 5, тогда как при преэклампсии умеренной и тяжелой степени наблюдалась в 58,4%.

Анализируя экстрагенитальные заболевания у беременных с развившимся HELLP-синдромом, выявлено, что у 2 из 5 женщин имелась артериальная гипертензия (далее – АГ) II и III степени, наследственная тромбофилия выявлена у 3 пациенток, желчекаменная болезнь – у 2 пациенток.

Первыми были роды у 2 женщин из 5, вторыми – у 3 женщин. У 3 из 5 пациенток имел место отягощенный акушерский анамнез: у одной – предыдущая беременность осложнилась HELLP-синдромом в 29 недель гестации и антенатальной гибелью плода, у второй – прерывание первой беременности по медицинским показаниям в связи с АГ тяжелой степени, а также вторая беременность у данной пациентки осложнилась преэклампсией тяжелой степени в 26–27 недель на фоне АГ 3 степени, наблюдалась ранняя неонатальная смертность на 1 сутки, у третьей пациентки – привычное невынашивание.

Срок беременности у пациенток с HELLP-синдромом на момент родоразрешения составил 21–29 недель (по литературным данным в среднем 33–36 недель), что может быть связано с госпитализацией в РНПЦ «Мать и дитя» всех женщин с высоким риском досрочного родоразрешения до 28 недель, а также направлением на IV технологический уровень перинатальной помощи женщин с наиболее тяжелыми осложнениями беременности. Диагноз HELLP-синдрома в 4 случаях был выставлен во время беременности, в 1 случае на 1 сутки после малого кесарева сечения в 21–22 недели в связи с тотальной преждевременной отслойкой низко расположенной плаценты. Рвота первой половины беременности наблюдалась у 1 беременной. Классическая триада симптомов преэклампсии (отеки, протеинурия, гипертензия) представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Классическая триада преэклампсии в клинической картине HELLP-синдрома

Случаи	АД, мм рт.ст.	Отеки	Протеинурия, г/л
1	170/110	Отсутствуют	0,34
2	150/110	Отсутствуют	2,846
3	154/96	Голеней и стоп	9,48
4	200/120	Выраженные отеки нижних конечностей и лица	5,85
5	200/137	Отсутствуют	1

Исходя из таблицы, триада симптомов преэклампсии (далее – ПЭ) наблюдалась только в 2 случаях из 5. Также практикующие врачи должны быть готовы к тому, что HELLP-синдром может развиваться у женщин без клинических проявления тяжелой ПЭ.

Опасностью HELLP-синдрома является запоздавшая диагностика вследствие неяркой/неполной клинической картины и быстрое прогрессирование. Настораживающими симптомами стали в 3 случаях из 5 боли в эпигастрии, правом подреберье распирающего характера, боли в грудном отделе позвоночника, в 2 случаях – тошнота, в 1 случае присоединилась многократная рвота, в 1 случае – наблюдались петехиальные высыпания. У одной беременной клиническими проявлениями стали выраженные отеки нижних конечностей и лица на фоне некупируемой артериальной гипертензии (АД 200/120 мм рт.ст.), у второй беременной HELLP-синдром манифестировал тотальной преждевременной отслойкой низко расположенной плаценты в 21–22 недели при плановой госпитализации в отделение патологии беременных. В 1 случае интраоперационно после извлечения плода развился приступ тонических судорог в течение 3–4 минут.

В 4 случаях выявлялась тромбоцитопения тяжелой степени: уровень тромбоцитов 14–50×10⁹/л. Тромбоцитопения при HELLP-синдроме вызвана истощением тромбоцитов вследствие образования микротромбов при повреждении эндотелия и потреблении в процессе диссеминированного сосудистого свертывания (далее – ДВС). Уровень гемоглобина до родоразрешения находился на уровне 102–129 г/л. Характерно увеличение содержания ЛДГ в сыворотке, что обусловлено активацией гемолиза, а также является признаком тканевой гипоксии. Во всех 5 случаях наблюдалось значительное повышение ЛДГ: 1215–4032 Ед/л. Разрушение эритроцитов приводит также к увеличению непрямого билирубина, в 3 случаях отмечается повышение общего билирубина до уровня 52–114 мкмоль/л. Нарушение кровотока во внутривенных сосудах из-за отложения в них фибрина и развитие гипоксии приводят к дегенерации гепатоцитов и появлению маркеров цитолитического синдрома: в анализируемых случаях аланинаминотрансфераза (далее – АЛТ) 24-438 Ед/л, АСТ 59-772 Ед/л – и синдрома печеночно-клеточной недостаточности: снижению белоксинтезирующей функции, уменьшению синтеза факторов свертывания крови. В 1 случае наблюдалось значительное снижение синтеза белка – уровень общего белка составил 36 г/л. Снижение факторов свертывания крови приводит к повышению кровоточивости. Сниженный уровень фибриногена (2,5–3,9 г/л) наблюдался у 3 женщин. Объем кровопотери при операции оценивался в 4 случаях в объеме 500–700 мл, в 1 случае – 1500 мл при тотальной отслойке низко расположенной плаценты, но следует отметить, что послеоперационный период осложнился у 4 женщин анемией средней степени и у 1 – образованием субапонеуротической гематомы. Параллельно с развитием HELLP-синдрома активизируется внутрисосудистое свертывание крови и развивается ДВС-синдром, который в большинстве случаев обуславливает материнскую смертность при указанной патологии. Д-димеры были повышены в 4 случаях: в 2 случаях на уровне 1707–2232 нг/мл, в 2 случаях 22620–26000 нг/мл. Значительное повышение концентрации Д-димеров можно расценить как развитие ДВС-синдрома. В 2 случаях наблюдалось нарушение функции почек: увеличение мочевины до 15,1 ммоль/л, креатинина до 119 мкмоль/л.

Важным является дифференциальная диагностика между ПЭ, HELLP-синдромом, ГУС, ТТП, системной красной волчанкой (далее – СКВ), АФС, острой жировой дистрофией печени (далее – ОЖДП), определяющая тактику лечения и прогноз. Дифференциальная диагностика указанных патологических состояний представлена в таблице 2 [3].

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика микроангиопатий, связанных с беременностью

Клинические проявления	Преэклампсия	HELLP	ГУС	ТТП	СКВ	АФС	ОЖДП
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	+	++	++	+++	От ± до +++	- ±	+
Тромбоцитопения	+	+++	++	+++	+	+	±
Коагулопатия	±	+	±	±	±	±	+++
Артериальная гипертензия	+++	±	±	±	±	±	±
Почечная недостаточность	+	+	+++	+	++	±	±
Церебральная недостаточность	+	±	±	+++	±	+	+
Время развития	III трим.	III трим.	После родов	II трим.	любое	любое	III трим.

Основополагающим в лечении HELLP-синдрома являются досрочное родоразрешение путем операции кесарево сечение, а также восполнение объема циркулирующей крови и восстановление микроциркуляции, профилактика и борьба с ДВС-синдромом, «гормональная реанимация» глюкокортикостероидами, ликвидация анемии и тромбоцитопении.

HELLP-синдром характеризуется высокой перинатальной и материнской смертностью. Неблагоприятный перинатальный исход обычно связан с недоношенностью, отслойкой плаценты, внутриутробной гипоксией и асфиксией. В наблюдаемых случаях – 1 беременной выполнено малое кесарево сечение в 21 неделю, в 2 случаях из 4 новорожденных наблюдалась неонатальная смертность на 9 и 16 сутки. Благодаря своевременному родоразрешению и комплексному лечению HELLP-синдрома, всем женщинам была сохранена репродуктивная функция и женщины были выписаны домой на 7–21 сутки послеродового послеоперационного периода.

Клинический случай. Пациентка М., 31 год, нормостенического телосложения, имеет отягощенный акушерский анамнез: первая беременность осложнилась HELLP-синдромом в 29 недель беременности и антенатальной гибелью плода, микроангиопатической гемолитической анемией с выраженной тромбоцитопенией, ДВС-синдромом. Из экстрагенитальных заболеваний имеются хронический пиелонефрит, пролапс митрального клапана с митральной регургитацией 1 степени, синдром раздраженного кишечника, хронический гастродуоденит, хронический тонзиллит. Во время беременности женщина обследована на АФС-синдром – отрицательно, на наследственные тромбофилии – мутация генов в гомозиготном варианте – ACE, PAI-1, в гетерозиготном варианте – F1, MTHFR, eNOS, VEGE, назначена терапия низкомолекулярными гепаринами. Настораживает тот факт, что у пациентки отмечалась тромбоцитопения с 8 недель беременности – $130 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов всю беременность колебался от 145 до $76 \times 10^9/\text{л}$, пациентка неоднократно консультирована врачом-гематологом, в 16–17 недель беременности произведена отмена надропарина кальция при снижении тромбоцитов до $85 \times 10^9/\text{л}$, после чего наблюдалось временное увеличение тромбоцитов до $140 \times 10^9/\text{л}$. В 16 недель отмечалось

преходящее увеличение печеночных ферментов – АСТ 67 Ед/л, АЛТ 97,8 Ед/л. В 26 недель беременная поступила в РНПЦ «Мать и дитя» с жалобами на болезненное мочеиспускание и появление петехий. При поступлении АД 120/80 мм рт.ст., отеков нет, белок в моче 0,31 г/л, на коже имеются мелкоточечные единичные петехии, гематомы после инъекции, тромбоциты 35×10^9 /л, гемоглобин 117 г/л, ЛДГ 844 Ед/л, АСТ 26 Ед/л. Через 2 дня у беременной появились распирающие боли в правом подреберье, общая слабость, повышение АД до 150/100 мм рт.ст., белок в моче 2,86 г/л, отеков нет, имеются петехии на коже конечностей, груди, живота, уровень тромбоцитов снизился до $19-14 \times 10^9$ /л, билирубин увеличился до 24 мкмоль/л, ЛДГ 1899 Ед/л, АСТ 121 Ед/л, АЛТ 98 Ед/л, гемоглобин 119 г/л, данные гемостазиограммы в пределах нормы. При ультразвуковом исследовании плода и доплерометрии выявлено нарушение маточно-плацентарного кровотока 1 А степени, по среднемозговой артерии – стадия централизации. Выставлен диагноз: Беременность 26–27 недель. Преэклампсия тяжелой степени. HELLP-синдром. Хроническая фетоплацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода. Наследственная тромбофилия. ОАА (HELLP-синдром в анамнезе в 2012 году, антенатальная гибель плода, оперированная матка). Хронический пиелонефрит, ремиссия, нефроптоз справа. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Хронический тонзиллит, ремиссия. Беременная досрочно родоразрешена путем операции кесарево сечение, родился ребенок 790 г, с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов (искусственная вентиляция легких). До операции проводилась гипотензивная и седативная терапия, пульс-терапия глюкокортикостероидами, трансфузия тромбоцитных компонентов крови 6 доз, после операции с целью иммуномодуляции введен иммуноглобулин человека нормальный для внутрисосудистого введения. В первые 2 суток после операции наблюдалась тенденция к нормализации уровня тромбоцитов (74×10^9 /л), печеночных ферментов (АЛТ 55, АСТ 86 Ед/л), протеинурии (0,509 г/л), в то же время отмечалось усиление микроангиопатической гемолитической анемии: гемоглобин снизился до 75 г/л, появился свободный гемоглобин в крови (0,09 г/л), ЛДГ 1400 Ед/л, произведена трансфузия эритроцитных компонентов крови. В отличие от преэклампсии и эклампсии, симптомы которых обычно быстро исчезают после родоразрешения, при HELLP-синдроме пик гемолиза наблюдается через 24–48 ч после родов, что требует пристального медицинского наблюдения за женщиной после родоразрешения, интенсивной терапии и нередко повторной трансфузии эритроцитных компонентов крови. Необходимо отметить, что данной пациентке с двумя эпизодами HELLP-синдрома рекомендуется планировать беременность с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (суррогатного материнства).

К тромботической микроангиопатии также относится аГУС – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредственная тромботическая микроангиопатия). Важным фактором, способствующим развитию и рецидиву аГУС, служит беременность, которая предшествует заболеванию примерно у 7% больных. Основными проявлениями болезни является тромбоцитопения, микроангиопатическая гемолитическая анемия и острое повреждение почек.

Диагноз атипичного ГУС – это диагноз исключения. Он устанавливается на основании характерной клинической картины и должен быть подтвержден лабораторными данными, исключаящими другие ТМА: ТТП, STEG-ГУС (индуцированный шига- и веротоксин продуцирующими бактериями E.coli) и HELLP-синдром. Диагноз STEG-ГУС может быть опровергнут на основании исключения наличия шига-токсина в крови и стуле. Для исключения ТТП всем больным с ТМА необходимо определение активности ADAMTS-13. HELLP-синдром отличается

характерной клинической картиной и повышением печеночных ферментов, чаще развивается в 3 триместре, в то время как аГУС – чаще манифестирует после родов.

Клинический случай. Пациентка Б., 24 года, нормостенического телосложения забеременела самостоятельно монохориальной триамниотической тройней, беременность первая. Из экстрагенитальных заболеваний у пациентки имеет место миопия высокой степени, первичный гипотиреоз на фоне хронического тиреоидита. За беременность прибавила 15 кг, один раз находилась на стационарном лечении в 31–32 неделю по поводу угрожающих преждевременных родов, бессимптомной бактериурии. В 32 недели 1 день доставлена машиной скорой помощи с начавшимися преждевременными родами, излитием околоплодных вод, окрашенных кровью. Лабораторные показатели при поступлении в пределах нормы. Беременная родоразрешена в экстренном порядке в связи с частичной преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и кровотечением, родились живые недоношенные дети (массой 1470,0, 1420,0 и 1810,0, все с оценкой по шкале Апгар 6/ИВЛ). Общая кровопотеря 1100 мл, с целью восполнения факторов свертывания крови выполнена трансфузия СЗП в объеме 600 мл. В течение первых суток после родоразрешения развился симптокомплекс ТМА: резкое снижение гемоглобина до уровня 88 г/л с признаками микроангиопатического гемолиза (повышение уровня ЛДГ до 1929 Ед/л, снижение гаптоглобина, появление шизоцитов), тромбоцитопения ($81 \times 10^9/\text{л}$), острое повреждение почек с анурией, артериальная гипертензия, признаки поражения печени, легких, сердца. В 1 сутки переведена в отделение реанимации государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с диагнозом аГУС. Проводилась дифференциальная диагностика с ТТП, HELLP-синдромом, АФС, СКВ. ТТП исключен (уровень ADAMTS-13 40%), HELLP-синдром исключен клинически, аутоантитела отрицательные. Проводились высокообъемные сеансы плазмафереза с чередованием инфузий СЗП, симптоматическая терапия артериальной гипертензии, антибактериальная терапия по поводу сепсиса неустановленного генеза. На фоне лечения состояние пациентки стабилизировалось: гемолиз купирован, восстановилась водовыделительная функция почек, но показатели азотемии остаются высокими, требуется продолжение гемодиализа в интерметтирующем режиме. Консилиумом рекомендовано применение моноклонального антитела к С5 компоненту комплемента – экулизимаба.

Заключение. Важнейшим триггером к развитию тромботической микроангиопатии является беременность. Всем беременным с выявленной тромбоцитопенией в сочетании с гемолитической анемией необходимо устанавливать или исключать диагноз ТМА. Своевременная диагностика данной патологии имеет колоссальное значение в выборе тактики ведения данных пациентов и позволяет предотвратить материнскую смертность и снизить вероятность наступления терминальной почечной недостаточности.

Основной задачей клиницистов, которые столкнулись с острой картиной ТМА во время беременности, является дифференциальная диагностика между аГУС, ТТП, КАФС, преэклампсией и HELLP-синдромом, определяющая тактику лечения и прогноз. Трансфузия СЗП должна быть начата в случае преэклампсии со значительным снижением тромбоцитов, в случае появления жизнеугрожающих неврологических и кардиологических нарушений, в случае эклампсии, HELLP-синдрома, при подозрении на ТТП еще до получения результатов активности ADAMTS-13, а также развития аГУС. В течение первых дней должна быть проведена дифференциальная диагностика. В случае преэклампсии/эклампсии и HELLP-синдрома признаки ТМА быстро регрессируют после досрочного родоразрешения и проведения интенсивной терапии. При подтверждении ТТП плазмообмен продолжается в виде плазмафереза. При постановке диагноза аГУС должна быть назначена терапия моноклональным анти-С5-моноклональным антителом.

Литература

1. Макацария, А.Д. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017. – 304 с.
2. Fakhouri, F. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. / F. Fakhouri // Blood. – 2020. – Vol. 136, №19. – P. 2103–2117. doi: 10.1182/blood.2020005221. PMID: 32808006.
3. Анестезия и интенсивная терапия при острой жировой дистрофии печени у беременных [Электронный ресурс] / Клинические рекомендации. Протокол лечения. –2015. Режим доступа: <https://rd1.medgis.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/ostr-distrofia-pecheni.pdf>
4. Тромботическая микроангиопатия в акушерстве [Электронный ресурс]: Информационное письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2017. – Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456072686>
5. Шостак, В.А. Прикладное акушерство. Антенатальное акушерство / В. А. Шостак – Беларусь, 2020. – 462 с.
6. Коротчаева, Ю.В., Козловская Н.Л. «Акушерский» атипичный гемолитико-уремический синдром: трудный диагноз? / Ю. В. Коротчаева, Н. Л. Козловская // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф.Снегирева. – 2015. – №2. – С.36–41.
7. Макацария А.Д., Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Тяжелые акушерские осложнения как проявления тромботической микроангиопатии / А. Д. Макацария, С. В. Акиншина, В. О. Бицадзе, М. Д. Андреева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – №5. С.6–15.

PREGNANCY-ASSOCIATED THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN CLINICAL PRACTICE

**Kurlovich I.V., Buryak D.V., Kapora T.Ch., Beluga M.V., Zubovskaya E.T.,
Demidova R.N., Yurkevich T.Yu.**

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

A retrospective analysis of 90 case histories of women with moderate and severe preeclampsia, as well as 5 case histories of women with HELLP syndrome and 1 with atypical hemolytic-uremic syndrome, who delivered on the basis of Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child» for the period 2015 – 5 months 2021. The role of thrombotic microangiopathy in the development of these pathological conditions has been investigated, as well as the importance of timely diagnosis of TMA and differential diagnosis between aHUS, TTP, CAPS, preeclampsia and HELLP syndrome, determining treatment tactics and prognosis.

Keywords: preeclampsia, HELLP syndrome, atypical HUS, thrombotic microangiopathy, hemolytic anemia, thrombocytopenia.

Поступила 14.10.2021

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ОПЕРАТИВНОГО РОДРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПРИРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

Васильев С.А., Курлович И.В., Гошкевич Е.А., Ващилина Т.П., Сушкова О.С.,
Богомолов А.Н.

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

Резюме. В статье описаны современные подходы в тактике оперативного родоразрешения женщин с приращением плаценты. Проведен сравнительный анализ *исходов оперативного родоразрешения*. С 2013 по 2020 год в РНПЦ «Мать и дитя» медицинская помощь женщинам с гистологически верифицированным диагнозом истинного приращения плаценты была оказана в 131 случае.

Ключевые слова: приращение плаценты, кесарево сечение, рентгенэндоваскулярные технологии, органосохраняющая реконструктивно-пластическая операция, метропластика, гистерэктомия,

Введение. Приращение плаценты – состояние, характеризующееся патологической инвазией ворсин хориона в стенку матки. Данное состояние чрезвычайно серьезное осложнение беременности, сопряженное с риском массивного маточного кровотечения и возможной гибели матери при не верно выбранной тактике ведения и родоразрешения беременных. Особого внимания заслуживает тот факт, что из года в год наблюдается неуклонный рост данной патологии. Частота врастания плаценты варьирует от 0,04% до 0,2% всех родов [1].

Оказание медицинской помощи женщинам с приращением плаценты представляет собой сложную задачу даже при плановом абдоминальном родоразрешении, наличии современных кровосберегающих технологий и опытной междисциплинарной команды специалистов, поскольку всегда сохраняется риск массивного кровотечения, и в ряде случаев клиническая ситуация не оставляют выбора в пользу органосохраняющего родоразрешения.

Избежать гистерэктомии и провести органосохраняющую реконструктивно-пластическую операцию – важная задача современного акушерства. В настоящее время разработаны технологии, направленные на органосохраняющие операции при нарушениях плацентации, что стало возможным с усовершенствованием оперативной техники. Современная оперативная техника позволяет минимизировать кровопотерю посредством применения донного кесарева сечения и выполнения метропластики путем иссечения стенки матки в области врастания. Для обеспечения данного объема операции в настоящее время используются экстравазальные, так и эндоваскулярные способы гемостаза, позволяющие уменьшить приток артериальной крови к нижнему сегменту матки [2–4].

Цель работы: провести анализ оперативного родоразрешения у женщин с истинным приращением плаценты.

Материалы и методы. В статье представлен сравнительный анализ исходов оперативного родоразрешения женщин с истинным приращением плаценты, а также описаны современные подходы в тактике оперативного родоразрешения указанного осложнения. Проанализирован 131 случай оказания медицинской помощи женщинам с гистологически верифицированным диагнозом приращения плаценты в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» (далее – РНПЦ «Мать и дитя») за период с 2013 по 2020 год.

В основную группу вошли 72 женщины, у которых кесарево сечение завершилось гистерэктомией (группа 1). Группу сравнения составили 59 женщин,

которым была выполнена органосохраняющая реконструктивно-пластическая операция (группа 2).

Проведен анализ срока, объема родоразрешения и кровопотери при применении рентгенэндоваскулярных и хирургических кровесберегающих технологий. Выделены критерии и условия выполнения реконструктивно-пластической органосохраняющей операции и гистерэктомии.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Определяли удельный вес (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q₂₅–Q₇₅). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. При анализе родоразрешения женщин с гистологически верифицированным диагнозом истинного приращения плаценты на 1000 родов в РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2013 по 2020 год наблюдается экспоненциальный рост от 0,5‰ до 10,4‰. Данные представлены на рисунке 1.

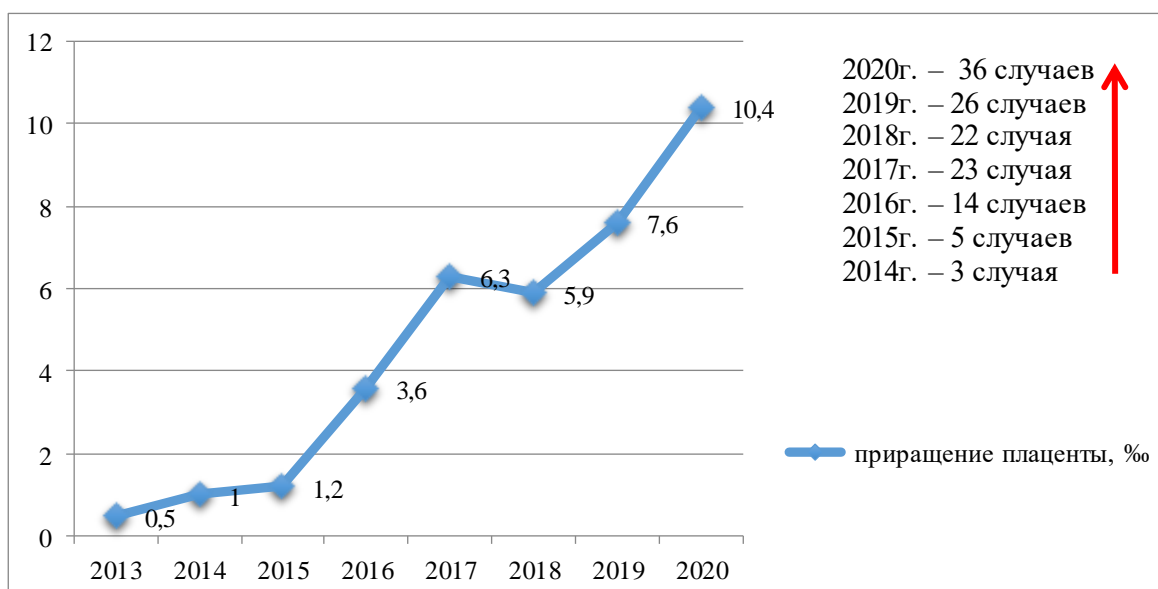


Рисунок 1 – Родоразрешение женщин с гистологически верифицированным диагнозом истинного приращения плаценты на 1000 родов в РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2013 по 2020 год

Динамическое увеличение количества пациентов по группам за период с 2013 по 2020 год представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по группам за период с 2013 по 2020 год, % (абс.)

Год анализа	Группа 1, n=72	Группа 2, n=59	Всего, n=131	Статистическая значимость результатов
2013 год	2 (1,5%)	0	2 (1,5%)	
2014 год	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)	
2015 год	4 (3,1%)	1 (0,8%)	5 (3,8%)	
2016 год	10 (7,6%)	4 (3,1%)	14 (10,7%)	$\chi^2=1,72, p=0,19$
2017 год	13 (9,9%)	10 (7,6%)	23 (17,6%)	$\chi^2=0,03, p=0,86$
2018 год	11 (8,4%)	11 (8,4%)	22 (16,8%)	$\chi^2=0,26, p=0,60$
2019 год	19 (14,5%)	7 (5,3%)	26 (19,9%)	$\chi^2=4,30, p=0,03$
2020 год	11 (8,4%)	25 (19,1%)	36 (27,5%)	$\chi^2=11,31, p=0,000$

Исходя из представленных в таблице данных, установлено увеличение роста оказания медицинской помощи женщинам с приращением плаценты почти в 18 раз, так в 2013 году были родоразрешены 2 (1,5%) беременные, а в 2020 году 36 (27,5%), и увеличение удельного веса органосохраняющих операций в 2,6 раза в 2020 году по сравнению с 2019 годом. В 2019 году удельный вес реконструктивно-пластических органосохраняющих операций в группе 2 составил 7 (5,3%) случаев и был статистически ниже по сравнению с 2020 годом – 25 (19,1%) случаев, $p < 0,05$. Органосохраняющие методики позволят улучшить качество жизни женщин в будущем, предотвратить нарушение анатомии тазового дна, предотвратить раннее наступление менопаузы, а также улучшить психологическую составляющую здоровья женщины.

Важным этапом в оказании медицинской помощи женщинам с приращением плаценты является своевременная диагностика данной патологии и разработка плана наблюдения и родоразрешения женщины на основании полученных диагностических данных. Диагноз «Приращение плаценты» формируется на основании анализа жалоб, анамнестических данных (послеоперационный рубец матки, предлежание плаценты), результатов объективного физикального исследования, данных ультразвукового исследования и (или) магнитно-резонансной томографии (степени инвазии и площади распространения приращения в область послеоперационного рубца, шейки матки, заднюю стенку мочевого пузыря, область параметриев). Это позволяет определить срок, метод родоразрешения, осуществить предоперационную подготовку, предварительно определить объем оперативного вмешательства.

Срок родоразрешения.

Средний срок родоразрешения был статистически значимо ниже в группе 1 по сравнению с группой 2 и составил 35,0 (33,0–37,0) недель и 37,0 (34,0–37,0) недель соответственно, ($p=0,014$; $U_{M-W}=1524,0$). Срок родоразрешения зависит от степени приращения плаценты и наличия акушерских и перинатальных осложнений.

Исходы беременностей у женщин анализируемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Исходы беременностей у женщин анализируемых групп, % (абс.)

Срок родоразрешения	Группа 1, n=72	Группа 2, n=59	Всего, n=131	Статистическая значимость результатов
Преждевременные роды	51 (38,9%)	33 (25,2%)	84 (64,1%)	$\chi^2=3,13, p=0,07$
Срочные роды	21 (16%)	26 (19,9%)	47 (35,88%)	

В группе 1 удельный вес преждевременных родов составил 38,9%, срочных родов – 16,0%, в группе 2 – 25,2% и 19,9% соответственно. Преждевременные роды наблюдались в группе 1 в 1,5 раз чаще, чем у женщин группы 2, которым была выполнена реконструктивно-пластическая органосохраняющая операция. Это обусловлено тем, что у женщин с менее выраженными признаками приращения плаценты по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии возможно применение выжидательной тактике до срока беременности 36 ± 0 недель, с целью снижения риска неонатальной заболеваемости.

У женщин с преждевременными родами в анамнезе, множественными эпизодами небольшого количества вагинальных кровотечений во время настоящей беременности, единичным эпизодом значительного количества вагинальных кровотечений или преждевременной отслойкой плаценты во время настоящей беременности, следует планировать родоразрешение в сроке примерно 34 ± 0 недель беременности с учетом увеличения риска начала родовой деятельности.

Анализ неонатальных исходов у женщин с приращением плаценты показал, что в структуре преобладают недоношенные новорожденные – 84 (64,1%) случая, преждевременные роды наблюдались в 1,7 раза чаще, чем срочные роды.

Средняя масса тела новорожденных в группе 1 составила 2680 (2150–3020) грамм, в группе 2– 2800 (2420–3100) грамм. При проведении сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых отличий в показателях массы тела новорожденных анализируемых групп ($p=0,288$; $U_{M-W}=1661,0$).

Объем оперативного вмешательства. Объем оперативного вмешательства окончательно определяется врачебным консилиумом интраоперационно на основании тщательного осмотра внешней поверхности матки и стенок малого таза на предмет наличия явных признаков аномальной инвазии плаценты.

Показания к реконструктивно-пластической органосохраняющей операции:

1. Приращение плаценты в области рубца на матке без перехода на заднюю поверхность и при отсутствии прорастания в параметрии и шейку матки;

2. При распространении аномальной инвазии плаценты менее, чем на 50% от всей площади (поверхности) передней стенки матки показана (возможна) органосохраняющая реконструктивно-пластическая операция;

3. Приращение плаценты в заднюю стенку мочевого пузыря не является показанием для гистерэктомии, при технических возможностях проведения реконструктивно-пластической операции. При приращении плаценты в заднюю стенку мочевого пузыря выполняется техника максимального низведения мочевого пузыря тупым и острым путем с поэтапной перевязкой сосудов-коммуникантов между передней стенкой матки и задней стенкой мочевого пузыря.

Показания к гистерэктомии:

1. отсутствие технических возможностей проведения реконструктивной органосохраняющей операции (приращение плаценты в область рубца на матке с переходом на заднюю стенку тела матки; прорастание в параметрии, шейку матки);

2. Продолжающееся кровотечение.

Тип гистерэктомии (тотальная, субтотальная) определяется в индивидуальном порядке с учетом места и степени инвазии плаценты, объема кровотечения, состояния женщины, а также навыка, опыта и предпочтений операционной бригады. В случае инвазии плаценты в шейку матки показано выполнение тотальной гистерэктомии.

Применение кровосберегающих технологий. Женщины с установленным диагнозом приращение плаценты по данным ультразвукового исследования и (или) магнитно-резонансной томографии преимущественно родоразрешались в плановом порядке путем операции кесарево сечение с применением рентгенэндоваскулярных кровосберегающих технологий. Осуществлялась транспортировка беременной женщины с приращением плаценты в организацию здравоохранения, имеющую рентгенооперационную (ангиографический кабинет), оборудованную цифровым ангиографическим комплексом или соответствующей по функционалу С-дугой, и расходным инструментарием для проведения баллонной окклюзии или эмболизации маточных артерий.

Рентгенэндоваскулярные кровосберегающие технологии осуществляется только после извлечения новорожденного, выполняются врачами-рентгено-эндоваскулярными хирургами.

Структура и удельный вес оперативного родоразрешения с применением и без применения кровосберегающих рентгенэндоваскулярных технологий по группам представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Структура и удельный вес оперативного родоразрешения с применением и без применения кровосберегающих рентгенэндоваскулярных технологий по группам,% (абс.)

Метод	Группа 1, n=72	Группа 2, n=59	Всего, n=131	Статистическая значимость результатов
Применением кровосберегающих эндоваскулярных технологий	51 (38,9%)	38 (29,1%)	89 (68%)	$\chi^2=0,61$ p=0,433
Без применения кровосберегающих эндоваскулярных технологий	21 (16,%)	21 (16%)	42 (32%)	

В 89 (68%) случаев оперативное родоразрешение женщин с приращением плаценты осуществилось с применением кровосберегающих рентгенэндоваскулярных технологий, что в свою очередь способствовало минимизации кровопотери при родоразрешении.

Анализируя данные, представленные в таблице, было выявлено, что в группе 1 применение кровосберегающих рентгенэндоваскулярных технологий выполнено в 1,3 раза чаще, чем в группе 2. Это обусловлено тем, что у женщин с наиболее выраженными признаками приращения плаценты по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии риск массивного кровотечения выше.

При выявлении интраоперационно достоверных признаков приращения плаценты как по передней, так и по задней стенкам матки выполнялась гистерэктомия. При гистерэктомии методом кровосберегающей технологии применялась эмболизация маточных артерий, баллонная окклюзия подвздошных артерий или их сочетание. При выявлении признаков приращения плаценты в область рубца по передней стенке без перехода на заднюю стенку по возможности производилась реконструктивно-пластическая органосохраняющая операция. В декабре 2020 у женщин с приращением плаценты в клиническую практику была внедрена технология профилактической окклюзии, которая показала свою эффективность в минимизации кровопотери.

Структура и удельный вес применения кровосберегающих рентгенэндоваскулярных технологий у женщин с рубцом на матке и предлежанием плаценты по группам представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Структура и удельный вес применения кровосберегающих рентгенэндоваскулярных технологий у женщин с рубцом на матке и предлежанием плаценты технологий по группам,% (абс.)

Структура кровосберегающих рентгенэндоваскулярных технологий	Группа 1, n=72	Группа 2, n=59	Статистическая значимость результатов
Эмболизация маточных артерий	15 (11,5%)	4 (3,1%)	$\chi^2=4,09$, p=0,043
Эндоваскулярная баллонная дилатация подвздошных артерий.	19 (14,5%)	26 (19,8%)	$\chi^2=4,49$, p=0,034
Эмболизация маточных артерий + эндоваскулярная баллонная дилатация подвздошных артерий.	17 (13%)	6 (4,6%)	$\chi^2=4,05$, p=0,044
Профилактическая окклюзия артериальным баллоном брюшной аорты	0	2 (1,5%)	
Без применения кровосберегающих эндоваскулярных технологий	21 (16%)	21 (16%)	$\chi^2=0,61$, p=0,433

Исходя из представленных в таблице данных, в группе 1 удельный вес применения эмболизации маточных артерий составил 15 (11,5%) случаев, что в 3,75 чаще, чем в группе 2, где выполнялись реконструктивно-пластические органосохраняющие операции ($\chi^2=4,09$, p=0,043). В группе 2 статистически значимо

чаще выполнялась эндоваскулярная баллонная дилатация подвздошных артерий ($\chi^2=4,49$, $p=0,034$).

К хирургические кровесберегающие технологии относятся: билатеральное наложение турникетных жгутов (временно) на широкие связки и ветви яичниковой артерии и вены; выполнение транзитной ишемизации тела матки путем перевязки восходящих ветвей маточных артерий; установка внутриматочного гемостатического баллона по показаниям. Данные технологии применяются при выполнении реконструктивно-пластических органосохраняющих операциях и оказывают дополнительный гемостаз.

Средний объем кровопотери в группе 1 составил 1200 (800–2100) мл, в группе 2 – 1050 (800–1500) мл, при проведении сравнительного анализа не были выявлены статистически значимые различия в показателях объема кровопотери по группам ($p=0,123$; $U_{M-W}=1631,0$).

Комплексный гемостаз является неотъемлемой частью при оперативном вмешательстве у женщин с приращением плаценты, которое позволяет значительно снизить интраоперационную кровопотерю. Снижение объема кровопотери предотвращает развитие шокового состояния, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганной недостаточности, а также потенцирует быструю реабилитацию женщин.

Средняя длительность оперативного вмешательства в группе 1 составила 127 (107–180) минут, в группе 2 – 99 (76–125) минут, при проведении сравнительного анализа были выявлены статистически значимые отличия в показателях длительности оперативного вмешательства пациентов анализируемых групп ($p=0,000$; $U_{M-W}=678,0$). Статистически значимые отличия в данных показателях обусловлены техническими сложностями выполнения гистерэктомий, ввиду прорастания плаценты в шейку матки, параметрии, смежные органы.

Заключение

1. По данным РНПЦ «Мать и дитя» наблюдается экспоненциальный рост родоразрешения женщин с гистологически верифицированным диагнозом истинного приращения плаценты от 0,5‰ до 10,4‰ за период с 2013 по 2020 год.

2. Органосохраняющие операции позволяют улучшить качество жизни женщин в будущем, предотвратить нарушение анатомии тазового дна, предотвратить раннее наступление менопаузы, а также улучшить психологическую составляющую здоровья женщины.

3. Применение кровесберегающих технологий является неотъемлемой частью при оперативном вмешательстве у женщин с приращением плаценты, которое позволяет значительно снизить интраоперационную кровопотерю. Снижение объема кровопотери предотвращает развитие шокового состояния, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, полиорганной недостаточности, а также потенцирует быструю реабилитацию женщин.

Литература

1. Курцер, М.А. Опыт использования временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при органосохраняющих операциях у пациенток с вращением плаценты / М. А. Курцер, И. Ю. Бреслав, А. М. Григорьян, О. А. Латышкевич, Ю. Ю. Кутакова // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – №7. – С. 80–84.
2. Федорова, Т. А. Менеджмент крови пациентки в акушерской практике при вращении плаценты / Т. А. Федорова, Р. Г. Шмаков, О. В. Рогачевский [и др.] // *Медицинский совет*. – 2019. – №7. – С. 134–141.
3. Jauniaux, E. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accrete spectrum disorders / E Jauniaux, D. Ayres-de-Campos, J.Langhoff-Roos [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2019. – Vol 146, Iss.1. – P.20–24. doi: 10.1002/ijgo.12761/
4. Sally, L. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta / L. Sally [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019 Jun. – Vol. 220, №6. – P. 511–526. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.054. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30849356. j

CLINICAL EXPERIENCE OF OPERATIVE DELIVERY OF WOMEN WITH ABNORMALLY INVASIVE PLACENTA

Vasiliev S., Kurlovich I., Goshkevich E., Vashchilina T., Sushkova O., Bogomolov A.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

The article describes modern approaches to the tactics of operative delivery of women with placenta accreta. A comparative analysis of the outcomes of operative delivery was carried out. From 2013 to 2020, at the Mother and Child Republican Scientific and Practical Center, medical care was provided to women with a histologically verified diagnosis of true placenta accreta in 131 cases.

Keywords: abnormally invasive placenta, cesarean section, X-ray endovascular technologies, organ-preserving reconstructive plastic surgery, metroplasty, hysterectomy.

Поступила 15.10.2021

УДК 618.3:616.379-008.64]-06-098-056.52+616-053.31-06-084

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

Васильев С.А.¹, Курлович И.В.¹, Ващилина Т.П.¹, Прилуцкая В.А.²,
Семенчук В.Л.¹, Виктор С.А.¹, Скрипленок Т.Н.¹

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

² УО «Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

Резюме. В статье представлены данные проспективного исследования, по результатам которого был разработан метод медицинской профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных с сахарным диабетом 1 типа и избыточной массой тела и ожирением (инструкция по применению регистрационный №030–0521, утверждена 21.05.2021), основанный на прогнозировании гипертензивных расстройств во время беременности и синдрома новорожденного от матери с сахарным диабетом, требующего оказания медицинской помощи в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет 1 типа, ожирение, новорожденные.

Введение. Сахарный диабет (далее – СД) – одно из наиболее тяжелых полиэтиологических заболеваний, существенно влияющих на течение и исходы беременности и родов, состояние здоровья новорожденных детей. В последнее время наметился рост количества женщин с избыточной массой тела на фоне СД 1 типа, что связано со взрослением населения и увеличением возраста беременных. И сахарный диабет, и ожирение оказывают неблагоприятное влияние на течение и исходы беременности и родов, а сочетание нарушений углеводного и жирового обмена еще больше усугубляет течение беременности в связи с коморбидностью процесса [1–6]. Поэтому заслуживает внимания прогнозирование акушерских и перинатальных осложнений у беременных с СД 1 типа и избыточной массой тела/ожирением с целью

своевременного проведения профилактических мероприятий и выбора тактики ведения и родоразрешения данной категории пациенток.

Цель исследования: установить значимые факторы риска акушерских и перинатальных осложнений у беременных с сахарным диабетом 1 типа и избыточной массой тела и ожирением.

Материал и методы исследования. По результатам проведенного проспективного исследования за период 2019–2020 гг. в соответствии с календарным планом был проведен отбор 107 беременных женщин с нарушениями углеводного и/или жирового обмена и группы сравнения. Сформировано 3 группы:

- группа 1 – беременные женщины с СД 1 типа и нормальным индексом массы тела (далее – ИМТ) до беременности (18,5–24,9) (n=40),
- группа 2 – беременные женщины с СД 1 типа и с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ 25,0 и более) до беременности (n=35),
- группа 3 – беременные женщины без нарушений углеводного и жирового обмена с физиологически протекающей беременностью (n=32, группа сравнения).

Проведен анализ анамнестических данных (возраст, антропометрические показатели, паритет, наличие сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии), течения беременности и родов, состояния новорожденного. Сравнительная характеристика пациенток, вошедших в проспективное исследование, приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика пациенток, вошедших в проспективное исследование, Me (Q₂₅–Q₇₅) или n (%)

Показатели	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=35)	Группа 3 (n=32)	Статистическая значимость результатов
Возраст, лет	28 (25–31)	28 (26–31)	31 (28–34)	p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
Рост, см	167 (162–171)	162 (157–167)	168 (164–170)	p ₂₋₃ <0,01
Масса тела до беременности, кг	60,1 (57,8–66,5)	76,3 (69,0–84,1)	61,1 (54,0–65,6)	p ₂₋₃ <0,001
Прибавка массы тела за беременность, кг	13,0 (11,0–15,0)	10,0 (7,0–13,0)	12,0 (10,0–16,0)	p ₂₋₃ <0,01
ИМТ до беременности	22,1 (21,0–23,1)	28,6 (26,0–33,1)	21,6 (19,9–23,0)	p ₂₋₃ <0,001
Первобеременные	20 (50%)	16 (46%)	9 (28%)	-
Первородящие	25 (63%)	18 (51%)	12 (38%)	p ₁₋₃ <0,05
Срок родоразрешения, дней	266 (264–270)	264 (260–267)	275 (273–278)	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Масса новорожденного, г	3780 (3435–4000)	3780 (3350–4040)	3490 (3190–3730)	p ₁₋₃ <0,01
Длина новорожденного, см	53 (52–55)	53 (51–54)	52 (51–54)	-
Асфиксия при рождении (7 баллов и менее)	4 (10%)	4 (11%)	0	-
Переведено новорожденных на искусственную вентиляцию легких	12 (30%)	5 (14%)	0	p ₁₋₃ <0,01
Переведено новорожденных в отделение интенсивной терапии и реанимации	15 (38%)	15 (43%)	0	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001

Примечание – в таблице указаны только статистически значимые различия по сравнению с группой 3.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика пациенток групп 1 и 2 по показателям СД 1 типа.

Таблица 2 – Показатели СД 1 типа в группах 1 и 2, n (%) или Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатели	Группа 1 (n=40)	Группа 2 (n=35)	Статистическая значимость результатов
Класс СД 1 типа:			
В	14 (35%)	9 (26%)	-
С	12 (30%)	5 (14%)	-
Д	11 (28%)	12 (34%)	-
Е и/или R (наличие сосудистых осложнений)	3 (8%)	9 (26%)	p ₁₋₂ <0,05
Стаж СД, лет, Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	12 (7–17)	14 (8–16)	p ₁₋₂ <0,05
Диабетическая ретинопатия, из них:	18 (45%)	18 (51%)	-
- непролиферативная,	16 (40%)	10 (29%)	
- препролиферативная,	2 (5%)	5 (14%)	
- пролиферативная	0	3 (9%)	
Диабетическая нефропатия	10 (25%)	15 (43%)	-
Диабетическая дистальная полинейропатия, ангиопатия нижних конечностей	19 (48%)	16 (46%)	-
Инсулинотерапия:			
- множественные подкожные инъекции инсулина	31 (77%)	31 (89%)	-
- непрерывная подкожная (помповая) инфузия инсулина	9 (23%)	4 (11%)	
Компенсация СД (HbA _{1c} – менее 6,1)	7 (18%)	3 (9%)	-

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Нормальность распределения проверяли по результатам тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q₂₅–Q₇₅). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для изучения связи бинарного признака с количественным показателем проводили ROC-анализ с получением численного значения клинической значимости данного количественного показателя. Данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95% ДИ, Se (чувствительность,%) и Sp (специфичность,%). Эффективность использования анализируемых факторов для прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений оценивали путем расчета точности диагностического теста, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста (LR+ и LR-). Статистически значимыми принимали различия при p<0,05 [7].

Результаты исследования и обсуждение. При анализе анамнестических данных пациенток групп исследования, которые представлены в таблице 1, было выявлено следующее: у пациенток с СД 1 типа (группы 1 и 2) средний возраст был статистически значимо меньше, по сравнению с группой 4, p<0,05. Рост пациенток в группе 2 был статистически значимо меньше, чем в группе сравнения, p<0,01. Масса тела до беременности и индекс массы тела (далее – ИМТ) до беременности были выше в группе 2, так как по данному признаку проводилось формирование анализируемых

групп. Гестационная прибавка массы тела за беременность была статистически значимо выше в группе сравнения (14,0 (11,0–16,0) кг) по сравнению с группой 2 (10,5 (7,0–13,5) кг), $p < 0,05$.

Среди беременных с СД (группы 1 и 2) удельный вес первобеременных был несколько выше, однако, статистически значимых различий по сравнению с группой 3 выявлено не было; удельный вес первородящих в группе 1 был в 1,7 раза выше по сравнению с группой 3, $p < 0,05$. По удельному весу отягощенного акушерского анамнеза (медицинский аборт, неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш) в анализируемых группах статистически значимых различий выявлено не было.

При сравнении групп 1 и 2 по удельному весу различных классов СД, осложнениям, методам инсулинотерапии и показателям компенсации СД было выявлено следующее: в группе 2 стаж СД был больше, отмечалось смещение пациенток в сторону утяжеления класса СД (статистически значимо чаще диагностировался класс F и/или R, $p < 0,05$), чаще диагностировались сосудистые осложнения сахарного диабета (диабетическая нефропатия, дистальная полинейропатия и ангиопатия нижних конечностей). Компенсация СД (HbA1c – менее 6,1) во время беременности отмечалась лишь у 7 (18%) пациенток группы 1 и у 3 (9%) пациенток группы 2, статистически значимых различий выявлено не было.

Осложненное течение беременности наблюдалось почти у всех пациенток анализируемых групп: в группе 1 – у 39 (98%) пациенток, в группе 2 – у всех (100%) пациенток, в группе 3 – у 29 (91%) пациенток. На первом месте отмечались инфекционные осложнения во время беременности во всех исследуемых группах (более 70%), несколько чаще у беременных с СД (группа 1, 33 (83%) случая). Второе место по осложнениям во время беременности во всех группах занимала анемия (около половины всех пациенток групп 1, 2 и группы сравнения). Гипертензивные расстройства во время беременности (преэклампсия, гестационная АГ) статистически значимо чаще регистрировались у пациенток с избытком массы тела или ожирением (8 (23%) случаев в группе 2, в группе 3 данное осложнение не регистрировалось, $p_{2-3} < 0,01$).

Средний срок родоразрешения был статистически значимо меньше на 9–11 дней у пациенток с СД (группы 1 и 2) по сравнению с группой 3: 266 (264–270) дней в группе 1 и 264 (260–267) дней в группе 2, $p < 0,001$.

При анализе антропометрических показателей новорожденных выявлено следующее: масса тела новорожденных от матерей с СД была несколько больше, $p_{1-3} < 0,01$, по длине новорожденных статистически значимых различий выявлено не было. Асфиксия при рождении несколько чаще регистрировалась у новорожденных от матерей с СД, но статистически значимых различий по сравнению с группой 3 выявлено не было. Однако новорожденные в группах 1 и 2 статистически значимо чаще переводились на искусственную вентиляцию легких (далее – ИВЛ) и в отделение интенсивной терапии и реанимации (далее – ОИТР), $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$.

Для разработки профилактических мероприятий были выделены следующие перинатальные осложнения у беременных с сахарным диабетом 1 типа и избыточной массой тела / ожирением:

– гипертензивные расстройства во время беременности – OR 9,19 (95% ДИ 1,08–78,2),

– синдром новорожденного от матери, страдающей сахарным диабетом, нуждающегося в оказании медицинской помощи в условиях ОИТР, – OR 23,3 (95% ДИ 2,84–190,03).

Для выявления факторов, влияющих на развитие гипертензивных расстройств во время беременности у беременных женщин с СД 1 типа, все пациентки групп 1 и 2 были разделены на 2 подгруппы по наличию у них данного осложнения беременности.

Были выделены наиболее значимые факторы, влияющие на развитие гипертензивных расстройств во время беременности, для каждого фактора был рассчитан диагностический коэффициент (далее – ДК), данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика беременных женщин с СД 1 типа с гипертензивными расстройствами во время беременности и без данного осложнения, n (%)

Показатель	Беременные женщины с СД 1 типа		ДК
	с гипертензивными расстройствами во время беременности (n=12)	без гипертензивных расстройств во время беременности (n=63)	
Возраст до 25 лет	6 (50%)	16 (25%)	+ 5
ИМТ до беременности 25,0 и более	8 (67%)	27 (43%)	+ 4
Гестационная прибавка массы тела более рекомендуемых норм, относительно ИМТ до беременности ¹	8 (67%)	28 (44%)	+ 5
Первобеременная	4 (33%)	9 (14%)	+ 4
Диабетическая нефропатия	3 (25%)	12 (19%)	+ 2
Непрерывная подкожная (помповая) инфузия инсулина	5 (42%)	20 (32%)	- 4
Аутоиммунный тиреоидит	1 (8%)	12 (19%)	+ 2
Дефицит витамина Д менее 25 нмоль/л (или менее 10 нг/мл)	6 (50%)	19 (30%)	+ 3
Холестерин 9,3 ммоль/л и более ²	6 (50%)	15/58	+ 5
Триглицериды 3,9 ммоль/л и более ³	8 (67%)	27/58	+ 4

Примечание:

¹ – при прегравидарном ИМТ менее 18,5 (дефицит массы тела) рекомендуемая прибавка массы тела за беременность 12,5–18,0 кг; при прегравидарном ИМТ 18,5–24,9 (нормальная масса тела) – 11,5–16,0 кг; при прегравидарном ИМТ 25,0–29,9 (избыточная масса тела) – 7,0–11,5 кг; при прегравидарном ИМТ 30,0 и более (ожирение) – 5,0–9,0 кг;

² – пороговое значение рассчитано с помощью ROC-анализа (AUC 0,57 (0,50–0,76), чувствительность 50,0%, специфичность 74,6%);

³ – пороговое значение рассчитано с помощью ROC-анализа (AUC 0,64 (0,50–0,83), чувствительность 66,7%, специфичность 67,8%).

С помощью ROC-анализа был рассчитан суммарный ДК, который составил 14 баллов и более (AUC 0,81 (0,66–0,96), $p=0,005$), чувствительность метода составила 75,0%, специфичность 82,5%. Точность диагностического теста составила 81,3%, прогностическая ценность положительного результата 45,0%. прогностическая ценность отрицательного результата 94,5%. Клиническая значимость теста оценена как полезная: отношение правдоподобия $LR+=4,30$ и $LR-=0,30$.

Для выявления факторов, влияющих на развитие синдрома новорожденного от матери с СД, нуждающегося в оказании медицинской помощи в условиях ОИТР, все пациентки групп 1 и 2 были разделены на 2 подгруппы по наличию у новорожденных данного осложнения беременности. Были выделены наиболее значимые факторы влияющие на развитие синдрома новорожденного от матери с СД, для каждого фактора был рассчитан ДК, данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика беременных женщин с СД 1 типа с развитием синдрома новорожденного от матери с СД и без данного осложнения, n (%)

Показатель	Беременные женщины с СД 1 типа		ДК
	развитие синдрома новорожденного от матери с СД (n=30)	отсутствии синдрома новорожденного от матери с СД (n=45)	
Возраст до 28 лет ¹	19 (63%)	20 (44%)	+ 7
ИМТ до беременности 25,0 и более	15 (50%)	20 (44%)	+ 1
Гестационная прибавка массы тела более рекомендуемых норм, относительно ИМТ до беременности	12 (40%)	11 (24%)	+ 3
Первобеременная	19 (63%)	17 (38%)	+ 5
Класс С-F/R (по классификации СД при беременности по P.White)	23 (77%)	29 (64%)	+ 3
Непрерывная подкожная (помповая) инфузия инсулина	3 (10%)	10 (22%)	- 4
Гипертензивные расстройства во время беременности	9 (30%)	3 (6,7%)	+ 8
Срок родоразрешения 38 недель и более	11 (37%)	27 (60%)	- 4
Женский пол плода	16 (53%)	17 (38%)	+ 3
Дефицит витамина Д менее 25 нмоль/л (или менее 10 нг/мл)	12 (40%)	13 (29%)	+ 2
Холестерин 7,6 ммоль/л и более ²	23 (77%)	24 (53%)	+ 5
Триглицериды 4,6 ммоль/л и более ³	14 (47%)	6 (13%)	+ 8

Примечание:

¹ – пороговое значение рассчитано с помощью ROC-анализа (AUC 0,74 (0,63–0,86), чувствительность 63,3%, специфичность 72,7%);

² – пороговое значение рассчитано с помощью ROC-анализа (AUC 0,63 (0,50–0,77), чувствительность 82,1%, специфичность 44,2%);

³ – пороговое значение рассчитано с помощью ROC-анализа (AUC 0,63 (0,50–0,76), чувствительность 48,3%, специфичность 86,4%).

С помощью ROC-анализа был рассчитан суммарный диагностический коэффициент, который составил 17 баллов и более (AUC 0,85 (0,76–0,95), $p < 0,001$), чувствительность метода составила 73,3%, специфичность 84,4%. Точность диагностического теста составила 80,0%, прогностическая ценность положительного результата 75,9%, прогностическая ценность отрицательного результата 82,6%. Клиническая значимость теста оценена как полезная: отношение правдоподобия $LR+ = 4,71$ и $LR- = 0,32$.

Заключение. По результатам проведенного проспективного исследования был разработан метод медицинской профилактики перинатальных осложнений и нарушений обмена веществ у беременных с сахарным диабетом 1 типа и избыточной массой тела и ожирением (инструкция по применению регистрационный №030-0521, утверждена 21.05.2021), основанный на прогнозировании гипертензивных расстройств во время беременности и синдрома новорожденного от матери с СД, требующего

оказания медицинской помощи в условиях ОИТР Чувствительность и специфичность метода прогнозирования гипертензивных расстройств во время беременности составила 75,0% и 82,5% соответственно, клиническая значимость теста оценена как полезная (отношение правдоподобия $LR+=4,30$ и $LR-=0,30$). Чувствительность и специфичность метода прогнозирования синдрома новорожденного от матери с СД, требующего оказания медицинской помощи в условиях ОИТР, составила 73,3% и 84,4% соответственно, клиническая значимость теста оценена как полезная (отношение правдоподобия $LR+=4,71$ и $LR-=0,32$).

Литература

1. Глобальный доклад по диабету: резюме [Электронный ресурс] / World Health Organization (WHO) – 2016. – 8 с. – Режим доступа: <http://www.who.int/diabetes/global-report>. – Дата доступа: 31.08.2018.
2. Azar, M. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes / M. Azar, T.J. Lyons // *Minerva Endocrinol* – 2013. – № 38. – P. 339–349.
3. Алиметова, З. Р. Сроки родоразрешения у беременных с сахарным диабетом 1 типа / З. Р. Алиметова, Ф. В. Валеева, И. Р. Галимова // *Практическая медицина*. – 2011. – Vol. 55, № 7. – С. 46–48.
4. Исмаилов, С. И. Сахарный диабет и беременность. Проблемы и решения: Обзор / С. И. Исмаилов, М. Т. Рахимджанова, С. Х. Ходжаева // *Журнал теоретической и клинической медицины*. – 2016. – № 4. – С. 64–70.
5. Забаровская, З. В. Особенности родов и перинатальные исходы у женщин с гестационным и прегестационным сахарным диабетом / З. В. Забаровская, Е. А. Холодова, С. А. Павлюкова // *Медицинская панорама*. – 2011. – № 3. – С. 11–15.
6. *Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines* / European Association of Perinatal Medicine; ed. by M. Hod, M. Capparato. – Prague, 2006. – 51 p.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М.: Издательство Медиа Сфера, 2002. – 309 с.

PREDICTION OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Vasiliev S.¹, Kurlovich I.¹, Vashchilina T.¹, Prilutskaya V.², Semenchuk V.¹,
Victor S.¹, Skriplenok T.¹

¹ *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*
² *Belarusian State Medical University,*
Minsk, Belarus

The article presents the results of a prospective study, according to the results of which a method of medical prevention of obstetric and perinatal complications in pregnant women with type 1 diabetes mellitus and overweight and obesity was developed. The method is based on predicting hypertensive disorders during pregnancy and newborn syndrome from a mother with diabetes mellitus.

Keywords: pregnancy, diabetes mellitus type 1, obesity, newborns.

Поступила 13.09.2021

ОСОБЕННОСТИ МИКРОНУТРИЕНТНОГО СТАТУСА И МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА И ИХ КОРРЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ГОРОДА ГРОДНО

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Жегздрин О.А.¹, Кузьмич И.И.²,
Колесникова Т.А.², Кудерко А.П.³

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

¹ *ГУЗ «Городская поликлиника №6 г. Гродно» женская консультация №5,*

² *УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,*

³ *ГУЗ «Городская поликлиника №7 г. Гродно» женская консультация №7,
г. Гродно, Беларусь*

Резюме. В ходе проведенного исследования выявлена стойкая положительная динамика уровня фолиевой кислоты, общего витамина D, сывороточного железа, ферритина, а также спустя три месяца результаты «Фемофлор-скрин» показали значительно лучшие результатов коррекции дисбиоза влагалища у женщин основной группы ($p < 0,05$). Статистически значимых отличий уровня кальция ионизированного и остеокальцина не выявлено, отмечено, что в основной группе не было жалоб на дискомфорт в крупных суставах, костях, улучшение качества ногтей, отсутствие судорог в икроножных мышцах, отсутствие «шатания» зубов, в отличие от пациентов группы контроля. Представленные результаты подтверждают положительный эффект приема специализированного молочного продукта в схемах коррекции.

Ключевые слова: беременность, микронутриентный статус, микробиоценоз влагалища, сухой молочный продукт «Беллакт Мама+».

Введение. Сбалансированное питание играет важную роль в поддержании здоровья на протяжении всего жизненного цикла и влияет на функционирование всех систем организма женщины [1, 5]. Повышенные потребности в питании и энергии во время беременности обусловлены возникающими физиологическими изменениями в организме матери и потребностями формирующегося и растущего плода. Нормальное протекание беременности и адекватное формирование плода невозможны в условиях недостатка питательных веществ, витаминов и микроэлементов [6, 8, 9]. Нутритивный дефицит в организме беременной приводит к осложнениям гестационного процесса и ухудшению здоровья новорожденных, а также объясняет развитие широкого спектра хронических заболеваний у потомства [4, 5, 8].

Первые 1000 дней после зачатия считаются самым чувствительным периодом, который может определить здоровье человека, как в детстве, так и во взрослой жизни. Долгосрочные эффекты внутриутробного развития часто включают изменения в биологии развития, которые частично связаны с эпигенетическими модификациями, влияющими на функции тканей и органов посредством модифицированной регуляции экспрессии генов [3, 6, 10]. Этапы прямой передачи ресурсов между матерью и потомством через плаценту или грудное молоко наиболее чувствительны для эпигенетических воздействий [2, 8]. В свете этих теорий особый интерес общественного здравоохранения направлен на питание беременных и кормящих женщин. Разрабатываются национальные и международные руководящие принципы и директивные указания по их питанию, которые будут оказывать воздействие на здоровье всего населения.

Вышеизложенные обстоятельства определили актуальность и приоритетность данного исследования.

Цель работы: провести анализ особенностей микронутриентного статуса и микробиоценоза влагалища у беременных женщин города Гродно и разработать способ

коррекции выявленных нарушений на основе использования сухого молочного продукта «Беллакт Мама+».

Материалы и методы. На базе профессорского консультативного центра УО «Гродненский государственный медицинский университет» проведено исследование с 01.09.2020 г. по 31.05.2021 г. От пациентов получено согласие на включение их в исследование, подписано информированное согласие.

Нами проведено обследование 60 беременных женщин, 30 из которых на протяжении 3 месяцев принимали сухой молочный продукт «Беллакт МАМА+», а вторая половина наблюдалась только согласно клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» утвержденного Постановлением Министерства здравоохранения от 19.02.2018 №17.

Для решения поставленной цели были использованы следующие методы: анамнестический – оценка анамнеза жизни и заболевания; общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза) методы исследования. Выполнен забор крови из локтевой вены утром натощак с определением уровней ферритина, кальция i , железа, витамина Д общий, фолиевой кислоты, остеокальцина. Проведена оценка биоценоза урогенитального тракта: «Фемофлор скрин» у пациентов основной и контрольной групп.

Статистический метод – обработка данных выполнена с использованием стандартного пакета прикладных статистических программ «STATISTICA 10.0.» непараметрическими методами, данные представлены в виде медианы (Me) 25 и 75 перцентиль. Значение $p < 0,05$ – достоверное изменение.

Критерии включения испытуемых в исследование:

- срок беременности 12–14 недель;
- отсутствие тяжелой соматической и гинекологической патологии;
- отсутствие аллергических проявлений, в то числе и на компоненты сухого молочного продукта «Беллакт Мама+»;
- исключение по данным УЗИ в I триместре врожденных пороков развития плода;
- отсутствие на указание приема лекарственных средств (гормональные лекарственные средства, БАД), за исключением лекарственных средств, назначаемых согласно клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» утвержденного Постановлением Министерства здравоохранения от 19.02.2018 №17;
- согласие на участие в НИР (подпись информированного согласия).

Критерии не включения:

- аллергические проявления;
- осложненное течение беременности;
- тяжелые сопутствующие соматические заболевания;
- женщины, в анамнезе у которых имеются указания на мертворождение, преждевременные роды, преэклампсию.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе проведенного исследования нами установлено, что средний возраст женщин в контрольной группы $29,2 \pm 3,5$ года, в основной группе $30,4 \pm 2,9$ года.

Известно, что витамины и минералы необходимы как для здорового развития эмбриона, так и для поддержания нормального функционирования всех систем организма будущей матери.

По данным литературы, фолиевая кислота – важнейший микронутриент в организме человека. По данным когортных исследований, дефицит фолиевой кислоты выявляется у 40–60% жителей. Дефицит фолатов приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот и белковых структур и, как следствие, существенно повышает риск возникновения группы врожденных пороков нервной трубки, включающей

анэнцефалию, цефалоцеле и *spina bifida*. Прием 400 мкг фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и в течение всего процесса гестации регламентирован ВОЗ для профилактики дефектов развития нервной трубки и фолиеводефицитной анемии [3, 4]. Даже при незначительном дефиците фолатов развивается гипергомоцистеинемия, для которой характерны сосудистые и тромботические осложнения, эндотелиопатия. На этом фоне формируется плацентарная недостаточность, приводящая к репродуктивным потерям, преждевременным родам и гипотрофии плода. При этом, помимо сниженного потребления, фолатная недостаточность может быть обусловлена генетическими причинами [8]. Ген *MTHFR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. МТГФР катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования из гомоцистеина метионина и далее –S-аденозилметионина, за счет которого осуществляется метилирование ДНК. Но так как распространенность гомозиготной формы, ассоциированной с наибольшим риском тромбообразования и гипергомоцистеинемии, в европейских популяциях составляет 5–8%, фолиевая кислота в суточной дозе 400 мкг у большинства женщин адекватно восполняет имеющийся дефицит и корригирует гипергомоцистеинемию [3].

Уровень фолиевой кислоты у обследованных женщин основной группы, которым в последующем назначен был сухой молочный продукт «Беллакт Мама+» составил $14,35 \pm 6,78$ нг/мл, а у женщин группы контроля $18,89 \pm 5,62$ нг/мл ($p < 0,05$). Спустя три месяца эти пациенты вновь обследованы и получены следующие результаты: основная группа – $24,31 \pm 3,68$ нг/мл; контрольная группа – $19,32 \pm 3,18$ нг/мл ($p < 0,05$). Выявлена стойкая положительная динамика.

Витамин D регулирует кальциевый и фосфорный обмен и принимает участие в процессах остеогенеза, профилаксируя развитие рахита у плода и новорожденного. В организме витамин D играет роль иммуномодулятора, формируя иммунологическую толерантность при оплодотворении, регулирует ключевые целевые гены, связанные с правильной имплантацией. Также витамин D поддерживает гестацию посредством влияния на метаболизм кальция в миометрии [4, 8].

Низкое содержание в крови витамина D распространено среди женщин репродуктивного возраста и беременных в связи с вегетарианством, сокращением времени пребывания на солнце и алиментарным дефицитом, при этом выраженная связь между низким содержанием холекальциферола в организме беременных и увеличением количества осложнений во время беременности доказана большим количеством исследований. Дефицит витамина D во время беременности связывают с развитием преэклампсии, гестационного диабета и задержки роста плода [1, 4].

Так, у обследованных нами женщин концентрация общего витамина D в контрольной группе варьировала в пределах $32,28 \pm 6,52$ нг/мл, а в основной группе этот показатель достоверно был ниже и составил $19,76 \pm 3,72$ нг/мл ($p < 0,05$). Через 3 месяца: в основной группе $33,12 \pm 4,73$ нг/мл, а в контрольной остался практически на том же уровне и составил $32,12 \pm 4,52$ нг/мл ($p < 0,05$).

Гестационный дефицит потребления кальция в настоящее время рассматривается не только с позиций угрозы нарушений минерального обмена, костного метаболизма, формирования остеопенического синдрома у матери и плода, но и как один из ведущих факторов риска развития артериальной гипертензии и преэклампсии у беременных. Механизмы развития артериальной гипертензии при недостаточном потреблении кальция заключаются в стимуляции секреции паратгормона или ренина. В результате увеличивается количество внутриклеточного кальция в гладкомышечной оболочке сосудов и возникает вазоконстрикция [5, 7]. Адекватное обеспечение кальцием обуславливает снижение секреции паратгормона и уровня внутриклеточного кальция, уменьшая сократимость гладких мышц сосудов, матки, способствует нормализации

артериального давления, снижает риск развития преэклампсии и угрозы прерывания беременности [5].

Что касается уровня кальция ионизированного, то его уровень в основной группе был выше, чем в контрольной группе и выходил за значения референтных значений и составил $1,37 \pm 0,25$ ммоль/л, а в контрольной группе – $1,24 \pm 0,11$ ммоль/л. Содержание остеокальцина не имело статистически значимых различий у обследуемых женщин основной и контрольной групп и составило $15,78 \pm 2,32$ нг/мл и $17,25 \pm 3,12$ нг/мл, соответственно. Через три месяца результаты были следующими: уровни кальция ионизированного в основной группе и группе контроль статистически не различались и составили соответственно $1,29 \pm 0,68$ ммоль/л $1,28 \pm 0,32$ ммоль/л. Содержание остеокальцина также не имело статистически значимых различий у обследуемых женщин основной и контрольной групп и составило $26,31 \pm 3,12$ нг/мл и $25,18 \pm 2,86$ нг/мл, соответственно. Следует отметить, что беременные основной группы не предъявляли жалобы на дискомфорт в крупных суставах, костях, улучшение качества ногтей, отсутствие судорог в икроножных мышцах и отсутствие «шатания» зубов, в отличие от пациентов группы контроля.

Основной функцией ионов *железа* в составе молекул гемоглобина, миоглобина, системы цитохрома и некоторых окислительных ферментов является транспорт кислорода и участие в процессах тканевого дыхания. Системы гемопротеида цитохрома P450, в состав которых входит железо, необходимы для функционирования иммунной системы и синтеза стероидных гормонов [3, 9]. Достаточного количества железа с пищей не получают 20–40% населения мира. Вне беременности у женщины недостаточное поступление, нарушение всасывания или усиленное выделение железа из организма формирует железодефицитные состояния. Повышенные потребности в железе во время беременности приводят к тому, что к финалу беременности почти у всех женщин имеется латентный или явный дефицит железа. Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия приводят к многочисленным осложнениям беременности и к патологии у новорожденного [2]. У беременных с дефицитом железа имеется высокий риск невынашивания, возможны преждевременная отслойка плаценты и задержка внутриутробного развития плода. Новорожденные, выношенные в условиях дефицита железа, имеют склонность к развитию анемии, задержке роста и психомоторного развития, а также к повышенной восприимчивости к инфекциям [1, 9].

У обследованных нами женщин в основной группе установлен низкий, по сравнению с группой контроля уровень сывороточного железа ($14,44 \pm 3,75$ мкмоль/л и $28,49 \pm 7,32$ мкмоль/л, соответственно в основной и контрольной группах) и ферритина ($19,32 \pm 6,81$ нг/мл и $27,31 \pm 7,25$ нг/мл, соответственно в основной и контрольной группах). Результаты повторного обследования показали активную положительную динамику оцениваемых показателей, так уровень сывороточного железа ($24,52 \pm 4,38$ мкмоль/л и $29,51 \pm 6,57$ мкмоль/л, соответственно в основной и контрольной группах) и ферритина ($28,61 \pm 5,73$ нг/мл и $27,12 \pm 6,25$ нг/мл, соответственно в основной и контрольной группах).

У 48,97% (основная группа) и 50% (контрольная группа) находившихся под нашим наблюдением беременных женщин подтвержден бактериальный вагиноз. Следует отметить, что у здоровых женщин нормальная микрофлора влагалища представлена *Lactobacillus spp.* (100%). На первом этапе обследования результаты анализа микрофлоры влагалища у обследованных пациентов контрольной группы включала: *Lactobacillus spp.* (100%), *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyrromonas spp.* (83,3%), *Candida spp.* (16,7%), *Ureaplasma spp.* (26,7%), *Mycoplasma hominis* (8,3%), *Chlamydia trachomatis* (4,16%). Ряд женщин основной группы имели следующую картину биотопа влагалища: *Lactobacillus spp.* (100%), *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyrromonas spp.* (77,7%), *Candida spp.* (22,2%), *Ureaplasma spp.* (50%), CMV (5,5%), *Mycoplasma genitalium* (5,5%). Пациентам контрольной группы проведено лечение

дисбиоза влагалища согласно клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» утвержденного Постановлением Министерства здравоохранения от 19.02.2018 №17. В основной группе беременные получали, помимо терапии прописанной в клиническом протоколе «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» утвержденного Постановлением Министерства здравоохранения от 19.02.2018 №17, сухой молочный продукт «Беллакт Мама+».

Результаты «Фемофлор-скрин» спустя три месяца показали следующие результаты: значительное улучшение микрофлоры влагалища (нормоценоз) у 80% беременных основной группы и у 66,7% женщин группы контроля ($p<0,05$). Микрофлора основной группы представлена: *Lactobacillus* spp. (100%), *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* (13,3%), *Candida* spp. (6,7%), *Ureaplasma* spp. (3,3%), CMV (3,3%). У пациентов группы контроля имел место незначительный дисбиоз, требующий последующего наблюдения и проведения коррекционных мероприятий. Результаты «Фемофлор-скрин»: *Lactobacillus* spp. (100%), *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas* spp. (36,7%), *Candida* spp. (16,7%), *Ureaplasma* spp. (10%), *Mycoplasma hominis* (6,7%).

В ходе проведенного исследования проанализировано течение беременности, родов и послеродового периода у обследованных женщин. Что касается особенностей течения гестационного процесса, то его течение осложнилось в основной и контрольной группах: плацентарными нарушениями – 13,3% и 56,7%, умеренной преэклампсией – 10% и 33,3%, многоводием – 3,3% и 0%, маловодие – 10% и 0%, соответственно у обследованных пациенток изучаемых групп ($p<0,05$).

Анализ начала родов в основной группе сопровождался преждевременным разрывом плодных оболочек у 30% женщин, в контрольной группе у 33,3% пациентов. В основной группе срочные роды произошли в 96,7% случаях, преждевременные роды – у 3,3% женщин. В контрольной группе преждевременные роды – у 10%, срочные роды у 90%.

Роды через естественные родовые пути имели место у 83,3% беременных в основной группе и у 80% женщин контрольной группы. Путем операции кесарева сечения родоразрешено 20% рожениц контрольной группы и 16,7% женщин II группы. Во время оперативного родоразрешения в обеих группах объем общей кровопотери в среднем составила $752,3\pm 120,1$ мл.

Среди осложнений родового акта установлена слабость родовой деятельности в контрольной группе у 26,7% женщин, стремительные роды установлены у 10% пациентов. В то же время в основной группе процент осложнений был ниже и составил 3,3% и 6,7% – слабость родových сил и стремительные роды соответственно.

Средний вес новорожденных в основной группе составил 3323 ± 365 г. Средняя длина тела ребенка – $51,7\pm 2,4$ см. Оценку 8/9 баллов по шкале Апгар получили 96,7% новорожденных этой группы. Задержка внутриутробного развития выставлена в 6,7% случаях. Что касается контрольной группы, то средний вес новорожденных варьировал в пределах 3150 ± 425 г, рост – $49,7\pm 2,6$ см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов отмечена в 90%, с задержкой внутриутробного развития родилось 10% детей этой группы.

Заключение. На основании проанализированных данных нами установлено, что у женщин, получающих сухой молочный продукт «Беллакт Мама+» наблюдается низкий процент оперативного родоразрешения, а роды через естественные родовые пути реже осложняются аномалиями родовой деятельности, требующими принятия дополнительных лечебных мер и решения смены тактики ведения таких женщин с обязательным выполнением принципа дифференцированного подхода к лечению.

В ходе проведенного исследования выявлена стойкая положительная динамика уровня фолиевой кислоты, общего витамина D, сывороточного железа, ферритина, а также спустя три месяца результаты «Фемофлор-скрин» показали значительно лучшие результатов коррекции дисбиоза влагалища у женщин основной группы ($p<0,05$). Статистически значимых отличий уровня кальция ионизированного и остеокальцина не

выявлено, отмечено, что в основной группе не было жалоб на дискомфорт в крупных суставах, костях, улучшение качества ногтей, отсутствие судорог в икроножных мышцах, отсутствие «шатания» зубов, в отличие от пациентов группы контроля.

Представленные выше результаты подтверждают положительный эффект приема сухого молочного продукта «Беллакт Мама+» в коррекции микронутриентной недостаточности и нарушений микробиоценоза влагалища.

Литература

1. Wu, G. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development / G. Wu [et al.] // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2012. – №26, Suppl. 1. – P. 4–26.
2. Доброхотова, Ю. Э. Питание во время беременности / Ю. Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова // РМЖ. Мать и дитя. – 2017. – Т. 15, №25. – С.1102–1106.
3. Choi, S.H. Poor nutrition and alcohol consumption are related to high serum homocysteine level at post-stroke / S. H. Choi [et al.] // Nutrition Research and Practice. – 2015. – Vol. 5, №9. – p. 503–510.
4. Haider, B. A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy / B. A. Haider, Z. A. Bhutta // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – №11. – P. 490.
5. Лукоянова, О. Л. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации / О.Л.Лукоянова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – №6. – С. 625–630.
6. Copp, A. J. Neural tube defects: Recent advances, unsolved questions, and controversies / A. J. Copp, P. Stanier, N. D. E. Greene // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 8, №12. – P. 799–810.
7. Taylor, E. N. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources and risk of symptomatic kidney stones / E. N. Taylor, G. C. Curhan // J Urol. – 2013. – Vol.190. – P. 1255–1259.
8. Гмошинская, М. В. Питание беременных и кормящих женщин: использование специализированных продуктов / М. В. Гмошинская, Л. С. Коновалова, Е.Ю.Демкина // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – №5. – С.81–87.
9. Ortiz, R. Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study / R. Ortiz [et al.]// J Matern Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24, №11. – P. 1347–1352.
10. Wickens, K. L. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: A randomised controlled trial / K. L. Wickens [et al.] // Br J Nutr. – 2017. – Vol. 6, №117 – P. 804–813.

FEATURES OF MICRONUTRIENT STATUS AND VAGINAL MICROBIOCENOSIS AND THEIR CORRECTION FOR PREGNANT WOMEN OF THE CITY OF GRODNO

Kukharchyk Yu.V., Gutikova L.V., Zhegzdrin O.A.¹, Kuzmich I.I.²,
Kolesnikova T.A.², Kuderko A.P.³

Grodno State Medical University,

¹ *City polyclinic №6 of Grodno, women's consultation №5,*

² *Grodno Regional Clinical Perinatal Center,*

³ *City polyclinic №7 of Grodno, women's consultation №7,
Grodno, Belarus*

In the course of the study, a stable positive dynamics of the level of folic acid, total vitamin D, serum iron, ferritin was revealed, as well as three months later the results of «Femoflor-screen» showed significantly better results of correction of vaginal dysbiosis in women of the main group ($p < 0,05$). There were no statistically significant differences in the level of ionized calcium and osteocalcin, it was noted that in the main group there were no complaints of discomfort in large joints, bones, improvement in the quality of nails, no cramps in the calf muscles, no loose teeth, in contrast to patients in the control group. The presented results confirm the positive effect of taking a specialized dairy product in correction schemes.

Key words: pregnancy, micronutrient status, vaginal microbiocenosis, dry milk product «Bellakt Мама+».

Поступила 13.09.2021

ПОСЛЕРОДОВЫЕ ГЕМАТОМЫ (СОВРЕМЕННОЕ ДОПОЛНЕНИЕ К «КЛАССИКЕ»)

Малевич Ю.К.

г. Минск, Беларусь

Резюме. Предложена классификация послеродовых гематом, основанная на взаимосвязи и взаимной первостепенной значимости локализации и величины гематом. Целесообразно считать размер гематомы «большим»: при локализации гематомы в области вульвы – 3–5 см., в области влагалища – 5–7 см, в клетчаточных пространствах таза 7–9 см и более. Разработан дифференцированный хирургический подход при гематомах на основе вышеуказанных классификационных признаках гематом.

Ключевые слова: гематома, классификация, дифференцированная хирургическая тактика.

Введение. Кажущаяся очевидной тактика и простота в лечении гематом, в современном акушерстве нередко оборачиваются значительными техническими трудностями и массивными акушерскими кровотечениями. Такие кровотечения, с развитием ДВС, в основе которых находятся гематомы, могут произойти и происходят в любом родовспомогательном учреждении, даже перинатальных центрах, оснащенных современным оборудованием и высококвалифицированным персоналом. Причины возникновения гематом, а также факторы массивной кровопотери, представлены в нашей предыдущей статье, посвященной травмам влагалища, в частности «синдрому потенцирования множества отдельно взятых несущественных причин», эффекту «казино» и др. При значительном кровотечении гематома может распространиться в паравагинальную, околоматочную клетчатку, забрюшинное пространство малого таза и далее до околопочечной области.

Цель и задачи. Разработать классификацию и дифференцированную хирургическую тактику при послеродовых гематомах.

Материал и методы. 40 летний опыт остановки кровотечений в связи с акушерскими травмами в разных роддомах республики без летальных исходов, анализ неблагоприятных исходов по материалам судмедэкспертизы, итоги клинико-анатомических конференций, форумов различных масштабов и уровня.

Результаты и обсуждение. Послеродовые гематомы становятся проблемой повсеместного и все возрастающего значения, как с теоретической, так и практической точек зрения.

Это обусловлено:

1. Графариетным изложением материала последние 30–50 лет в основополагающих учебниках и руководствах по акушерству, невзирая на большой полиморфизм и многообразием как локализаций, так и размеров гематом.

2. Гипертрофией оперативного лечения гематом по сравнению с консервативным, не взирая на рекомендации классического акушерства (при этом очевидно игнорирование важнейшего акушерского принципа основанного на «выжидании, активном наблюдении») из-за:

а) разноречивых сведениях о «большой» величине гематомы и как следствие расширение показаний для оперативного лечения (Бодяжина В.И. [1], Айламазян Э.К. [2], Герасимович Г.И. [3], российское национальное руководство по акушерству [4] и др. используют субъективные термины «большая гематома», «малая», Радзинский В.Е. [5] большой считает гематому более 2 см, Савельева Г.М. [6] – 3 см, Кулаков В.И. [7] – 5 см.);

б) определение показаний для хирургического лечения на основании субъективных жалоб (на чувстве распираания, тяжести, давления и др.).

3. Отсутствием дифференцированной тактики и стратегии лечения из-за отсутствия взаимосвязанной классификации величины и локализации гематом (например: имеется две гематомы по 2 см: одна в области вульвы, другая в области параметрия. По утверждению Раздинского В.Е. – это гематомы больших размеров. Раз так, то показано оперативное лечение. Но совершенно очевидно, что оперативное лечение такой гематомы в области параметрия – грубейшая ошибка).

Существующие классификации гематом, используемые в различных отраслях клинической медицины (например; по степени тяжести: легкие, тяжелые; по величине и локализации- на глазном дне, в полости черепа, на лице, на конечностях и подобные) не могут быть полностью перенесены в акушерство. В связи с этим, мы разработали и предлагаем на практике использовать следующую классификации послеродовых гематом [8]:

По механизму образования:

1. Спонтанные.
2. Ятрогенные.

По способу родоразрешения:

1. После спонтанных родов.
2. После влагалищных родоразрешающих операций.
3. Во время КС.

Особую клиническую значимость приобретают следующие классификационные признаки, и в частности по локализации и величине. При этом взаимосвязь и взаимная первостепенная значимость этих категорий гематом являются краеугольным камнем в выборе не только правильной тактики лечения, но и в целом определяют квалификацию врача.

По локализации:

1. а) ниже тазовой фасции (субфасциальные);
б) выше тазовой фасции (супрафасциальные).
2. а) вульвы (половых губ, промежности);
б) влагалища (конкретно место и треть);
в) клетчатки (параректальной, паравезикальной параметральной), в том числе забрюшинной (пресакральной, боковых стенок таза).

По величине:

1. а) малые;
б) большие.

целесообразно считать размер гематомы «большим»: при локализации гематомы в области вульвы – 3–5 см., в области влагалища – 5–7 см, в клетчаточных пространствах таза 7–9 см и более.

2. а) нарастающие;
б) не нарастающие.

В дополнение к сведениям по клинике и диагностике гематом, изложенным в учебниках, обращаем внимание на следующие факты:

1. Клиника в большей степени зависит от расположения и в меньшей – от величины: чем ниже расположена гематома тем более выражены местные симптомы (боль, распирание и др.), которые преобладают над общими (анемическими).

2. Не ярко выраженные, субъективные жалобы на чувство давления на прямую кишку, незначительную боль, чувство распирание и тяжесть в области промежности сами по себе не являются абсолютными показаниями для хирургического лечения гематомы.

3. При супрафасциальных и гематомах верхней трети влагалища необходимо произвести ручное обследование полости матки для исключения повреждения (разрыва) нижнего сегмента.

Клиника гематом и принципиальная тактика лечения находятся в прямой причинно-следственной связи с их размером и локализацией.

Небольшие гематомы любой локализации, представленные в таблице 1, не требуют лечения, они постепенно рассасываются и полностью исчезают. При отсутствии признаков увеличения гематомы, небольших ее размерах, следует ограничиться выжидательной тактикой и консервативным лечением, проводить контроль УЗИ.

Общие принципы консервативной терапии: компрессия, холод, гемостатики.

Таблица 1 – консервативная тактика при гематомах малых размеров*

Локализация гематомы	Мероприятия
Вульвы	Холод на гематому, давящая повязка
субфасциальные	Тугая тампонада влагалища, гемостатики
супрафасциальные	Только гемостатики

* целесообразно считать размер гематомы «малым»: при локализации гематомы в области вульвы – менее 3 см., в области влагалища – менее 5 см, в клетчаточных пространствах таза – менее 7 см.

Для профилактики инфицирования во всех случаях в течение 3–5 дней назначают антибиотики широкого спектра действия.

При субфасциальных гематомах больших размеров, которые показаны в таблице 2, или при ее нарастании показано оперативное лечение: вскрытие, опорожнение и удаления сгустков крови, кроме того стараются выявить кровоточащий сосуд и наложить на него шов, но чаще обкалывают кровоточащее место, накладывают стягивающие швы «ад массе», по типу матрачных, затем – отдельные погружные, обязательно дренирование .

При супрафасциальных гематомах больших размеров, представленных в таблице 2, тактика сугубо индивидуальная, персонифицированная, включающая лапаротомию, вскрытие и опорожнение гематомы, гемостаз в соответствии с особенностями топографии вплоть до перевязки внутренней подвздошной артерии, дренирование брюшной полости.

Таблица 2 – Хирургическая тактика при гематомах больших размеров*

Локализация гематомы	Хирургический доступ	Основные хирургические технические приемы
Вульвы	Разрез в вертикальном направлении параллельно половым губам преимущественно в области преддверья влагалища где кожа тонкая напоминает слизистую	Вскрытие опорожнение и удаления сгустков крови или лигирование кровоточащего сосуда. В случае невозможности обнаружить кровоточащий сосуд, накладывают стягивающие швы наложенные «ад массе» по типу матрачных, далее отдельные погружные, дренирование
Влагалища	По наиболее выступающему полюсу	Тактика сугубо индивидуальная, персонифицированная, включающая лапаротомию, вскрытие и опорожнение гематомы, гемостаз в соответствии с особенностями топографии, пошаговую деваскуляризацию или эмболизацию регионарных сосудов вплоть до перевязки внутренней подвздошной артерии, дренирование брюшной полости.
Клетчатки паравагинальной	Со стороны влагалища	
Широкой связки	Нижнее – срединная лапаротомия	
Клетчатки паравезикальной	Лапаротомия вместе с урологом	
Забрюшинно в тазу	Лапаротомия вместе с хирургом	

* целесообразно считать размер гематомы «большим»: при локализации гематомы в области вульвы – 3–5 см., в области влагалища – 5–7 см, в клетчаточных пространствах таза 7–9 см и более.

Заключение. Предложенная клиническая классификация акушерских гематом дает более четкое представление о характере и масштабе патологии и позволяет выбрать оптимальную дифференцированную хирургическую тактику.

Литература

1. Бодяжина, В. И. Акушерство: учебник / В. И. Бодяжина, К. Н. Жмакин. – М.: Медицина, 1970. – 544 с.
2. Айламазян, Э. К. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Э. К. Айламазян. – СпецЛит, 2003. – 528 с.
3. Герасимович, Г. И. Акушерство: учеб. пособие / Г. И. Герасимович. – Минск: Беларусь, 2004. – 815 с.
4. Акушерство: российское национальное руководство / под ред. Э. К. Айламазяна [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
5. Радзинский В.Е., Фукс А.М Акушерство / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс – М.: ГЭОТАРМедиа, 2016. – 1030 с.
6. Савельева, Г.М. Акушерство / Г.М., Савельева Г.М., Шалина Р.И., Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер – М.: ГЭОТАРМедиа, 2015. – 538 с.
7. Кулаков, В. И. Акушерский травматизм мягких тканей родовых путей / В. И. Кулаков, Е. А. Бугова. – М.: Мед. информ. агентство, 2003. – 128 с.
8. Малевич, Ю.К. Акушерство и гинекология / Ю.К. Малевич. – Минск: Беларусь, 2021. – 495 с.

POSTPARTUM HEMATOMAS (MODERN ADDITION TO THE «CLASSICS»)

Malevich Y. K.

Minsk, Belarus

The clinic of hematomas and the principal treatment tactics are directly causally related to their size and localization. The classification of obstetric hematomas is proposed, based on the relationship and mutual primary importance of the localization and size of hematomas in choosing the right treatment tactics. It is advisable to consider the size of the hematoma as «large»: when the hematoma is localized in the vulva area – 3–5 cm, in the vaginal area – 5–7 cm, in the cellular spaces of the pelvis 7–9 cm or more. A differentiated surgical approach for hematomas has been developed based on the above-mentioned classification features of hematomas.

Keywords: hematoma, classification, differentiated surgical tactics.

Поступила 10.09.2021

УДК 618.2

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВРЕМЕНИ ОСНОВНЫХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Малолеткина О. Л.

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

Резюме. В настоящей работе приводятся данные роста беременных женщин, массы и длины тела их новорожденных за 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг. Определено что, наибольшее количество пациенток наблюдается в группе D (женщины, с более высоким ростом – 167 см и выше) независимо от анализируемых годовых промежутков. Сделан вывод, что количество женщин с более высоким ростом (167 см и выше) в 2019–2020 гг. возросло на 10%. Отмечается относительная стабильность длины тела новорожденных мальчиков и девочек в указанных временных промежутках, однако наблюдается увеличение массы тела новорожденных мальчиков за 2019–2020 гг.

Ключевые слова: рост беременных женщин, масса и длина тела новорожденных.

Введение. Приоритетным направлением современных научных исследований Республики Беларусь является охрана здоровья матери и ребенка, сохранение репродуктивного здоровья, медицинские аспекты демографической безопасности. Современная концепция родов направлена на обеспечение безопасного материнства, а также на рождение не только живого, но и здорового ребенка.

В развитии родовой деятельности задействовано множество систем организма женщины: эндокринная, иммунная и т.д., вследствие этого, при прогнозировании развития родовой деятельности и осложнений родов стоит использовать многофакторную систему анализа, которая бы отражала влияние различных систем организма женщины.

В настоящее время в связи с изменением социальных условий, факторов внешней среды, значительным увеличением психоэмоциональных, стрессовых, физических нагрузок у девочек раннего возраста, а также с процессами акселерации произошли конституциональные изменения современных женщин. Процессы акселерации привели к изменению исходных антропометрических данных у современных женщин: изменились длина тела, скорость роста и размеры таза. За последние 100 лет белоруски стали выше на 15 см [1], это не может не отразиться на изменениях соединительно-тканного каркаса репродуктивной системы наших женщин. Нельзя не учитывать и тот факт, что увеличилось количество родов крупным плодом. По данным ВОЗ частота родов крупным плодом за период с 1990 по 2007 гг. возросла с 8% до 12%, а процент операций кесарева сечения среди родов крупным плодом – с 5,7% до 26,7% [3]. Изменился и контингент беременных женщин в Беларуси, среди которых стало много первородящих в возрасте старше 30 лет. Возросло и количество женщин с репродуктивными проблемами (бесплодие, индуцированная беременность, эндокринная патология и др.), с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (привычное невынашивание, неблагоприятный исход предыдущих родов для плода) и с экстрагенитальной патологией.

Очевидно, что влияние конституциональных факторов, связанных с акселерацией не могут не отразиться на изменениях в репродуктивной сфере современных женщин [2, 4].

На сегодняшний день проблемы плодово-тазовой диспропорции, клинически узкого таза в акушерстве нельзя считать полностью решенными, несмотря на то, что роль костного таза в родах достаточно изучена, но вопросы прогнозирования родоразрешения при узком тазе решены не полностью [5–7].

Сужение таза само по себе не предполагает неблагоприятный исход родов, и таз матери можно оценивать только в совокупности с размерами плода, характером родовой деятельности и особенностями механизма родов. В настоящее время принятая активно выжидательная тактика ведения родов с функциональной оценкой малого таза нередко приводит к запоздалому родоразрешению.

Все вышеизложенное указывает на необходимость проведения исследования для разработки предикторов акушерских и перинатальных осложнений у современных женщин, что позволит определять тактику ведения таких женщин при планировании родоразрешения, с учетом индивидуальных антропометрических характеристик физического развития и показателей метаболизма соединительной ткани.

Цель исследования: изучить и сравнить показатели роста беременных женщин и проследить динамику во времени основных антропометрических показателей физического развития новорожденных детей за 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.

Материалы и методы: исследование выполнено в рамках финансируемого БРФФИ научно-исследовательского проекта «Влияние метаболизма соединительной ткани на беременность и роды у современных женщин Республики Беларусь», договор № М21-015 от 30 апреля 2021 г.

В работе представлены данные роста беременных и антропометрических показателей физического развития одноплодных доношенных новорожденных детей из 831 истории родов женщин и 883 истории развития новорожденных. Работа проводилась на базе Учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области», Учреждения здравоохранения «Дзержинская центральная районная больница» и Учреждения здравоохранения «Жодинская центральная городская больница» в период с февраля 2010 г. по декабрь 2011 г. и с января 2019 по декабрь 2020 года. Учитывали основные антропометрические признаки: у женщин – рост (см), у новорожденных – массу и длину тела.

По данным ВОЗ (2012 г.) общепризнанная рубрикация роста для женщин: карликовый – ниже 140 см, очень низкий 140–149,9 см, низкий – 150–157,9 см, ниже среднего – 158–162,9 см, средний – 163–166,9 см, выше среднего – 167 см и выше.

Женщины по росту были разделены на 4 группы: А, В, С и D.

В **группу А** вошли женщины, рост которых был определен как низкий 150–157,9 см; в **группу В** – ниже среднего – 158–162,9 см; в **группу С** – средний – 163–166,9 см; и **группу D** представили пациентки, рост которых превышал 167 см и был определен как выше среднего.

Использованы материалы по соматометрии новорожденных детей. Данные выписаны из медицинских карт.

Критериями включения женщин в исследование являлись: доношенная одноплодная беременность.

По данным ВОЗ (2012 г.) общепризнанная рубрикация веса для новорожденных: меньше среднего – 2500–2800 г., средний – 2900–3900 г., больше среднего – 4000 г. и больше (для мальчиков); меньше среднего – 2400–2700 г., средний – 2800–3700 г., больше среднего – 3800 г и больше (для девочек). Диапазоны длины тела: меньше среднего – 46,1–47,9 см, средний – 48,0–51,9 см, больше среднего – 52 см и длиннее (для мальчиков); меньше среднего – 45,4–46,9 см, средний – 47,0–50,9 см, больше среднего – 51 см и длиннее (для девочек).

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием прикладных компьютерных программ «Microsoft Excel» и «STATISTIKA» (версия 10.0).

Количественные данные представлены в виде Me (QL–QU), где Me – медиана, а (QL–QU) – межквартильный размах (25% и 75%). Для независимых признаков, распределение которых отличалось от нормального, достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований были установлены: максимальные и минимальные значения показателя роста женщин по годам, распределение женщин по группам, согласно рубрикации роста.

Показатели роста у женщин были изучены у 307 женщин за 2010–2011 гг. и у 524 пациенток за 2019–2020 гг. Женщины по росту были разделены на 4 группы: А, В, С и D.

В **группу А** вошли женщины, рост которых был определен как низкий 150–157,9 см (2010–2011 гг. – $n=17$, 2019–2020 гг. – $n=38$); в **группу В** – ниже среднего – 158–162,9 см (2010–2011 гг. – $n=40$, 2019–2020 гг. – $n=88$); в **группу С** – средний – 163–166,9 см (2010–2011 гг. – $n=95$, 2019–2020 гг. – $n=170$); и **группу D** представили пациентки, рост которых превышал 167 см (2010–2011 гг. – $n=155$, 2019–2020 гг. – $n=318$) и был определен как выше среднего.

Таблица 1 – Динамика изменения роста женщин во временных промежутках 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.

Показатели	2010–2011 гг					2019–2020 гг				
	N	min	max	M	SD	N	min	max	M	SD
Рост (см)	307	152,0	185,0	166,5	5,37	524	150,0	187,0	166,7	6,16

Примечание: N – количество обследованных; min – минимальное значение; max – максимальное значение; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение.

При анализе показателей роста женщин за 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг. не было выявлено статистически значимых различий изменения роста за 10 лет ($p > 0,05$), что представлено в таблице 1.

Показатели роста у женщин исследуемых групп отражены в таблице 2 и 3, и рисунке 1.

Таблица 2 – Рост женщин в группах А, В, С, D за 2010–2011 гг., Ме (QL–QU)

Год	Рост (см)			
	A (n=17)	B (n=40)	C (n=95)	D (n=155)
2010–2011 (n=307)	155,1 (152,0–157,0)	159,9 (158,0–162,0)	164,2 (163,0–166,0)	170,6 (167,0–185,0)

Как следует из данных представленных в таблицах 2 и 3 на рисунке 1 в **группу А** вошло меньшее количество женщин по сравнению с группами В, С, D женщины. Наибольшее количество пациенток наблюдается в группе D независимо от анализируемых годовых промежутков.

Прслеживается тенденция к увеличению количества женщин с более высоким ростом группа D (167 см и выше) с 50,49% в 2010–2011 гг. до 60,69% в 2019–2020 гг., что показано на рисунке 1.

Таблица 3 – Рост женщин в группа А, В, С, D за 2019–2020 гг., Ме (QL–QU)

Год	Рост (см)			
	A (n=38)	B (n=88)	C (n=170)	D (n=318)
2019–2020 (n=524)	155,2 (150,0–157,0)	160,1 (158,0–162,0)	164,3 (163,0–166,0)	171,4 (167,0–187,0)

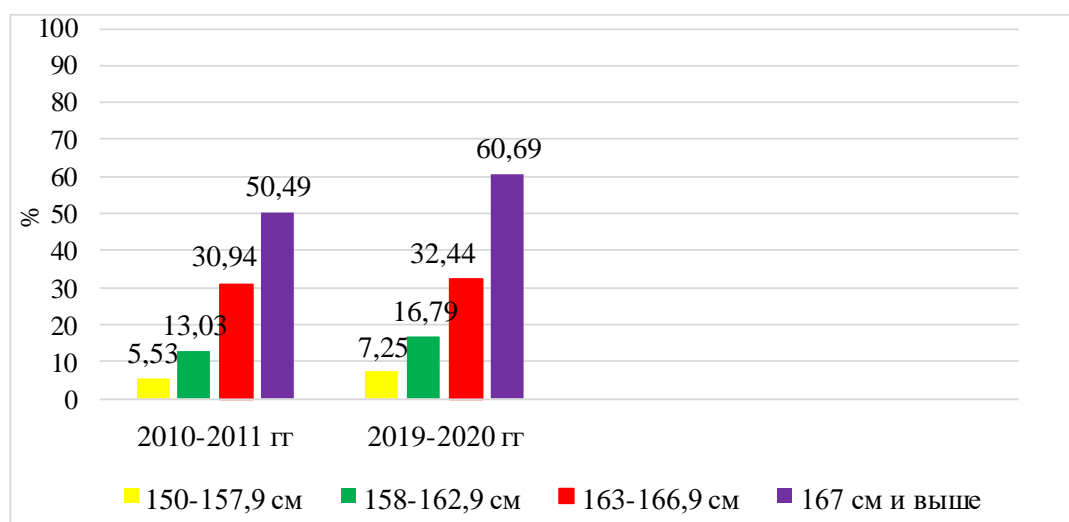


Рисунок 1 – Рост (см) беременных в группах за периоды 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.

Показатели физического развития новорожденных детей играют важную роль в прогнозировании осложнений родового акта таких как: плодово-тазовая диспропорция, клинически узкий таз.

В результате проведенных исследований были установлены максимальные, минимальные и средние показатели физического развития новорожденных обоих полов за 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.

Таблица 4 – Динамика изменения массы и длины тела новорожденных (2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.) в зависимости от половой принадлежности

Показатели	2010–2011 гг					2019–2020 гг				
	N	min	max	M	SD	N	min	max	M	SD
мальчики										
Масса тела (г)	157	2080,0	4620,0	3586,4 ¹	426,6	304	1680,0	4790,0	3729,3 ^{1,2}	471,9
Длина тела (см)	156	43,0	60,0	54,0	2,60	307	43,0	61,0	54,2 ⁴	2,54
девочки										
Масса тела (г)	144	2830,0	5070,0	3658,2	405,2	258	1740,0	5250,0	3583,9 ²	518,4
Длина тела (см)	156	48,0	61,0	54,5 ³	2,61	261	46,0	59,0	53,5 ^{3,4}	2,56

Примечание: N – количество обследованных; min – минимальное значение; max – максимальное значение; M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение; ^{1,2,3,4} – достоверные различия ($p < 0,05$).

Примечания:

¹ – различия статистически значимы в массе тела новорожденных мальчиков 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг;

² – различия статистически значимы в массе тела новорожденных мальчиков в 2019–2020 гг. с соответствующим показателем в группе новорожденных девочек в 2019–2020 гг.;

³ – различия статистически значимы в длине тела новорожденных девочек 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.;

⁴ – различия статистически значимы в длине тела новорожденных мальчиков в 2019–2020 гг. с соответствующим показателем в группе новорожденных девочек в 2019–2020 гг.

Как следует из представленных в таблице 4 результатов масса новорожденных мальчиков за 2019–2020 гг. достоверно больше массы новорожденных мальчиков за 2010–2011 гг.: 3729,3 (1680,0–4790,0) г и 3586,4 (2080,0–4620,0) г соответственно, ($p < 0,05$, $p = 0,0005$).

Отсутствуют статистически достоверных отличия в массе тела мальчиков и девочек за 2010–2011 гг. (3586,4 г (2080,0–4620,0) и 3658,2 г (2830,0–5070,0) соответственно) и массе тела девочек 2010–2011 гг. от массы девочек 2019–2020 гг. (3658,2 г (2830,0–5070,0) и 3583,9 г (1740,0–5250,0) соответственно).

Однако масса тела новорожденных мальчиков была больше в 2019–2020 гг, чем новорожденных девочек в этих же годах: 3729,3 г (1680,0–4790,0) и 3583,9 г (1740,0–5250,0) соответственно ($p < 0,05$, $p = 0,0004$).

Длина тела новорожденных мальчиков в указанных временных промежутках статистически достоверно не изменилась. Также нет статистически достоверных отличий в длине тела мальчиков и девочек за 2010–2011 гг. Однако длина тела новорожденных девочек была больше в 2010–2011 гг., чем в 2019–2020 гг.: 54,5 см (48,0–61,0) и 53,5 см (46,0–59,0) соответственно ($p < 0,05$, $p = 0,0013$); длина тела новорожденных мальчиков была больше в 2019–2020 гг., чем новорожденных девочек в тех же годах: 54,2 см (43,0–61,0) и 53,5 см (46,0–59,0) соответственно ($p < 0,05$, $p = 0,0026$).

Таблица 5 – Вес новорожденных мальчиков в группах за 2010–2011 гг., Ме (QL-QU)

Год	Вес (г)		
	2500–2800 (n=8)	2900–3900 (n=123)	4000 и более (n=26)
мальчики			
2010–2011 (n=157)	2627,5 (2080,0–2810,0)	3514,6 (2910,0–3990,0)	4221,5 (4000,0–4620,0)

Как видно из таблиц 5, 6 и рисунка 2 прослеживается тенденция к уменьшению группы новорожденных, имеющих средний вес на 18,1%, и увеличению количества новорожденных с большим весом в 2,2 раза в том же годовом промежутке – 2019–2020 гг.

Таблица 6 – Вес новорожденных мальчиков в группах за 2019–2020 гг., Ме (QL-QU)

Год	Вес (г)		
	2500–2800 (n=9)	2900–3900 (n=183)	4000 и более (n=112)
мальчики			
2019–2020 (n=304)	2753,3 (2550,0–2870,0)	3511,0 (2910,0–3990,0)	4208,8 (4000,0–4790,0)

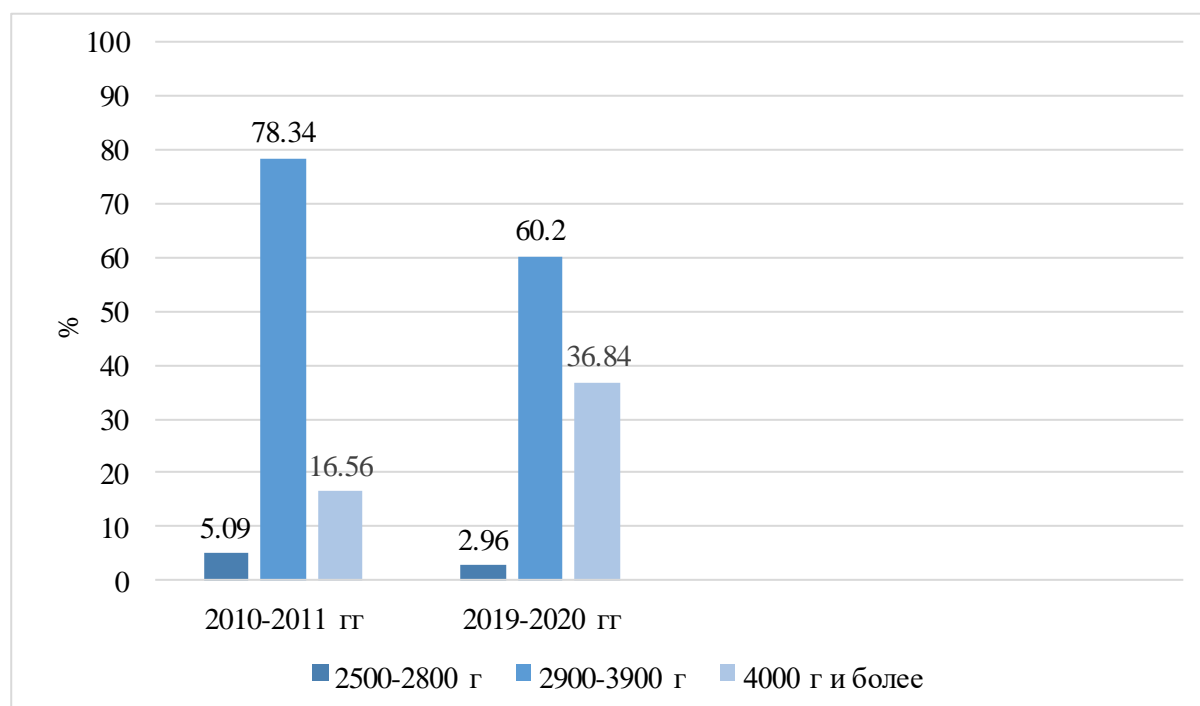


Рисунок 2 – Вес тела новорожденных мальчиков в группах за 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.

Таблица 7 – Вес новорожденных девочек в группах за 2010–2011 гг., Ме (QL-QU)

Год	Вес (г)		
	2400–2700 (n=0)	2800–3700 (n=86)	3800 и более (n=58)
девочки			
2010–2011 (n=144)	–	3363,1 (2830,0–3680,0)	4077,1 (3800,0–5070,0)

Как видно из таблиц 7, 8 и рисунка 3 отмечается относительная стабильность веса новорожденных девочек в указанных временных промежутках.

Таблица 8 – Вес новорожденных девочек в группах за 2019–2020 гг., Ме (QL–QU)

Год	Вес (г)		
	2400–2700 (n=15)	2800–3700 (n=151)	3800 и более (n=92)
девочки			
2019–2020 (n=258)	2634,0 (2430,0–2780,0)	3374,6 (2810,0–3790,0)	4129,0 (3800,0–5250,0)



Рисунок 3 – Вес тела новорожденных девочек в группах за 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.

Таблица 9 – Длина тела новорожденных мальчиков в группах за 2010–2011 гг., Ме (QL–QU)

Год	Длина тела (см)		
	46,1–47,9 (n=0)	48,0–51,9 (n=23)	52 и длиннее (n=133)
мальчики			
2010–2011 (n=156)	0	50,39 (48,0–51,0)	54,74 (52,0–60,0)

Как видно из таблиц 9–12 и рисунков 4,5 отмечается относительная стабильность длины тела новорожденных мальчиков и девочек в указанных временных промежутках. Однако сохраняется процентное преимущество в численности мальчиков (85,26% – 2010–2011 гг. и 87,62% – 2019–2020 гг.) и девочек (94,87% – 2010–2011 гг. и 86,59% – 2019–2020 гг.) в группе длинна тела больше среднего, по сравнению с другими группами.

Таблица 10 – Длина тела новорожденных мальчиков в группах за 2019–2020 гг., Ме (QL–QU)

Год	Длина тела (см)		
	46,1–47,9 (n=2)	48,0–51,9 (n=36)	52 и длиннее (n=269)
мальчики			
2019–2020 (n=307)	45,0 (43,0–47,0)	50,28 (48,0–51,0)	54,79 (52,0–61,0)

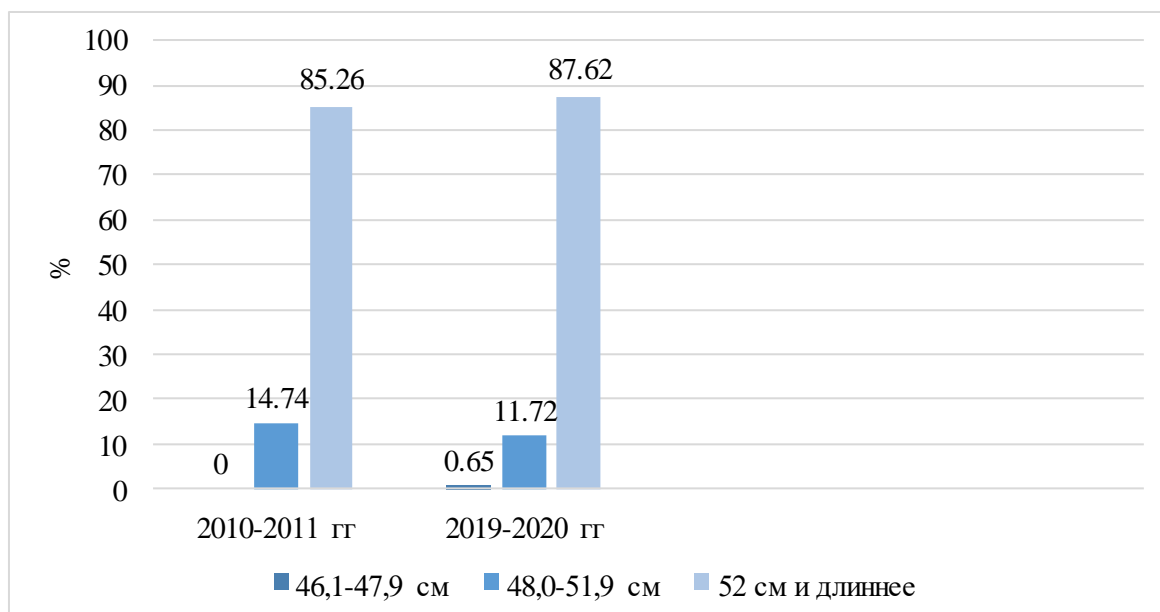


Рисунок 4 – Длина тела новорожденных мальчиков в группах за 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.

Таблица 11 – Длина тела новорожденных девочек в группах за 2010–2011 гг., Ме (QL–QU)

Год	Длина тела (см)		
	45,4–46,9 (n=0)	47,0–50,9 (n=8)	51 и длиннее (n=148)
девочки			
2010–2011 (n=156)	0	49,63 (48,0–50,0)	54,76 (51,0–61,0)

Как видно из таблиц 11 и 12 и рисунка 5 длина тела новорожденных девочек была больше в 2010–2011 гг., чем в 2019–2020 гг.: 54,5 см (48,0–61,0) и 53,5 см (46,0–59,0). Отмечается незначительное снижение численности в группе девочек, где рост больше среднего на 8,3% в 2019–2020 гг.

Таблица 12 – Длина тела новорожденных девочек в группах за 2019–2020 гг., Me (QL-QU)

Год	Длина тела (см)		
	45,4–46,9 (n=2)	47,0–50,9 (n=33)	51 и длиннее (n=226)
девочки			
2019–2020 (n=261)	46,0 (46,0–46,0)	49,33 (47,0–50,0)	54,16 (51,0–59,0)

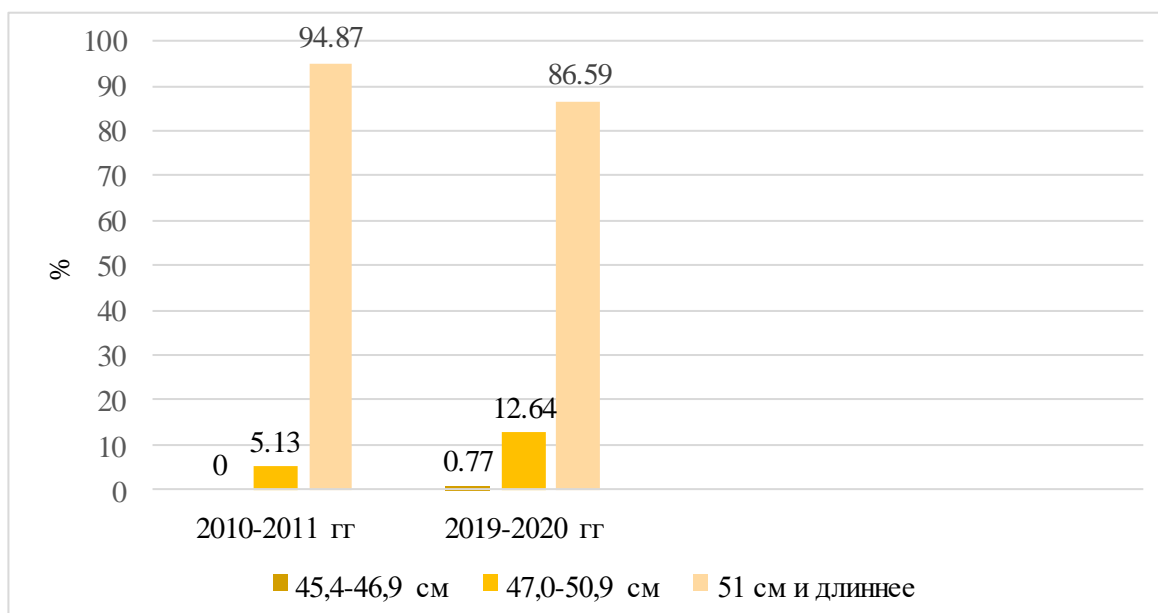


Рисунок 5 – Длина тела новорожденных девочек в группах за 2010–2011 гг. и 2019–2020 гг.

Заключение

1. Проанализированы данные физического развития беременных женщин и их новорожденных за последние 10 лет.

2. Определено что, наибольшее количество пациенток наблюдается в группе D (женщин с более высоким ростом – 167 см и выше) независимо от анализируемых годовых промежутков.

3. Прослеживается тенденция к увеличению количества женщин с более высоким ростом (167 см и выше) с 50,49% в 2010–2011 гг. до 60,69% в 2019–2020 гг.

4. В результате проведенных исследований были установлены максимальные, минимальные и средние показатели физического развития новорожденных обоих полов за 2010–2011 и 2019–2020 гг.

5. Выявлены достоверные отличия в массе и длине тела новорожденных обоих полов за последние 10 лет:

- масса новорожденных мальчиков за 2019–2020 года достоверно больше массы новорожденных мальчиков за 2010–2011 гг.: 3729,3 (1680,0–4790,0) г и 3586,4 (2080,0–4620,0) г;

- масса тела новорожденных мальчиков была больше в 2019–2020 гг., чем новорожденных девочек в этих же годах: 3729,3 г (1680,0–4790,0) и 3583,9 г. (1740,0–5250,0);

• длина тела новорожденных девочек была больше в 2010–2011 гг., чем в 2019–2020 гг.: 54,5 см (48,0–61,0) и 53,5 см (46,0–59,0);

• длина тела новорожденных мальчиков была больше в 2019–2020 гг., чем новорожденных девочек в тех же годах: 54,2 см (43,0–61,0) и 53,5 см (46,0–59,0).

6. Отмечается относительная стабильность веса новорожденных девочек и длины тела новорожденных мальчиков и девочек за последние 10 лет. Стабилизация веса, на наш взгляд, является положительным моментом, так как сильное увеличение параметров физического развития новорожденных влечет за собой серьезные осложнения и увеличение травматизма детей при родах.

7. Сохраняется процентное преимущество в группе длинна тела больше среднего по численности мальчиков (85,26% – 2010–2011 гг. и 87,62% – 2019–2020 гг.) и девочек (94,87% – 2010–2011 гг. и 86,59% -2019–2020 гг.), по сравнению с другими группами.

8. Прослеживается незначительное снижение численности в группе девочек, где рост больше среднего на 8,3% в 2019–2020 гг.

Литература

1. Wighton, K. Dutch men and Latvian women are now the tallest in the world, height study reveals. Where do you stand on the global height chart? [Электронный ресурс] / K. Wighton – 2016. – Режим доступа: <https://www.imperial.ac.uk/news/173634/dutch-latvian-women-tallest-world-according>. – Дата доступа: 03.07.2021.

2. Могеладзе, Н.О. Взаимосвязь показателей рождаемости населения и продольных размеров таза женщин // Н. О. Могеладзе // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–4. – С. 703–707.

3. Панина, О. Б., Сичинава, Л. Г., Черепнина, А. Л. Крупный плод. Антенатальные факторы риска / О. Б. Панина, Л. Г. Сичинава, А. Л. Черепнина // Материалы VI всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2004. – С. 193–194.

4. Шмедьк, Н.Ю. Магнитно-резонансная пельвиметрия в диагностике анатомически и клинически узкого таза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / Н.Ю. Шмедьк; ФГБУ «Рос. научн. центр рад-ии и хир. тех-ий» МЗРФ. – СПб, 2015. – 21 с.

5. Васильева, Э.Н. Прогнозирование и программирование родовой деятельности у женщин с индивидуальными особенностями строения костного таза: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Э.Н. Васильева; Казань., 2009. – 25 с.

6. Мудров, В.А. Совершенствование методов диагностики и профилактики осложнений у беременных крупным плодом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / В.А. Мудров; Моск. обл. науч.-иссл. инс-т акуш. и гин. – Чита, 2017. – 19 с.

7. Стрелкович, Н.Н. Закономерности изменчивости физического статуса и параметров таза женщин с учетом вектора времени: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.01 / Н.Н. Стрелкович; ГБОУ ВПО «КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» МЗРФ. – Красноярск, 2012. – 20 с.

DYNAMICS OF CHANGES IN TIME OF THE MAIN ANTHROPOMETRIC INDICATORS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF PREGNANT WOMEN AND THEIR NEWBORNS

Maloletkina O.L.

*State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Belarus*

This paper presents data on the growth of pregnant women, the weight and body length of their newborns for 2010–2011 and 2019–2020. It was determined that the largest number of patients was observed in-group D (women with a higher height – 167 cm and above), regardless of the analyzed annual intervals. It is concluded that the number of women with a higher height (167 cm and above) increased by 10% in 2019–2020. There is a relative stability of the body length of newborn boys and girls in these time intervals, but there is an increase in the body weight of newborn boys for 2019–2020.

Keywords: the height of pregnant women, the weight and length of the body of newborns.

Поступила 10.08.2021

ОСОБЕННОСТИ АНАМНЕЗА У ЖЕНЩИН СО СЛАБОСТЬЮ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Мельник Е.В.

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

Резюме. Вопрос о факторах риска, этиологии и патогенезе слабости родовой деятельности до сих пор является дискуссионным. Цель работы: изучить особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза у женщин со слабостью родовой деятельности. Проанализирован анамнез 152 женщин со слабостью родовой деятельности, полученные данные сравнены с показателями 196 женщин без указанной патологии. Установлено, что слабость родовой деятельности чаще встречается у первобеременных, первородящих женщин. В анамнезе у данных пациентов чаще наблюдаются: фиброаденоз молочной железы, хронический тонзиллит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, миопия, гипоплазия щитовидной железы. Беременность чаще осложняется острыми респираторными инфекциями, острыми вагинитами, тромбоцитопенией, преэклампсией, крупным плодом, олигогидроамнионом, преждевременным разрывом плодных оболочек.

Ключевые слова: слабость родовой деятельности, факторы риска, этиопатогенез, гипотоническая дисфункция матки.

Введение. Нарушения родовой деятельности представляют собой самое частое осложнение родового акта и регистрируются в среднем в 16–33% случаев, при этом в последние годы данный показатель имеет тенденцию к росту [1].

В структуре нарушений родового процесса наибольший удельный вес занимает слабость родовой деятельности – до 60–80% [1].

Данная патология является этиопатогенетическим механизмом целого ряда акушерских и перинатальных проблем: способствует развитию дистресса плода, асфиксии новорожденного, увеличивает риск родового травматизма матери и плода, послеродовых кровотечений вследствие атонии матки и пр.

Нарушения сократительной деятельности матки в родах ведут к увеличению частоты оперативного родоразрешения. Экстренное кесарево сечение из-за аномалий родовой деятельности проводится согласно различным данным в 16–68% случаев [1].

Таким образом, слабость родовой деятельности оказывает значимое влияние на показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Вопрос о факторах риска, этиологии и патогенезе гипотонической дисфункции матки до сих пор является дискуссионным. Наиболее частыми факторами риска, упоминающимися большинством авторов, являются патологические процессы в миометрии (миома, рубцы, воспалительные процессы и др.), перерастяжение матки (многоводие, многоплодие, крупный плод), хроническая, часто рецидивирующая соматическая патология, эндокринные нарушения (ожирение, патология щитовидной железы, коры надпочечников, гипоталамический синдром), нарушение менструальной функции (позднее менархе, нерегулярные менструации), патологическое течение предшествующих родов, осложненное течение настоящей беременности, первородящие в возрасте 30 лет и старше [2].

Другие исследователи отмечают общую дезадаптацию организма беременной, как ведущее звено в патогенезе нарушений сократительной деятельности матки и патологического прелиминарного периода [3].

В то же время В.Е. Радинский (2017) указывает, что нет взаимосвязи между риском развития аномалий родовой деятельности и наличием соматической, акушерской патологии, такой как хроническая артериальная гипертензия, ожирение, крупный плод, патологический прелиминарный период. Однако отмечает, что слабость родовой деятельности реже наблюдается при «зрелой» шейке матки [4].

Согласно результатам исследований С.Л. Воскресенского (1996), в основе аномалий родовой деятельности лежит следующая патология: нарушения структуры, функции сосудистых сплетений тела и шейки матки, неполноценность поясов соприкосновения стенок матки с плодом, недостаточная биохимическая трансформация коллагена и межучного вещества соединительной ткани шейки матки, недостаточные сокращения мышечных структур матки, в результате чего нарушается формирование бегущих волн деформации и возвратно-поступательное перемещение стенок матки [5].

Таким образом, причины и механизмы развития слабости родовой деятельности многочисленны. Они затрагивают и степень готовности организма к родам, и особенности морфологии, гистохимии миоцинов, и баланс нервных, гуморальных процессов, вызывающих и регулирующих родовую деятельность.

В 1996 году С.Л. Воскресенский отмечал, что вопрос установления уровня «поломок» родового процесса остается открытым [5]. Данное утверждение актуально и на сегодняшний день.

Цель работы: изучить особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза у женщин со слабостью родовой деятельности.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ анамнеза 348 женщин, родоразрешившихся с 2019 г. по 2021 г. в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области».

Основную группу составили 152 роженицы с гипотонической дисфункцией матки: первичной и вторичной слабостью родовой деятельности.

В группу сравнения вошло 196 женщин, роды которых протекал без аномалий родовой деятельности.

В исследуемых группах оценивались: менструальная функция, репродуктивный анамнез, гинекологические заболевания, соматическая патология, особенности течения настоящей беременности.

Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8,0». Применяли непараметрические методы статистического анализа. Количественные признаки представлены в виде $Me (QL-QU)$ где Me – медиана, $(QL-QU)$ – межквартильный размах (25% и 75%). Относительные величины (удельный вес) представлены в виде $P \pm m$, где P – относительная величина, m – ошибка репрезентативности (стандартная ошибка). Сравнение количественных данных двух независимых групп проводили с помощью теста Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Сравнение качественных признаков проводили с применением точного критерия Фишера (Fisher exact, one-tailed). Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Исследование выполнено в рамках финансируемой БРФФИ научно-исследовательской работы «Влияние метаболизма соединительной ткани на беременность и роды у современных женщин Республики Беларусь», № гос. регистрации 20213350.

Результаты и их обсуждение. У женщин с гипотонической дисфункцией матки преобладала первичная слабость родовой деятельности матки – у 103 (67,8±3,8%) рожениц. Вторичная слабость встречалась реже – у 49 (32,2%±3,8%) женщин.

Возраст рожениц со слабостью родовой деятельности был статистически значимо ниже, чем у женщин группы сравнения и составил: 27 (24–30) и 29 (25–33) лет соответственно ($p=0,0004$).

Анализ менструальной функции женщин исследуемых групп не показал статистически значимых различий ($p>0,05$). Возраст менархе в исследуемых группах составил 13,0 (12,0–14,0) лет. Длительность менструального цикла в основной группе и группе сравнения была: 28,0 (28,0–30,0) и 29,0 (28,0–30,0) дней соответственно; длительность менструации – 5,0 (5,0–6,0) и 5,0 (4,0–6,0) дней соответственно; нерегулярный менструальный цикл наблюдался у 6 (4,0±1,6%) и 12 (6,1±1,7%) женщин соответственно, обильные менструации – у 4 (2,6±1,3%) и 9 (4,6±1,5%) женщин соответственно.

Данные репродуктивного анамнеза отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Репродуктивный анамнез, n (P±m,%)

Репродуктивный анамнез		Основная группа (n=152)	Группа сравнения (n=196)	Результаты сравнения групп
Количество беременностей в анамнезе	Первая беременность	102 (67,1±3,8%)	90 (45,9±3,6%)	p=0,0001
	1 беременность в анамнезе	31 (20,4±3,3%)	52 (26,5±3,2%)	p=0,1137
	2 беременности в анамнезе	12 (7,9±2,2%)	33 (16,8±2,7%)	p=0,0096
	3 беременности в анамнезе	4 (2,6±1,3%)	17 (8,7±2,0%)	p=0,0145
	4 беременности в анамнезе	2 (1,3±0,9%)	4 (2,0±1,0%)	p=0,4679
	5 беременностей в анамнезе	1 (0,7±0,7%)	0 (0±0,5%)	p=0,4368
Медицинский аборт		9 (5,9±1,9%)	32 (16,3±2,7%)	p=0,0019
Самопроизвольный выкидыш		13 (8,6±2,3%)	17 (8,7±2,0%)	p=0,5632
Погибшее плодное яйцо		9 (5,9±1,9%)	21 (10,7±2,2%)	p=0,0812
Внематочная беременность		5 (3,3±1,5%)	3 (1,5±0,9%)	p=0,2332
Преждевременные роды и родоразрешение		2 (1,3±0,9%)	3 (1,5±0,9%)	p=0,6179
Паритет	Первородящие	124 (81,6±3,2%)	109 (55,6±3,6%)	p=0,0001
	1 роды в анамнезе	17 (11,1±2,6%)	62 (31,6±3,3%)	p=0,0001
	2 родов в анамнезе	8 (5,3±1,8%)	21 (10,7±2,2%)	p=0,0496
	3 родов в анамнезе	3 (2,0±1,1%)	4 (2,0±1,0%)	p=0,6373

Среди пациентов со слабостью родовой деятельности удельный вес первобеременных 102 (67,1±3,8%) и первородящих 124 (81,6±3,2%) женщин был статистически значимо выше, чем среди исследуемых без аномалий родовой деятельности – 90 (45,9±3,6%) и 109 (55,6±3,6%) соответственно. При последующих беременностях и родах частота слабости родовой деятельности снижалась. При этом количество женщин с 2-мя или 3-мя беременностями в анамнезе, а также с 1-ми или 2-мя родами в анамнезе в основной группе было даже ниже, чем в группе сравнения.

В группе сравнения отмечалась большее количество женщин с медицинскими абортами в анамнезе, что можно объяснить большим удельным весом повторнобеременных в данной группе.

Заболевания репродуктивной системы, выявленные до настоящей беременности, у женщин исследуемых групп представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Гинекологические заболевания в анамнезе, n (P±m,%)

Гинекологические заболевания		Основная группа (n=152)	Группа сравнения (n=196)	Результаты сравнения групп
Эрозия и эктропион шейки матки		37 (24,3±3,5%)	51 (26,0±3,1%)	p=0,4089
Цервицит		4 (2,6±1,3%)	4 (2,0±1,0%)	p=0,4923
Дисплазия шейки матки умеренная		1 (0,7±0,7%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,5946
Урогенитальная микоплазменная инфекция		3 (2,0±1,1%)	5 (2,6±1,1%)	p=0,5077
Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта		1 (0,7±0,7%)	3 (1,5±0,9%)	p=0,4120
Сальпингит и оофорит		11 (7,2±2,1%)	12 (6,1±1,7%)	p=0,4189
Лейомиома матки		8 (5,3±1,8%)	9 (4,6±1,5%)	p=0,4812
Эндометриоз		1 (0,7±0,7%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,5946
Киста яичника		7 (4,6±1,7%)	9 (4,6±1,5%)	p=0,5953
Синдром поликистоза яичников		2 (1,3±0,9%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,4054
Фиброаденоз молочной железы		6 (4,0±1,6%)	0 (0±0,5%)	p=0,0060
Женское бесплодие		2 (1,3±0,9%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,5880
Операции на органах репродуктивной системы	Операции на маточных трубах и яичниках (сальпингэктомия, цистэктомия)	10 (6,6±2,0%)	7 (3,6±1,3%)	p=0,1492
	Оперированная матка (кесарево сечение, миомэктомия)	1 (0,7±0,7%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,6835
	Раздельное диагностическое выскабливание матки и цервикального канала	1 (0,7±0,7%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,5946
	Диатермия шейки матки (Диатермоэлектрокоагуляция)	7 (4,6±1,7%)	3 (1,5±0,9%)	p=0,0843
	Радиоволновая терапия шейки матки	1 (0,7±0,7%)	3 (1,5±0,9%)	p=0,4120
	Всего	20 (13,2±2,8%)	16 (8,2±2,0%)	p=0,0906

У исследуемых со слабостью родовой деятельности статистически значимо чаще, чем у пациентов группы сравнения наблюдался фиброаденоз молочной железы: у 6 (4,0±1,6%) и 0 (0±4,2%) женщин соответственно.

Фиброаденоз молочной железы – гормонозависимое заболевание, развивающееся одним из первых при дисбалансе гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В то же время расстройства нейрогуморального гомеостаза участвуют в этиопатогенезе аномалий родовой деятельности [3].

По удельному весу другой гинекологической патологии в исследуемых группах статистически значимой разницы получено не было. Однако обращает на себя внимание более высокий удельный вес женщин с диатермоэлектрокоагуляцией шейки матки в основной группе: 7 (4,6±1,7%) и 3 (1,5±0,9%) (p=0,0843).

Структура перенесенной соматической патологии в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Соматическая патология в анамнезе, n (P±m,%)

Соматическая патология		Основная группа (n=152)	Группа сравнения (n=196)	Результаты сравнения групп
Болезни органов дыхания	Хронический бронхит	1 (0,7±0,7%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,6835
	Хронический тонзиллит	14 (9,2±2,4%)	9 (4,6±1,5%)	p=0,0670
	Вазомоторный ринит	3 (2,0±1,1%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,3821
	Всего	18 (11,8±2,6%)	12 (6,1±1,7%)	p=0,0457
Болезни глаза и его придаточного аппарата	Миопия	54 (35,5±3,9%)	50 (25,5±3,1%)	p=0,0285
	Астигматизм	2 (1,3±0,9%)	3 (1,5±0,9%)	p=0,6179
	Всего	56 (36,8±3,9%)	53 (27,0±3,2%)	p=0,0332
Болезни системы кровообращения	Пролапс митрального клапана 1 степени	16 (10,5±2,5%)	16 (8,2±2,0%)	p=0,2833
	Эссенциальная (первичная) гипертензия	2 (1,3±0,9%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,4054
	Варикозное расширение вен нижних конечностей	3 (2,0±1,1%)	10 (5,1±1,6%)	p=0,1054
	Всего	21 (13,8±2,8%)	27 (13,8±2,5%)	p=0,5561
Болезни крови, кроветворных органов	Железодефицитная анемия	2 (1,3±0,9%)	4 (2,0±1,0%)	p=0,4679
	Тромбоцитопения	2 (1,3±0,9%)	0 (0+0,5%)	p=0,1901
	Тромбофилия (АФС, недостаточность белка S)	2 (1,3±0,9%)	0 (0+0,5%)	p=0,1901
	Всего	6 (4,0±1,6%)	4 (2,0±1,0%)	p=0,2310
Болезни органов пищеварения	Хронический гастрит	14 (9,2±2,4%)	19 (9,7±1,4%)	p=0,5152
	Язва желудка	2 (1,3±0,9%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,5880
	Камни желчного пузыря с холециститом	2 (1,3±0,9%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,5880
	Всего	18 (11,8±2,6%)	23 (11,7±2,3%)	p=0,5522
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	Ожирение	10 (6,6±2,0%)	8 (4,1±1,4%)	p=0,2114
	Диффузный (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью	2 (1,3±0,9%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,5880
	Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью	6 (4,0±1,6%)	6 (3,1±1,2%)	p=0,4349
	Гипоплазия щитовидной железы	4 (2,6±1,3%)	0 (0+0,5%)	p=0,0356
	Гипотиреоз	16 (10,5±2,5%)	19 (9,7±2,1%)	p=0,4672
	Тиреотоксикоз	0 (0+0,7%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,5632
	Аутоиммунный тиреоидит	8 (5,3±1,8%)	8 (4,1±1,4%)	p=0,3928
	Всего	46 (30,3±3,7%)	44 (22,5±3,0%)	p=0,0636

Продолжение таблицы 3

Болезни почек и мочевыделительной системы	Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	12 (7,9±2,2%)	7 (3,6±1,3%)	p=0,0644
	Цистит	3 (2,0±1,1%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,3821
	Мочекаменная болезнь	2 (1,3±0,9%)	0 (0+0,5%)	p=0,1901
	Нефроптоз	1 (0,7±0,7%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,6835
	Киста почки	1 (0,7±0,7%)	0 (0+0,5%)	p=0,4368
	Всего	19 (12,5±2,7%)	10 (5,1±1,6%)	p=0,0114
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	Сколиоз	1 (0,7±0,7%)	3 (1,5±0,9%)	p=0,4120
	Люмбаго вследствие смещения межпозвоночного диска	4 (2,6±1,3%)	3 (1,5±0,9%)	p=0,3627
	Всего	5 (3,3±1,5%)	6 (3,1±1,2%)	p=0,5692
Оперативные вмешательства	Аппендэктомия	18 (11,8±2,6%)	14 (7,1±1,8%)	p=0,0942
	Грыжесечение	2 (1,3±0,9%)	3 (1,5±0,9%)	p=0,6179
	Резекция щитовидной железы	1 (0,7±0,7%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,6835
	Всего	21 (13,8±2,8%)	18 (9,2±2,1%)	p=0,1178

В основной группе статистически значимо чаще, чем в группе сравнения наблюдались: болезни органов дыхания – у 18 (11,8±2,6%) и 12 (6,1±1,7%) женщин соответственно, в большей степени за счет хронического тонзиллита; болезни почек и мочевыделительной системы – в 19 (12,5±2,7%) и 10 (5,1±1,6%) случаях соответственно, среди которых преобладал хронический тубулоинтерстициальный нефрит; миопия – у 54 (35,5±3,9%) и 50 (25,5±3,1%) исследуемых соответственно; гипоплазия щитовидной железы – у 4 (2,6±1,3%) и 0 (0+4,2%) женщин соответственно.

Хронические воспалительные процессы органов дыхания, почек снижают адаптационные возможности организма. Установлено, что при хроническом тонзиллите также нарушается продукция гормонов в передней доле гипофиза, возникают сосудисто-дисциркуляторные нарушения в гипоталамусе, происходит токсическое воздействия на структуры головного мозга. Все это способствует развитию патологии беременности и аномалий родовой деятельности, в частности – слабости [6]. Высокую частоту слабости родовой деятельности (до 32,4%) на фоне хронического пиелонефрита отмечали и другие исследователи [7].

Миопия рядом исследователей рассматривается как проявление синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани, при котором, как правило, повышается риск патологии родового акта, особенно слабости родовой деятельности [8].

Недостаток гормонов щитовидной железы при ее гипоплазии способен оказывать влияние на родовой процесс вследствие участия тироксина в регуляции β-

адренореактивности миометрия [9]. Кроме того, тиреотропный гормон и пролактин имеют общий релизинг гормон – тиреолиберин. Повышенная секреция пролактина под действием тиреолиберина может приводить к увеличению частоты несвоевременного излития околоплодных вод (до 47,4%), слабости родовой деятельности (до 36,8%) [10].

Осложнения настоящей беременности у женщин сравниваемых групп приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Осложнения настоящей беременности, n (P±m,%)

Осложнения настоящей беременности		Основная группа (n=152)	Группа сравнения (n=196)	Результаты сравнения групп
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей		70 (46,1±4,1%)	70 (35,7±3,4%)	p=0,0329
Анемия, осложняющая беременность, деторождение		25 (16,5±3,0%)	47 (24,0±3,1%)	p=0,0555
Тромбоцитопения		7 (4,6±1,7%)	2 (1,0±0,7%)	p=0,0399
Угрожающий аборт		36 (23,7±3,5%)	39 (19,9±2,9%)	p=0,2352
Ложные схватки в период до 37 полных недель беременности (угрожающие преждевременные роды)		16 (10,5±2,5%)	18 (9,2±2,1%)	p=0,4045
Истмико-цервикальная недостаточность		3 (2,0±1,1%)	5 (2,6±1,1%)	p=0,5077
Рвота беременных легкая или умеренная		3 (2,0±1,1%)	4 (2,0±1,0%)	p=0,6373
Гипертензия	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточенная (хроническая артериальная гипертензия)	2 (1,3±0,9%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,4054
	Вызванная беременностью гипертензия	10 (6,6±2,0%)	9 (4,6±1,5%)	p=0,2823
	Всего	12 (7,9±2,2%)	10 (5,1±1,6%)	p=0,2001
Отеки беременных		9 (5,9±1,9%)	7 (3,6±1,3%)	p=0,2170
Преэклампсия		4 (2,6±1,3%)	0 (0+0,5%)	p = 0,0356
Холестаз (внутрипеченочный) при беременности		2 (1,3±0,9%)	0 (0+0,5%)	p=0,1901
Сахарный диабет, развившийся во время беременности		8 (5,3±1,8%)	5 (2,6±1,1%)	p=0,1497
Острый вагинит	I триместр	24 (15,8±3,0%)	34 (17,4±2,7%)	p=0,4061
	II триместр	31 (20,4±3,3%)	23 (11,7%±2,3%)	p = 0,0198
	III триместр	27 (17,8±3,1%)	34 (17,4±2,7%)	p=0,5147
	Всего	82 (54,0±4,1%)	91 (46,4±3,6%)	p=0,0997

Продолжение таблицы 4

Осложнения настоящей беременности	Основная группа (n=152)	Группа сравнения (n=196)	Результаты сравнения групп
Урогенитальная микоплазменная инфекция	5 (3,3±1,5%)	6 (3,1±1,2%)	p=0,5692
Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта	2 (1,3±0,9%)	8 (4,1±1,4%)	p=0,1116
Инфекция мочевых путей при беременности	20 (13,2±2,8%)	16 (8,2±2,0%)	p=0,0906
Герпес беременных	9 (5,9±1,9%)	4 (2,0±1,0%)	p=0,0542
Узкий таз (1 степень)	21 (13,8±2,8%)	18 (9,2±2,1%)	p=0,1178
Избыточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (крупный плод)	34 (22,4±3,4%)	20 (10,2±2,2%)	p = 0,0016
Внутриутробная гипоксия	17 (11,2±2,6%)	19 (9,7±2,1%)	p=0,3896
Замедленный рост плода	4 (2,6±1,3%)	5 (2,6±1,1%)	p=0,6093
Олигогидрамнион	6 (4,0±1,6%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,0291
Многоводие	5 (3,3±1,5%)	7 (3,6±1,3%)	p=0,5651
Преждевременный разрыв плодных оболочек	34 (22,4±3,4%)	22 (11,2±2,3%)	p=0,0040
Подвывих лонного сочленения во время беременности	1 (0,7±0,7%)	1 (0,5±0,5%)	p=0,6835

При изучении осложнений настоящей беременности установлено, что в основной группе был статистически значимо больший, чем в группе сравнения удельный вес женщин с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей – 70 (46,1±4,1%) и 70 (35,7±3,4%) случаев соответственно; с острыми вагинитами во втором триместре беременности – 31 (20,4±3,3%) и 23 (11,7%±2,3%) соответственно; с тромбоцитопенией – 7 (4,6±1,7%) и 2 (1,0±0,7%) соответственно; с преэклампсией – 4 (2,6±1,3%) и 0 (0±4,2%) соответственно; с крупным плодом – 34 (22,4±3,4%) и 20 (10,2±2,2%) соответственно, с олигогидроамнионом – 6 (4,0±1,6%) и 1 (0,5±0,5%) соответственно, с преждевременным разрывом плодных оболочек – 34 (22,4±3,4%) и 22 (11,2±2,3%) соответственно.

Объяснить участие данных факторов в развитии слабости родовой деятельности можно следующим образом. Острые респираторные инфекции, острые вагиниты во время беременности могут изменять баланс про- и противовоспалительных интерлейкинов, участвующих в инициации и активации родовой деятельности.

Тромбоциты способны захватывать и накапливать серотонин – вещество, обладающего рядом функций, в том числе и регуляция сокращения матки, координация родовой деятельности. Следовательно, тромбоцитопения может негативно влиять на родовую деятельность.

При преэклампсии ведущим звеном патогенеза является тромбоцитарно-эндотелиальная дисфункция, при которой нарушается продукция простациклина, оксида азота, тромбоксана А₂, серотонина, аденозиндифосфата. Данные вещества участвуют в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, а также сократительной активности миометрия.

Крупный плод и олигогидроамнион являются механическими факторами, способными оказывать влияние на формирование поясов соприкосновения стенок матки с плодом, на сократительную функцию миометрия в родах.

Преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности, как правило, наблюдается при нарушении формирования поясов соприкосновения, разделяющих околоплодные воды на передние и задние. Это способствует перерастяжению плодных оболочек и их разрыву. Нарушение формирования поясов соприкосновения характерно и для слабости родовой деятельности. Кроме этого, причинами разрыва оболочек могут быть воспалительные процессы, нарушения структуры коллагена при дисплазии соединительной ткани. Указанная патология также способствует развитию гипотонической дисфункции матки в родах.

Заключение. Слабость родовой деятельности чаще наблюдается у первобеременных, первородящих женщин. При последующих беременностях и родах частота данной патологии снижается.

Среди перенесенной гинекологической патологии у женщин со слабостью родовой деятельности статистически значимо чаще наблюдается фиброаденоз молочной железы, что может свидетельствовать о расстройствах нейрогуморального гомеостаза.

В соматическом анамнезе у данных пациентов чаще регистрируются хронический тонзиллит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, миопия, гипоплазия щитовидной железы. Это может отражать снижение адаптационных возможностей организма, гормональные нарушения, особенности структуры и функций соединительной ткани у данных женщин.

Беременность у женщин со слабостью родовой деятельности чаще осложняется острыми респираторными инфекциями, острыми вагинитами, тромбоцитопенией, преэклампсией, крупным плодом, олигогидроамнионом, преждевременным разрывом плодных оболочек. Такое разнообразие патологии может говорить о многогранности механизмов, регулирующих родовую деятельность.

Отсутствие единого мнения относительно этиологии и патогенеза слабости родовой деятельности определяет высокую актуальность дальнейших исследований, посвященных изучению данного вопроса.

Литература

1. Миляева, Н. М. Слабость родовой деятельности – исторические аспекты и современное представление / Н. М. Миляева // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 458–469.
2. Bagheripour, F. Effects of fetal hypothyroidism on uterine smooth muscle contraction and structure of offspring rats term / F. Bagheripour [et al.] // Exp. Physiol. – 2018. – Vol. 103, № 5. – P. 683–692.
3. Сидорова, И. С. Физиология и патология родовой деятельности / И. С. Сидорова. – М.: МЕДпресс, 2000. – 368 с.
4. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия, в. 2.0. / В. Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2017. – 872 с.
5. Воскресенский, С. Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория / С. Л. Воскресенский – Минск: ПолиБиг, 1996. – 186 с.
6. Карпищенко, С. А. Тонзиллит и тонзиллогенные заболевания / С. А. Карпищенко, Г. В. Лавренова, С. В. Баранская // Вестник оториноларингологии. – 2016. – Т. 81, № 4. – С. 69–71.
7. Тетелютина, Ф. К. Особенности родовой деятельности у женщин с хроническим пиелонефритом / Ф. К. Тетелютина, М. Л. Черненко // Практическая медицина. – 2017. – Т. 108, № 7 – С. 69–71.
8. Снытко, С. В. Миопия как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани [Электронный ресурс] / С. В. Снытко, Т. С. Хейло // X Съезд офтальмологов России: сб. науч. ст. – 2015. – Режим доступа: <https://euepress.ru/article.aspx?17340>. – Дата доступа: 08.10.2021.
9. Сазанов, А. В. Возможное участие тироксина в регуляции β -адренореактивности миометрия / А. В. Сазанов, В. И. Циркин, С. А. Дворянский // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 45–47.
10. Романцова, Т. И. Беременность и роды у женщин с гиперпролактинемией [Электронный ресурс] / Т. И. Романцова // Трудный пациент – 2005. – № 7. – Режим доступа: <https://t-patient.ru/articles/6400/> – Дата доступа: 08.10.2021.

FEATURES OF ANAMNESIS IN WOMEN WITH WEAKNESS OF LABOR ACTIVITY

Melnik E.V.

*State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Belarus*

The question of the etiology and pathogenesis of the weakness of labor activity is still debatable. The purpose of the work: to study the features of somatic and obstetric-gynecological anamnesis in women with weakness of labor activity. The anamnesis of 152 women with labor weakness was analyzed, the data obtained were compared with the indicators of 196 women without this pathology in childbirth. It has been established that the weakness of labor activity is more often observed in pre-pregnant, primiparous women. In the anamnesis, these patients were more often observed: fibroadenosis of the breast, chronic tonsillitis, chronic tubulointerstitial nephritis, myopia, hypoplasia of the thyroid gland. Pregnancy was more often complicated by acute respiratory infections, acute vaginitis, thrombocytopenia, preeclampsia, large fetus, oligohydroamnion, premature rupture of fetal membranes.

Keywords: weakness of labor activity, risk factors, etiopathogenesis, hypotonic dysfunction of the uterus.

Поступила 15.10.2021

УДК 618.173+618.173-089]-036.1-071

АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОК С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ МЕНОПАУЗЫ

Милош Т. С.

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

Резюме. У 41 женщины с удаленными яичниками, у 32 с естественной менопаузой и у 30 контрольных пациенток, находившихся в учреждении здравоохранения УЗ «Гродненская клиническая больница №4», проанализированы соматические и клинические данные. Установлено, что у прооперированных пациенток в сравнении с естественной менопаузой преобладали заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и эндокринной систем. Выявлены статистически значимые показатели нейровегетативных симптомов, соответствуя климактерическому синдрому средней степени тяжести ($p < 0,001$), метаболические ($p < 0,05$) и психоэмоциональные ($p < 0,001$) симптомы, подтверждая климактерический синдром легкой степени в отличие от аналогичных показателей контрольной группы. Среди прооперированных пациенток отмечено повышение нейровегетативных симптомов в сравнении с участницами с симптомами естественной менопаузы ($p < 0,05$).

Ключевые слова: женщины, хирургическая менопауза, естественная менопауза, соматический статус, модифицированный менопаузальный индекс.

Введение. Известно, что менопаузальный переход, оперативное удаление яичников (УЯ) изменяют функциональное состояние репродуктивной системы, оказывая выраженное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы у женщин. Вследствие формирования постовариэктомического синдрома в 80,0% случаев наблюдается симптомокомплекс нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений, обуславливая прогрессирование сердечно-сосудистых

заболеваний, рост инфарктов миокарда и инсультов из-за недостатка половых гормонов, возрастание риска развития атеросклероза, артериальной гипертензии у 50% женщин [1]. Поэтому, изучение патогенетических звеньев развития патологических расстройств в менопаузе, возникающих при недостатке половых гормонов, даст возможность разработки и внедрения новых эффективных методов их лечения и профилактики, что является актуальным в настоящее время [2, 3].

Вместе с тем, в настоящее время не до конца исследованы клинические особенности и соматический статус у пациенток с различными типами менопаузы, диагностика и лечение климактерических расстройств данных групп женщин остаются проблемой. Поэтому, исследование клинических и соматических данных у пациенток с хирургической и естественной менопаузой (ЕМ) представляет значительный интерес.

Цель. Проанализировать соматические и клинические данные у женщин с различными видами менопаузы.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет, УЗ «Гродненская клиническая больница №4». Обследовано 103 женщины перименопаузального возраста, разделенных на три группы: I группа – 41 женщина с хирургической менопаузой (ХМ), II группа – 32 женщины с естественной менопаузой, контрольная группа – 30 женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов.

Критериями включения в I группу были: возраст 44–57 лет, в анамнезе тотальная аднексэктомия с гистерэктомией либо изолированное удаление яичников. Средний возраст женщин на момент обследования составил $50,2 \pm 4,9$ года, возраст проведения оперативного вмешательства – $49,1 \pm 3,1$ года, длительность менопаузы – давность операции от 1 года до 5 лет; наличие климактерических симптомов (КС). Показаниями к оперативному вмешательству явились миома матки, доброкачественные опухоли придатков матки, аденомиоз, воспалительные тубовариальные образования.

Критерии включения пациенток во II группу обследования: возраст 44–57 лет, аменорея 1 год и более, наличие клинических и лабораторных (уровень фолликулостимулирующего гормона в крови более 30 МЕ/л) признаков эстрогенного дефицита. Средний возраст пациенток на момент обследования составил $51,0 \pm 4,3$ года лет, возраст наступления менопаузы – $49,2 \pm 3,3$ года, длительность менопаузы – от 1 года до 5 лет, наличие КС.

Критериями включения пациенток в контрольную группу исследования явились: возраст 43–55 лет, наличие менструаций. На время обследования средний возраст женщин данной группы – $44,8 \pm 5,2$ лет, у которых возрастная перестройка протекала без осложнений.

Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия 3-й степени по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 (уровень систолического артериального давления ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолического ≥ 110 мм рт.ст.), симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов головного мозга, периферических артерий, сердечная недостаточность; бронхиальная астма и тяжелые заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью; печеночная и почечная недостаточность; сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, протекающие с нарушениями ее функции; мигрень, эпилепсия, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

У всех женщин был изучен акушерско-гинекологический анамнез, антропометрия, расчет ИМТ. Степень тяжести КС оценивали по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ) Н. Кирретманн в модификации Е. М. Вихляевой, 2008 [4]. Изучены нейровегетативные (нестабильное артериальное давление, головные боли, вестибулопатии, сердцебиение, потливость, отечность, повышенная возбудимость, сонливость, нарушение сна, приливы, приступы удушья),

метаболические и психоэмоциональные (утомляемость, снижение памяти, повышенная плаксивость, изменение аппетита, депрессия) симптомы. Степень выраженности каждого симптома определялась по 4-бальной шкале: 0 баллов – норма; 1 балл – мало выраженная легкая степень; 2 балла – симптомы средней степени тяжести; 3 балла – выраженная степень проявления климакса. Подсчет баллов проводился отдельно по 3 группам симптомов, также оценивалась общая сумма баллов. Значения ММИ по шкале нейровегетативных симптомов до 10 баллов рассматривали как отсутствие КС, от 10 до 20 баллов – как КС легкой степени; от 21 до 30 баллов – как КС средней степени тяжести; от 31 балла – как тяжелый КС. Метаболические и психоэмоциональные нарушения, оцененные в пределах 1–7 баллов, определялись как КС легкой степени; 8–14 баллов – средней; свыше 14 баллов – тяжелой степени. Сумма всех полученных данных формировала суммарное значение ММИ: 12–34 балла соответствовали легкой степени КС; 35–58 баллов – средней степени; более 58 баллов – тяжелому течению КС.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6.0». После проверки данных на нормальность, рассчитывали медиану, межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Для оценки статистической значимости различий при неравномерном распределении признака использовался U-критерий Манна-Уитни. При описании относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95% ДИ) по формулам Клоппера–Пирсона (Clopper–Pearson interval). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Среди обследованных пациенток экстрагенитальная патология выявлялась у большинства. Сопутствующие соматические заболевания встречались в 83% женщин с ХМ, у пациенток с ЕМ – в 93,3%, у контрольной группы – 37,5%.

При этом частота заболеваний сердечно-сосудистой системы превалировала, составив 27,0%, преобладала у женщин с ХМ – 34,1 (95% ДИ 20,1–50,6), у пациенток с ЕМ – 15,6 (95% ДИ 5,9–31,3), у контрольных участниц – 5,5 (95% ДИ 3,7–13,2). Заболевания желудочно-кишечного комплекса отмечены в 21,6% и встречались у прооперированных женщин в 19,0 (95% ДИ 8,6–34,1), у пациенток с естественным снижением половых гормонов в 21,9 (95% ДИ 9,3–39,9), в контрольной группе – 15,6 (95% ДИ 9,8–22,6). Частота патологии дыхания установлена в 16,2%, ровнясь в первой группе 12,2 (95% ДИ 4,1–26,2), во второй группе 12,5% (95% ДИ 3,5–29,0) и третьей группе 9,2 (95% ДИ 1,5–19,3). Уровень фиброзно-кистозной мастопатии – 10,8% ровнясь у пациенток с удалением яичников 7,3 (95% ДИ 1,5–19,9), у женщин с ЕМ 12,5 (95% ДИ 3,5–29,0), у контрольных респонденток – 2,3 (95% ДИ 0,9–9,7). Патология почек установлена в 13,5%, составив в трех исследуемых группах 21,9 (95% ДИ 10,6–37,6), 6,3 (95% ДИ 0,8–20,8) и 3,3 (95% ДИ 0,8–17,2) наблюдений соответственно. Варикозное расширение вен нижних конечностей регистрировалась в 6,8%, ровнясь у пациенток с ХМ 14,6 (95% ДИ 5,6–29,8), у женщин с биологической менопаузой 21,9 (95% ДИ 0,8–22,1) и интактных участниц 10,0 (95% ДИ 2,1–26,5). Частота эндокринных заболеваний наблюдалась в 9,5%, преобладая у прооперированных пациенток – 14,6 (95% ДИ 5,6–29,2), у женщин с ЕМ – 12,5 (95% ДИ 3,5–28,9), у респонденток – 3,3 (95% ДИ 0,08–17,2).

Отмечался отягощенный гинекологический анамнез – преобладали доброкачественные заболевания матки – миомы, лейомиомы, составив 32,5%, при этом у женщин с удалением яичников – 68,3 (95% ДИ 51,9–81,9), с естественным угасанием репродуктивной функции – 31,3 (95% ДИ 16,1–50,0), у интактных участниц – 21,9 (95% ДИ 9,3–39,9). Количество эрозий шейки матки наблюдалось в 26,3% при этом в группе постоварэктомии составило 46,3 (95% ДИ 30,7–62,6), у женщин с ЕМ – 25 (95% ДИ 11,5–43,4), у контрольных пациенток – 16,7 (95% ДИ 5,6–34,7). Хронический аднексит составил 8,8% ровнясь в трех исследуемых группах 7,3 (95% ДИ 1,5–19,9), 18,8 (95% ДИ 7,2–36,4), 13,3 (95% ДИ 3,8–30,7) наблюдений соответственно. Кисты, кистомы

яичников отмечены в 18,4% при этом у прооперированных женщин 36,6 (95% ДИ 22,1–56,1), у пациенток с естественным угасанием репродуктивной функции – 16,7 (95% ДИ 5,6–34,7), у интактных участниц – 3,3 (95% ДИ 0,08–17,2). Патология эндометрия – гиперплазия, полипы установлена в 9,6%, составляя у пациенток с ХМ 29,3 (95% ДИ 16,1–45,5), с ЕМ – 28,1 (95% ДИ 13,8–46,8), у контрольных женщин – 20 (95% ДИ 7,7–38,6).

В основных группах преобладали женщины со средне-специальным образованием, имевшие высокую стрессовую нагрузку, нормопонирующий менструальный цикл, составивший $26,9 \pm 1,6$ дней со средней продолжительностью менструации 5 Ме (5; 6) дней.

У прооперированных пациенток ИМТ составил 28,3 Ме (25,3; 31,98) кг/м², у женщин с ЕМ ровнялся 30,6 Ме (27,9; 33,98) кг/м², указывая на нарушение жирового обмена и ожирение в сравнении с группой контроля 24,0 Ме (18,6; 27,28).

Среди прооперированных женщин выполнена экстирпация матки с придатками в 55% (95% ДИ 34,4–63,7) случаях, надвлагалищная ампутация матки с придатками – у 20,4% (95% ДИ 10,2–34,3) пациенток, двусторонняя овариэктомия – у 24,5% (95% ДИ 13,3–38,9) участниц. У всех пациенток с удаленными яичниками наблюдались клинические проявления постовариэктомического синдрома.

При анализе данных ММИ (таблица 1) медианное значение ММИ по шкале нейровегетативных симптомов у прооперированных пациенток ($p < 0,001$) и с ЕМ ($p < 0,001$) соответствовало КС средней степени тяжести и статистически значимо отличалось от аналогичных показателей контрольной группы. Метаболические симптомы стандартной «Шкалы оценки ММИ» у пациенток с ХМ и ЕМ соответствовали КС легкой степени и встречались статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов.

Таблица 1 – Характеристика модифицированного менопаузального индекса (ММИ) у женщин с хирургической менопаузой (ХМ) и естественной менопаузой (ЕМ), в контрольной группе

Показатели ММИ (степень выраженности в баллах)	Группы женщин		
	Контроль (n=30)	ЕМ (n=32)	ХМ (n=41)
Нейровегетативные симптомы	4,4 (4,1; 7,3)	20,5 (14,4; 25,5)**	24,5 (17,0; 31,0)**#
Метаболические симптомы	1,0 (1,3; 2,1)	4,1 (2,3; 5,3)*	4,2 (3,1; 6,1)*
Психоэмоциональные симптомы	1,4 (1,1; 3,2)	7,2 (3,1; 11,4)**	6,5 (5,0; 10,0)**
Менопаузальный индекс – сумма баллов	7,3 (5,1; 11,6)	28,2 (22,7; 38,5)	37,1 (25,7; 43,4)

Примечания: 1 – Данные представлены в виде медианы Ме (25-й; 75-й процентиля). 2 – * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп. 3 – # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями опытных групп.

Психоэмоциональные симптомы свидетельствовали о КС легкой степени выраженности у прооперированных женщин ($p < 0,001$) и с ЕМ ($p < 0,001$) и статистически значимо отличались от показателя контрольной группы. Полученные нами данные медианного значения суммарного ММИ указывают на то, что у пациенток с ХМ имел место КС средней степени тяжести (суммарный ММИ – 37 (30; 43) баллов), у пациенток с ЕМ – КС легкой степени тяжести (суммарный ММИ – 28 (23; 38) баллов). У женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов медианное значение суммарного ММИ 7 (5; 11) баллов свидетельствует об отсутствии КС.

Был проведен анализ данных и рассчитан коэффициент корреляции Спирмена (r). Установлено, что имеется прямая зависимость между частотой экстрагенитальной

патологии среди прооперированных пациенток и женщин с естественной менопаузой и степенью тяжести климактерических нарушений, который составил $r=0,56$ ($p<0,001$) и $r=0,87$ ($p<0,05$) наблюдений соответственно.

Выводы. Итак, экстрагенитальная патология встречалась среди пациенток с естественным угасанием репродуктивной функции на 10,3% чаще, чем у прооперированных и на 45,5% чаще в сравнении с практически здоровыми женщинами. Среди пациенток в состоянии хирургической менопаузы в сравнении с естественной менопаузой преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, патологии дыхания и эндокринные заболевания.

Таким образом, у пациенток с удаленными яичниками в сравнении с женщинами, имеющими естественное снижение половых гормонов, наблюдаются более тяжелые климактерические расстройства и наиболее выраженные нейровегетативные нарушения. Выявлена прямая корреляционная связь между частотой экстрагенитальной патологии среди прооперированных пациенток и женщин с естественной менопаузой и степенью тяжести климактерических нарушений.

Кроме того, соматический статус женщин с высокой частотой встречаемости заболеваний органов малого таза и избыточной массой тела усугубляют течение климактерия, что обосновывает необходимость создания эффективных реабилитационных мероприятий, способствующих восстановлению соматического и социального статуса данных пациенток.

Литература

1. Митьковская, Н. П. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и стратификация кардиоваскулярного риска у женщин с постоварикотомическим синдромом / Н. П. Митьковская и [др.] // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 5. – № 14. – С. 3–10.

2. Добрынина, И. С. Особенности соматической патологии у женщин в климактерии / И. С. Добрынина, О. Н. Красноруцкая, А. В. Сивкова, Е. В. Белозерова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22. № 1. – С. 86–93.

3. Карахалис, Л. Ю. Влияние экстрагенитальной, гинекологической патологии в позднем репродуктивном возрасте и перименопаузе на возникновение миом матки / Л. Ю. Карахалис, О. К. Федорович // Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – № 3–4. – С. 45–50.

4. Вихляева, Е. М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е. М. Вихляева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.

ANALYSIS OF SOMATIC AND CLINICAL DATA OF PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF MENOPAUSE

Milosh T. S.

UO «Grodno state medical University», Grodno, Belarus

Summary. Somatic and clinical data were analyzed in 41 women with removed ovaries, 32 with natural menopause and 30 control patients who were in the healthcare institution of the Grodno Clinical Hospital No. 4. It was found that diseases of the cardiovascular, respiratory and endocrine systems prevailed in the operated patients in comparison with the natural menopause. Statistically significant indicators of neurovegetative symptoms were revealed, corresponding to menopausal syndrome of moderate severity ($p<0.001$), metabolic ($p<0.05$) and psychoemotional ($p<0.001$) symptoms, confirming mild menopausal syndrome in contrast to similar indicators of the control group. Among the operated patients, an increase in neurovegetative symptoms was noted in comparison with participants with symptoms of natural menopause ($p<0.05$).

Key words: women, surgical menopause, natural menopause, somatic status, modified menopausal index.

Поступила 04.10.2021

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ЮНЫХ ПЕРВОРОДЯЩИХ

Можейко Л.Ф., Маркова Е.Д.

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

Резюме. Беременность девушек-подростков – серьезная медико-социальная проблема. Риск осложнений в период гестации, родов и послеродового периода у юных девушек значительно выше, чем у беременных оптимального репродуктивного возраста. В настоящее время подростки имеют низкий уровень физического развития, общесоматического здоровья и высокую распространенность гинекологической патологии [3].

Ключевые слова: беременность девушек-подростков, роды у несовершеннолетних, осложнения беременности и родов у несовершеннолетних, особенности послеродового периода, состояние новорожденных.

Введение. В Республике Беларусь проблема ювенильного акушерства с годами не теряет своей актуальности и на сегодняшний день находится на пике значимости. Распространение ряда девиантных медико-социальных тенденций среди несовершеннолетних приводит к снижению возраста начала половой жизни, увеличению сексуальной активности среди подростков, что приводит к значительному увеличению числа беременных женщин юного возраста.

Юными могут быть беременные, не достигшие половой зрелости, их паспортный возраст колеблется от 12–18 лет. Так, ежегодно в мире происходит около 15 миллионов деторождений среди девушек в возрасте до 15 лет, что составляет 2% – 4,5% от общего количества родов [1], при этом 5 млн. вынуждены прибегать к прерыванию беременности. Часто юные женщины бывают социально неустроенными, живут в неполных семьях, не состоят в браке, не работают и не учатся. Следовательно, они не всегда могут обеспечить себя и своего будущего ребенка. До 15% новорожденных, брошенных в родильных домах, являются детьми юных матерей. Примерно такое же количество младенцев, рожденных подростками, содержится в домах ребенка в связи с неспособностью матери выполнять свои родительские обязанности.

Подростковая беременность – проблема не только медицинская, но и психологическая, социальная, юридическая. Юные первобеременные, являясь физиологически и психологически незрелыми, представляют особую группу риска по развитию осложнений в период беременности, родов и послеродового периода [2]. Согласно рекомендациям ВОЗ и статистического бюро ООН, оптимальным возрастом материнства является период от 20–35 лет.

Актуальность проблемы ювенильного акушерства, имеющей тенденцию к увеличению как в мире, так и в стране, существующие в научной литературе различные мнения в отношении особенностей течения беременности, родов, послеродового периода у юных первородящих послужили основанием для исследования, в ходе которого в качестве приоритетных рассматривались следующие задачи:

1. Изучить уровень образования, социальный статус, в т. ч. семейное положение юных первобеременных.
2. Выявить основные методы контрацепции, используемые девушками-подростками.
3. Оценить состояние соматического и репродуктивного здоровья на момент наступления беременности и в течение беременности.

4. Проанализировать основные осложнения на различных сроках гестации у юных женщин.

5. Изучить особенности течения родов, послеродового периода у юных первородящих, состояние их новорожденных детей.

Цель исследования: Изучить особенности течения беременности, родов и послеродового периода у юных первородящих женщин, родоразрешенных в УЗ «1-я ГКБ» г. Минска за период 2015–2020 гг.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено методом клинического катamnестического наблюдения. В качестве материала использована медицинская документация 100 юных первобеременных женщин, находившихся в акушерском стационаре УЗ «1-я ГКБ» г. Минска в 2015–2020 гг. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакетов языка программирования «Python».

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст юных женщин варьировал от 14 до 17 лет. Средний возраст составил $16,84 \pm 0,9$ лет. Анализ семейного положения свидетельствует о том, что зарегистрированный брак наблюдался в 65% случаев. Одинокими незамужними были 35% юных беременных. Анализ социального положения показал, что 14,2% девушек были учащимися школ, 32,6% – учащимися колледжей, 12% – студентками высших учебных заведений, 10,9% – работали, 30,4% являлись безработными. Средний возраст менархе составил $12 \pm 1,25$ лет.

Средний возраст начала половой жизни – $14,5 \pm 1,21$ лет, причем беременность наступила в течение 1–2 лет от начала половых контактов, что косвенно свидетельствует о недостаточной грамотности среди девушек подросткового возраста. Установлено, что 43,9% подростков не использовали средства контрацепции. Перенесенные ИППП (хламидиоз, трихомониаз, микоплазмоз, ВПЧ, ВИЧ) наблюдались в 23% случаев. Структура методов контрацепции в исследуемой группе представлена на рисунке 1.

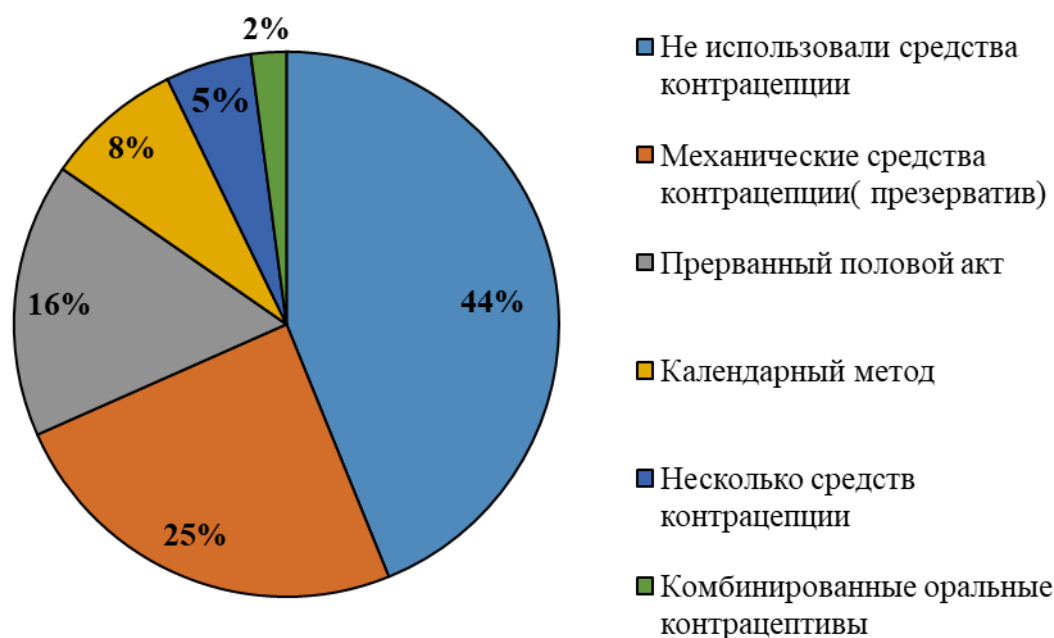


Рисунок 1 – Структура методов контрацепции

Первое обращение в женскую консультацию в сроке до 12 недель беременности («ключевой период» закладки органов и систем у плода) наблюдалось у 40,82% юных первородящих, 13–20 недель – у 39,8%, 21–30 недель – у 10,2%, 5,10% – в сроке 30–36 недель, причем 4,08% юных женщин не наблюдались в женской консультации.

Огромный вред состоянию репродуктивной системы наносят аборт, особенно прерывание первой беременности в подростковом возрасте, протекающей в условиях анатомической и функциональной незрелости организма. По данным проведенного исследования, отягощенный акушерский анамнез (аборт, невынашивание беременности, самопроизвольные выкидыши), наблюдался в 18% случаев. Так, среди девушек-подростков отмечены искусственные аборты в 8% случаев, из них в 3% по медицинским показаниям (ввиду множественных пороков развития плода), в 5% – по желанию самой женщины. Самопроизвольное прерывание беременности в ранние (до 12 недель) и поздние сроки (до 22 недель) наблюдалось в 6% и 4% случаев соответственно.

Соматическая патология в анамнезе наблюдалась у 36% юных беременных, в структуре которой преобладали заболевания дыхательной системы – (8%), заболевания мочевыделительной системы – (8%), заболевания сердечно-сосудистой системы – (6%), заболевания эндокринной системы – (6%), патологии других органов и систем – (8%). Как видно из рисунка 2, гинекологические заболевания в анамнезе отмечены у 68% подростков.

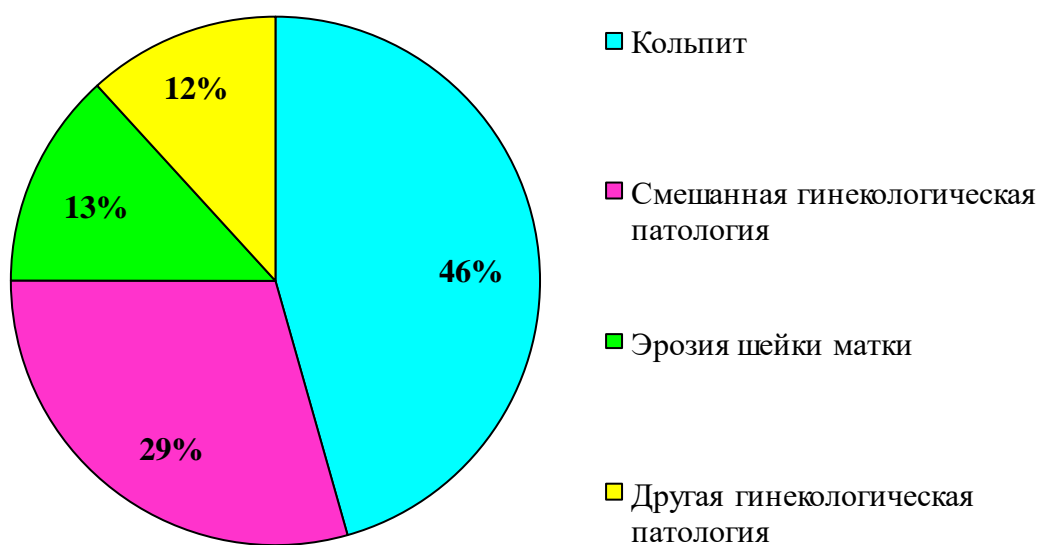


Рисунок 2 – Структура гинекологической патологии у юных женщин

Осложненное течение беременности наблюдалось у 70 (70%) юных беременных: анемия – (60%), гестационный пиелонефрит – (24%), отеки – (14%), протеинурия – (8%), гестационная гипертензия – (8%), гипотензия беременных – (4%), гипотиреоз – (9%), ИЦН – (8%), кольпит – (23%), маловодие – (5%), многоводие – (6%). Среди урогенитальных инфекций преобладали: кандидоз – (12%), 3% – герпес, 2% – хламидиоз, 2% – энтерококковая инфекция, 2% – эшерихиоз, 1% – микоплазменная инфекция, 29% – смешанные инфекции.

У 20 из 23 юных первородящих, гестационный период которых осложнялся хронической фетоплацентарной недостаточностью и гипоксией плода, беременность протекала на фоне хронической никотиновой интоксикации. По данным доплерометрии, гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод» были выявлены у 25(25%) пациенток.

Высокий процент (60%) анемии при подростковой беременности объясняется совокупностью физиологических процессов, происходящих в период беременности (увеличение ОЦК на 40%, нарушение продукции эритроцитов, гормональная перестройка организма, затраты железа на рост плода и на функционирование

плаценты), а также особенностями пубертатного периода (несоответствие между потребностями в железе и его поступлением в организм, возрастающее потребление железа из-за бурного процесса роста, увеличение ОЦК, мышечной массы, нарушение менструальной функции в период становления репродуктивной системы). Анемия, возникающая у большинства несовершеннолетних, является фактором высокого риска по снижению толерантности к кровопотере в родах, что показано на рисунке 3.

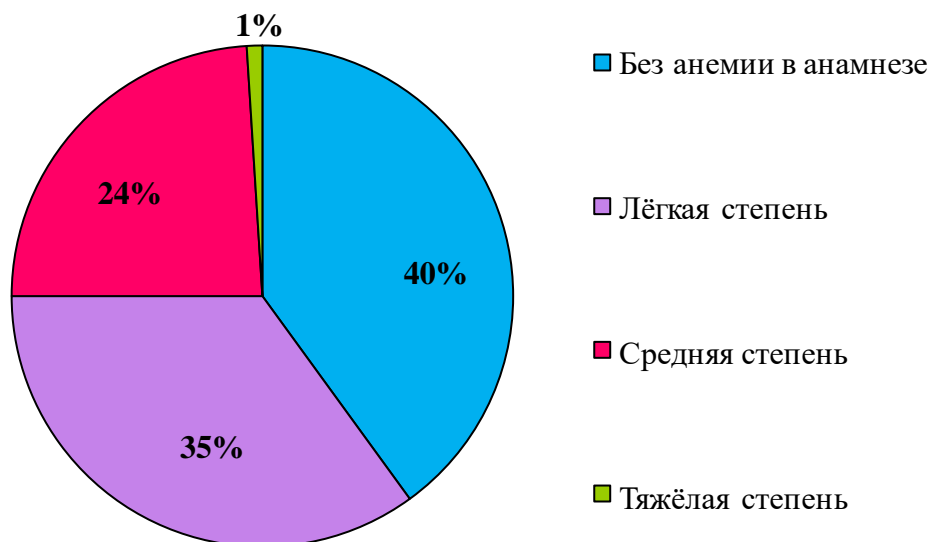


Рисунок 3 – Степени тяжести анемий у юных первородящих

Роды завершились в 83,8% случаев через естественные родовые пути, в 16,2% – операцией кесарева сечения, что отмечено на рисунке 4. Срочные роды регистрировались в 89,7% случаев, преждевременные – в 10,3%. Осложненное течение родов у юных рожениц наблюдалось у 94 (94%) юных первородящих. Необходимо отметить, что первичная слабость родовой деятельности наблюдалась в 13% случаев, вторичная – в 4%, угрожающая гипоксия плода – в 11% случаев. Преждевременное излитие околоплодных вод отмечалось у 76% юных первородящих женщин; светлые прозрачные околоплодные воды регистрировались в 81,4% случаев, меконеальные воды – в 18,59%, что является косвенным маркером гипоксии плода.

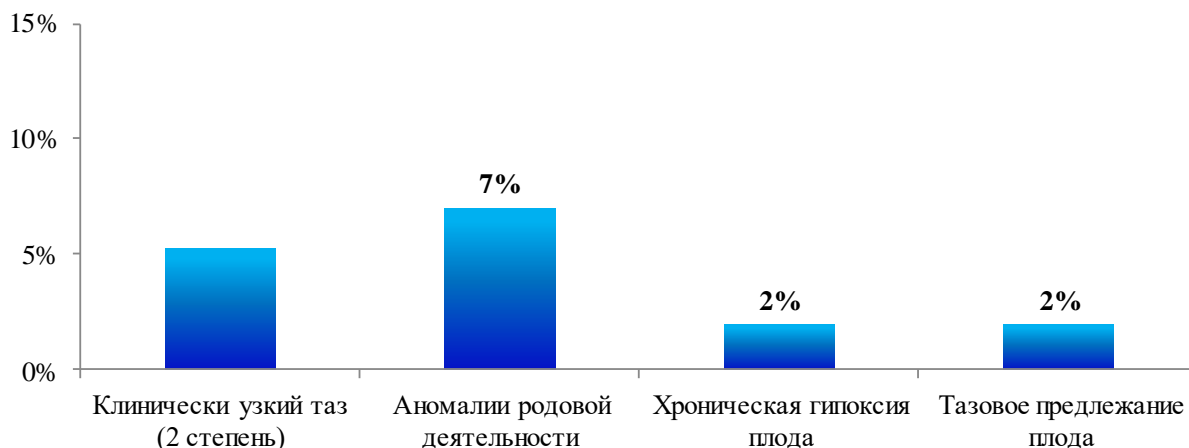


Рисунок 4 – Показания к операции кесарева сечения

Социальная дезадаптация в юном возрасте ведет к негативному психологическому отношению к беременности и родам. Юные первобеременные плохо переносят родовой стресс, ведут себя неадекватно, что часто становится причиной родового травматизма. Среди осложнений угрожающий разрыв промежности наблюдался в 47% случаев (с целью предупреждения разрыва промежности в 43% использовали эпизиотомию, в 3% случаев – перинеотомию), разрывы влагалища – 10%, разрыв шейки матки – 11%, причем разрыв 1 степени – 9%, разрыв 2 степени – 2%, разрыв промежности – 7%. Кровотечение в раннем послеродовом периоде наблюдалось у 5 (5%) рожениц, что потребовало у 3 (3%) гемотрансфузии. Гипогалактия наблюдалась в 57% случаев.

Всего у юных беременных родились 100 детей. Перинатальной смертности не было выявлено. Средний вес новорожденных составил 3499 г, средний рост – 52 см, средняя окружность головки и груди – 35 см и 34 см, соответственно. Врожденные пороки развития диагностированы у 14% новорожденных, среди них пороки сердца – (6%), 4% – патология ЦНС, в 2% – комбинированные пороки развития, 2% – расщелина твердого неба. По шкале Апгар 6/7 баллов имели 8,99% новорожденных, 4,49% – 7/8 баллов, 86,52% – 8/8 баллов. Как видно из рисунка 5, высокий процент быстрых и стремительных родов, которые регистрировались в 14,11% случаях, способствовал увеличению родового травматизма и наступлению асфиксии плода. 13,48% новорожденных родились в состоянии асфиксии.

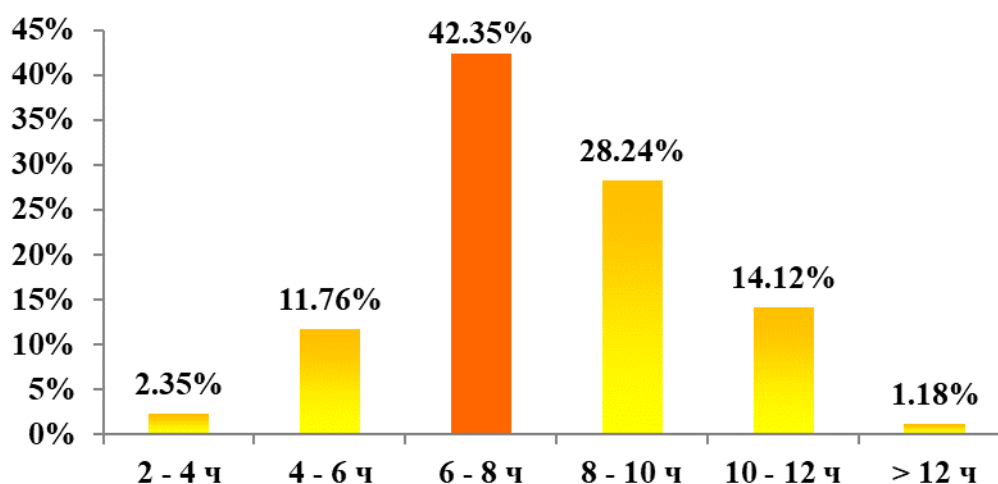


Рисунок 5 – Продолжительность родов у юных первородящих

Заключение. Среди юных первородящих наблюдается тенденция к раннему началу половой жизни ($14,5 \pm 1,21$ лет), что в ассоциации с низким уровнем образования (14,2% – учащиеся школ, 32,6% – учащиеся колледжей) и профессионального статуса (30,4% – безработные) способствует наступлению нежелательной беременности, распространению ряда генитальных инфекций (перенесенные ИППП наблюдались в 23% случаев). В юном возрасте течение беременности и родов зависит от состояния здоровья, включая генитальную и экстрагенитальную патологию, высокий процент которой наблюдается как до, так и во время беременности (соматическая патология в анамнезе наблюдалась у 36% подростков, гинекологические заболевания отмечены у 68% подростков, перенесенные ИППП наблюдались в 23% случаев, урогенитальные инфекции – в 41% случаев). Именно это обстоятельство, а также незрелость организма в целом, объясняет высокий процент осложнений (осложненное течение беременности наблюдалось у 70% юных беременных), возникающих в период беременности и родов у этой категории женщин.

Факт поздней явки подростков в женскую консультацию (первое обращение в женскую консультацию в сроке до 12 недель беременности, «ключевом периоде» закладки органов и систем у плода, наблюдалось у 40,82% юных первородящих, в 13–20 недель – 39,8%, в 21–30 недель – 10,2%, в 30–36 недель – 5,10%, не наблюдались в женской консультации 4,08% юных женщин), приводит к тому, что беременность подростков протекает без необходимого внимания врачей, что оказывает негативное влияние на здоровье новорожденных и репродуктивное здоровье будущих юных матерей. Особое внимание следует уделять проведению комплексной оценки состояния здоровья юной беременной и плода, а также своевременному использованию современных технологий для коррекции акушерских и перинатальных осложнений у юных первородящих. Вопрос о возможности вынашивания беременности и родов у подростков должен решаться, основываясь на тщательной, индивидуальной оценке состояния здоровья юной женщины, ее социально-психологических особенностей и данных специального акушерского обследования.

Результаты проведенных исследований наглядно свидетельствуют о важности проблемы ювенильного акушерства, что требует санитарно-просветительской пропаганды, направленной на формирование оптимальных репродуктивных и брачных установок среди молодежи.

Литература

1. Красникова, М.Б. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у девочек-подростков / М. Б. Красникова, В. Л. Юлдашев, Т. Б. Трубина // Журнал Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. С. 15–18.
2. Можейко, Л. Ф. Становление репродуктивной системы у девочек-подростков и коррекция ее нарушений / Л. Ф. Можейко // Монография. – Минск 2002. – 231 с.
3. Самчук, П. М., Розалиева, Ю. Ю. Течение беременности и родов у первородящих подростков в современных условиях / Самчук, П. М., Розалиева, Ю. Ю // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – № 9. – С. 85–88.

FEATURES OF ADOLESCENT PREGNANCY, CHILDBIRTH AND POSTNATAL PERIOD

Mozheiko L.F., Markova E.D.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

Adolescent pregnancy is a serious medical and social problem. Risk of complications during adolescent gestation period, childbirth and postpartum period is much higher than in optimal reproductive age pregnancy. Nowadays adolescent have low level of physical growth, low level of somatic health and high prevalence of gynecological pathology. So, every year in the world there are about 15 million births among girls under the age of 15, which is 2% – 4.5% of the total number of births, and another 5 million are forced to resort to abortion. According to the recommendations of the WHO and the UN Statistical Office, the optimal age of motherhood is the period from 20–35 years.

Keywords: adolescent pregnancy, childbirth of teenage girls, postnatal period features, complications of adolescent pregnancy and childbirth, the condition of newborn young mothers.

Поступила 13.09.2021

МНОГОФАКТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Небышинец Л.М.¹, Воскресенский С.Л.^{1, 2}, Зеленко И.В.²

¹ Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

² Учреждение здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области»,
Минск, Беларусь

Резюме. В настоящей работе приводится тематический обзор публикаций, посвященных проблеме многофакторных нарушений соединительной ткани (МНСТ) и их влиянию на течение беременности и родов. Учитывая значительную частоту возникновения акушерских и перинатальных осложнений при наличии МНСТ, сделан вывод, о необходимости верификации диагноза МНСТ у беременных и целесообразности проведения дальнейших исследований для разработки критериев прогнозирования у них осложнений гестации и родов.

Ключевые слова: многофакторные нарушения соединительной ткани, дисплазия соединительной ткани, беременность, роды, новорожденный.

Введение. «Вездесущность», уникальность структуры и функции соединительной ткани в организме создают условия для возникновения огромного числа ее аномалий. Соединительная ткань является «опорным каркасом» для всех тканей и органов, в том числе, испытывающих повышенную функциональную нагрузку во время беременности и родов. В таком случае, состояние соединительной ткани, в частности, наличие соединительнотканной дисплазии, может в существенной степени влиять на течение и исход беременности и родов.

Цель исследования: проанализировать существующие данные по проблеме многофакторных нарушений соединительной ткани и их влиянию на течение беременности и родов.

Материалы: публикации зарубежных и отечественных авторов с 1971 по 2021 годы.

Методы: систематический анализ и обобщение литературных данных.

Наследственным нарушениям соединительной ткани (ННСТ), относящимся к значимым медико-социальным проблемам, в последние годы уделяется большое внимание. В соответствии с Национальными рекомендациями «Диагностика и лечение наследственных и мультифакториальных нарушений соединительной ткани» (Минск, 2014) при ННСТ условно можно выделить две группы синдромов – моногенные с известными согласованными диагностическими критериями и многофакторные несиндромные формы, не имеющие на сегодняшний день точного молекулярного подтверждения [1].

В отличие от моногенных синдромов многофакторные нарушения соединительной ткани (МНСТ) – это генетически гетерогенная патология, обусловленная изменениями в геноме вследствие мультифакторных воздействий на плод внутриутробно. В русскоязычной литературе МНСТ обозначаются либо как недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ), либо как дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [1, 2, 3].

Основной причиной развития МНСТ является нарушение синтеза волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, которому предшествуют изменения на уровне генома человека, нарушения обмена белков и ферментов, а также макро- и микроэлементов [1, 3]. Данные факторы приводят к синтезу измененного

коллагена и эластина в клетках, к их повышенной деградации, нарушению строения эластиновых и коллагеновых волокон и перестройки соединительной ткани [3, 4]. В случаях с МНСТ происходят мутации большого количества генов (заболевания с наследственной предрасположенностью), а перекомбинация аллелей приводит к формированию нового уникального генотипа [1, 3]. Таким образом, при МНСТ наследственная предрасположенность не всегда реализуется и приводит к развитию заболевания, чаще под совокупным воздействием экзогенных факторов (нерациональное питание, неправильный образ жизни, чрезмерные физические и умственные нагрузки, неблагоприятная экологическая обстановка, инфекции) при отсутствии профилактических мероприятий появляются и усугубляются признаки дисплазии соединительной ткани [5]. В подавляющем большинстве случаев генный дефект при МНСТ остается неустановленным [1].

Вместе с тем, считается, что нутрициальные факторы, прежде всего, дефицит витаминов, макро- и микроэлементов, являются одной из основных причин, способствующих развитию МНСТ [1, 3]. Указывается, в частности, на роль магния в патогенезе МНСТ и отдельных ее проявлений: дефицит магния в различных субстратах (волосы, эритроциты, ротовая жидкость) выявляется при соединительнотканной дисплазии. Взаимосвязь между уровнями магния и структурой соединительной ткани имеет фундаментальный характер, обусловленный участием таких магниевых-зависимых белков, как гиалуронсинтетаза, в поддержке структуры соединительной ткани [4, 6]. В связи с чем, можно предположить, что гипомagneмия, скорее всего, имеет патогенетическое значение в развитии МНСТ. Известно также, что медь участвует в процессе синтеза волокон соединительной ткани, входя в состав лизилоксидазы, ответственной за образование поперечных сшивок между молекулами коллагена [7]. Таким образом, с дефицитом меди в пище или нарушениями ее обмена может быть связано развитие МНСТ, что обосновывает применение и препаратов меди в лечебных целях у пациентов с соединительнотканной дисплазией.

Предположение, что патологические процессы соединительной ткани затрагивают весь организм и соответственно являются зоной интереса для врачей всех специальностей, было высказано еще в 20-х годах 20 века известным физиологом А. А. Богомольцевым, который, называя соединительную ткань «царицей», отмечал, что «состояние здоровья или болезни определяется состоянием соединительной ткани, которая выполняет множество жизненно важных функций, обеспечивая структуру органов и тканей, тканевую проницаемость, водно-солевое равновесие, иммунологическую защиту», (Богомолец, О. О. Вибрані праці, 1969). По своей сути А.А. Богомолец являлся пионером в изучении соединительнотканной дисплазии, как системного процесса, а не отдельных нозологий [3]. Однако, только в конце прошлого столетия исследования по изучению соединительной ткани вышли из синдромального подхода к проблеме и стали рассматриваться в рамках всеобъемлющей теории соединительной ткани, охватывающей множество областей и систем. В этот период накопился большой фактический материал, который систематизируется и по сей день.

Полисистемность и полиорганный характер поражения при МНСТ обусловлена «вездесущностью» соединительной ткани: она составляет около 50% всей массы тела, скрепляет все ткани организма и формируется с первых дней жизни плода. Также немаловажным является тот факт, что тератогенный терминационный период, т.е. предельно допустимые сроки, когда воздействие неблагоприятного фактора способно вызвать нарушения нормального морфогенеза, для многих органов и систем человека приблизительно одинаков [3]. Очевидно, что уникальность структуры и функции соединительной ткани создают условия для возникновения огромного числа ее аномалий.

Распространенность МНСТ среди населения значительно выше, чем можно было бы предположить: частота их выявления составляет от 20 до 80% в зависимости от

группы исследования и критериев, положенных в основу диагностики [1, 2, 3, 8]. Среди пациентов с МНСТ 53% составляют женщины [9]. Распространенность отдельных признаков МНСТ имеет половозрастные различия. Так, в частности, установлены половые различия в распространенности пролапса митрального клапана – самого распространенного проявления соединительнотканной дисплазии со стороны сердечно-сосудистой системы: соотношение девочек и мальчиков в подростковом возрасте определяют, как 3:1, а женщин и мужчин до 50 лет – 2:1 [10].

Таким образом, по самым скромным данным показатели распространенности МНСТ, по меньшей мере, соотносятся с распространенностью основных социально значимых неинфекционных заболеваний. Но, несмотря на высокую распространенность МНСТ среди населения, распознаваемость ее не превышает 2,4% [3, 9, 10].

Основной характеристикой МНСТ является широкий спектр клинических проявлений без определенной четкой клинической картины. В связи со сложностью специфической диагностики МНСТ (биохимической, гистологической, генетической) ведущим является выявление фенотипических и клинических проявлений данной аномалии [1, 2, 3]. Внешние и висцеральные признаки ДСТ, свидетельствующие о системном вовлечении соединительной ткани, включают в себя ряд признаков дисморфогенеза, указанных в Национальных клинических рекомендациях [1]. МНСТ могут проявляться как локомоторными, так и висцеральными симптомами, аномалии развития внутренних органов достаточно часто сочетаются с внешними проявлениями.

Следует, однако, отметить, что в МКБ-10 МНСТ, как и ДСТ, в отдельную рубрику не выделены. Однако при внимательной работе с классификацией можно найти соответствующий код для любого проявления МНСТ. При этом соединительнотканная дисплазия отнюдь не ограничивается диагнозами в рубрике M00–99 «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» («M35.7 Гипермобильный синдром», «M40.0 Кифоз позиционный» и другие). Другие диагнозы также отчетливо характеризуются нарушениями структуры соединительной ткани и включают в себя проявления МНСТ: I34.1 Пролапс [пролабирование] митрального клапана; I71.2 Аневризма и расслоение аорты; I83 Варикозное расширение вен нижних конечностей; I84 Геморрой; I86 Варикозное расширение вен других локализаций; N52.1 Миопия; N27.1 Подвывих (вывих) хрусталика; K07 Челюстно-лицевые аномалии (включая аномалии прикуса); K40 Паховая грыжа; K41 Бедренная грыжа; K42 Пупочная грыжа; K57 Дивертикулярная болезнь кишечника; K59.3 Мегаколон, не классифицированный в других рубриках; K63.4 Энтероптоз; N28.8 Другие уточненные болезни почек и мочеточника; D69.1 Качественные дефекты тромбоцитов; F45.3 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы. Таким образом, у практического врача есть возможность определить шифр ведущего на момент обращения проявления (синдрома) МНСТ и далее перечислить все выявленные патологические состояния, присущие соединительнотканной дисплазии и имеющие код по МКБ-10. В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями в диагноз не выносятся формулировки «наследственные нарушения соединительной ткани» или «недифференцированная дисплазия соединительной ткани», поскольку они не предполагают конкретной патологии и отсутствуют в МКБ-10.

Одна из основополагающих характеристик МНСТ как дисморфогенетического феномена – это то, что фенотипические признаки МНСТ могут отсутствовать при рождении или иметь очень незначительную выраженность (даже в случаях моногенных синдромов) и, подобно изображению на фотобумаге, проявляться в течение жизни. С годами количество признаков МНСТ и их выраженность нарастает прогрессивно. Максимальный прирост признаков происходит в возрасте 11–14 лет. В этот же период появляются различия в частоте признаков МНСТ в зависимости от пола. После «возрастного рубежа» – 16–17 лет – нарастание частоты и выраженности признаков

МНСТ идет медленнее [10]. Помимо этого, МНСТ служат предрасполагающим фактором развития большого количества заболеваний [11, 12]. В частности, у женщин с МНСТ повышается вероятность развития железодефицитных состояний, приводящих к тканевой гипоксии [13]. Как правило, у абсолютного большинства пациентов с МНСТ в возрасте старше 35 лет риск появления нового признака минимален. Но в данной возрастной группе основную проблему составляют осложнения диспластических синдромов, определяющие заболеваемость и/или инвалидизацию пациентов и летальные потери в группе [14].

Эти данные приобретают особую актуальность в связи с особенностями демографической ситуации в Республике Беларусь на современном этапе: наступил период сокращения численности женщин наиболее активного репродуктивного возраста – 20–29 лет, на долю которых приходится почти 60 процентов всех рождений. Вместе с тем увеличивается численность женщин в возрасте 30–39 лет, на долю которых приходится свыше 30 процентов всех рождений вторых и третьих детей («Эксперты – о новой госпрограмме дембезопасности, пиках рождаемости и прогнозах прироста населения страны», Рэспубліка 26, 2017).

Учитывая тот факт, что как известно, соединительная ткань образует «опорный каркас» для всех тканей и органов [3], в том числе, испытывающих повышенную функциональную нагрузку во время беременности и родов, понятно, что состояние соединительной ткани в существенной степени может влиять на течение и исход беременности. Являясь сопоставимой по важности с костной системой, соединительная ткань имеет, с одной стороны, формоопределяющее значение, а с другой, играет роль «метаболического каркаса», обеспечивающего физиологическое течение всех процессов в органах и тканях. При таком подходе становится очевидным, что несостоятельность соединительной ткани во всем организме женщины с вовлечением в патологический процесс органов и тканей репродуктивной системы будет предопределять системные нарушения функционирования как соматической, так и репродуктивной сферы женщины, и наличие соединительнотканной дисплазии будет способствовать появлению условий для возникновения самых разнообразных акушерских осложнений.

МНСТ в развитии акушерской патологии уделяется все больший интерес, поскольку встречаемость МНСТ среди женщин детородного возраста варьирует в пределах от 20–30% до 80% с более частыми проявлениями осложненного течения беременности и исхода родов [15, 16, 17, 18, 19].

Рассмотрение акушерских осложнений в аспекте «представительства» соединительной ткани в структуре женских репродуктивных органов, ее функционирования и нарушений метаболизма, обусловленных соединительнотканной дисплазией, выглядит чрезвычайно актуальным. Так, в частности, известно, что основу миометрия составляют гладкомышечные клетки. Однако наличие большого числа соединительнотканых перегородок между мышечными пучками и сосудами приводит к тому, что процентное содержание миоцитов в стенках матки по данным разных авторов колеблется от 70–85 до 42% [20].

По данным В. Dubrauszky и соавт. в теле матки общее количество эластичных и коллагеновых волокон составляет 63,0%, тогда как в шейке матки их количество – 90,8%. При этом, в теле матки доля эластических волокон выше, чем доля волокон коллагена (35,7% против 27,3%) в отличие от шейки матки, где их соотношение – 1:8. При беременности наблюдается выраженное процентное снижение общего количества волокнистых веществ, составляя 39,8% в теле матки и 82,7% в шейке матки. Кроме этого, во время беременности происходит значительно увеличение доли эластических волокон в структуре волокнистых веществ: в теле матки содержание эластических волокон составляет 37,8%, а содержание коллагеновых – всего 1,2%; соответствующие значения в шейке матки – 34,3% и 48,4% [21]. Таким образом, значительные

преобразования в соединительнотканном матриксе матки обусловлены самой беременностью. В этой ситуации становится очевидным, что сама же беременность является идеальной моделью для реализации прогрессивного течения МНСТ, и в таком случае беременность и МНСТ являются взаимоотягощающими факторами, характеризующимися взаимоотрицательным влиянием [6]. Что и подтверждается данными ряда авторов о более высокой частоте встречаемости патологии беременности у женщин с МНСТ по сравнению со здоровыми женщинами [6, 15, 16, 18, 19].

Интересным представляется тот факт, что клинические проявления соединительнотканной дисплазии могут впервые проявиться в период беременности. Так, например, установленные у женщин с МНСТ такие патологические изменения эндометрия, как несоответствие структуры эндометрия фазе менструального цикла, нарушение сосудистого компонента в строме эндометрия, снижение образования коллагена IV типа, могут приводить к нарушению процессов имплантации и возникновению угрозы прерывания беременности на ранних сроках [8]. Вполне вероятно, что основой данных осложнений являются как нарушение структуры соединительной ткани с патологическими изменениями функциональной активности ее клеточных компонентов и нарушениями состояния сосудистой стенки, так и патологический гормональный фон у женщин с соединительнотканной дисплазией. Очевидно, что изменение гормонального фона изменяет не только морфологию эндометрия, но и трансформирует рецепторный аппарат эндометрия. Угроза прерывания беременности в первом и втором триместрах беременности встречается у 50% беременных с наличием различных проявлений МНСТ, а угрожающие преждевременные роды наблюдаются в 5 раз чаще, чем у пациенток без соединительнотканной дисплазии [22].

В большинстве случаев у женщин с МНСТ невынашивание беременности обусловлено не только структурными изменениями соединительной ткани шейки матки, формированием истмико-цервикальной недостаточности (до 8%), являющейся основной причиной невынашивания у данной группы пациентов [22], но и изменением функциональной активности клеток соединительной ткани, поскольку дефицит магния, в частности, приводит к снижению активности фибробластов шейки матки, продуцирующих коллаген [4]. Эффективность препаратов магния у беременных с МНСТ была доказана в комплексной терапии угрозы преждевременных родов [15].

В связи с особенностями соматической патологии, связанной с вовлечением желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, у женщин с МНСТ ранний токсикоз беременных встречается в 42,6–48,6% случаев [6]. Системный дефект соединительной ткани с высокой частотой соматических заболеваний является также одной из причин проявлений симптомов урогенитальных нарушений во время беременности [12]. Изменения микроэлементного состава тканей организма и крови, функционального состояния клеток крови у пациентов с МНСТ являются причиной железодефицитных состояний, проявляющихся уже в первой половине беременности [15]. Кроме этого, железодефицитная анемия у беременных женщин с МНСТ сопровождается также дефицитом марганца и меди [7].

Еще одно важное акушерское осложнение – это преждевременный разрыв плодных оболочек, который наблюдается у пациенток с МНСТ от 16 до 50% случаев [6, 19]. Фактором преждевременного разрыва плодных оболочек, при этом может быть как нарушение структуры коллагена стенки сосудов, так и соединительной ткани амниотической оболочки.

Достаточно часто при МНСТ встречается плацентарная недостаточность – до 43,5% [15, 23]. Известно, что плацентарная недостаточность формируется в 14–20 недель беременности и связана с повреждением эндотелия маточно-плацентарных сосудов. Прогрессирование плацентарной недостаточности может происходить вследствие нарушений маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики и, как

следствие, транспортной, трофической, метаболической, эндокринной функций плаценты, морфологическим субстратом которых являются различные формы нарушения созревания плаценты вследствие системной несостоятельности соединительной ткани.

Способствовать формированию плацентарной недостаточности у беременных с МНСТ будут также изменения сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, обусловленные генерализованным уменьшением содержания коллагена в тканях. В связи с изменением структуры сосудистой стенки, изменений тромбоцитарного и плазменного компонентов свертывающей системы крови у женщин с МНСТ также наблюдаются различные геморрагические проявления: носовые кровотечения (25%), повышенная кровоточивость десен (23%), петехиально-пятнистый тип кровоточивости (7%). Установлено, что особенности строения сосудистой стенки и изменения в системе гемостаза являются причиной усугубления клинического течения варикозной болезни у беременных с соединительнотканной дисплазией [17]. При этом указывается также, что достаточно частым осложнением у беременных с заболеваниями вен является плацентарная недостаточность [24].

Заболевания сердечно-сосудистой системы, обусловленные ДСТ, встречаются в популяции достаточно часто. Так, в частности, из диспластикозависимых заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее часто в популяции встречаются: пролапс митрального клапана (у женщин репродуктивного возраста 17–38%, у беременных 8–32,9%), малые аномалии сердца (пролапсы клапанов трикуспидального, аортального, легочной артерии; аневризма межпредсердной перегородки; функционирующее овальное окно; асимметрия трехстворчатого аортального клапана; множественные аномально расположенные хорды) – 10–25%, варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте – 23–35% [1, 3]. При этом, как правило, считается, что при ПМК I–II степени и отсутствии гемодинамически значимой митральной регургитации, беременность у женщин с МНСТ протекает благоприятно. Вместе с тем отмечается, что при наличии соединительнотканной дисплазии клинические патологические изменения усиливаются от первого к третьему триместру. ПМК и другие малые аномалии развития сердца могут отрицательно влиять на течение беременности и родов у женщин с МНСТ, в частности, способствовать нарастанию нарушений сердечного ритма, возникновению гемодинамических нарушений, усилению выраженности признаков нейроциркуляторной дистонии в условиях повышенных требований к сердечно-сосудистой системе [25]. Так было установлено, что у женщин с МНСТ в 32 и 36 недель беременности отмечается выраженная гемодинамическая нагрузка с более высоким общим периферическим сопротивлением сосудов на фоне более низких значений объемных показателей в сравнении с показателями здоровых беременных женщин [26].

Ранее с наличием МНСТ связывали высокую частоту гестоза – до 51,7% [15, 19], но на сегодняшний день вступила в силу классификация ВОЗ, которая учитывает в рамках преэклампсии артериальную гипертензию и протеинурию, соответственно, достоверных статистических данных о взаимосвязи этих состояний на сегодняшний день не существует.

В настоящее время в научной литературе часто используется термин «большие акушерские синдромы», объединяющий осложнения беременности, которые являются частой причиной материнской, перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности: преэклампсия, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка роста плода, внутриутробная гибель плода, привычное невынашивание беременности. Связь указанных осложнений беременности с развитием фетоплацентарного комплекса сомнений не вызывает: именно дефектная глубокая плацентация является этиологическим фактором, предопределяющим последующее патологическое течение гестации [27]. Учитывая, что плацента является двутканевым

органом, состоящим по сути всего из двух провизорных тканей – эпителиальной и соединительной, у пациентов с МНСТ особую значимость приобретает «синдром патологической беременности» с позиции единого генеза, детерминированного морфофункциональными нарушениями в фетоплацентарной системе.

Из особенностей течения родов у пациентов с МНСТ описаны быстрые, стремительные или, наоборот, затяжные роды. Показано, что патология соединительной ткани является фактором риска слабости родовой деятельности, клинически узкого таза, гипоксии плода, разрывов мягких тканей, кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах. [6, 16, 18, 19, 23]. Так, по данным некоторых авторов течение родов у женщин с МНСТ сопровождается родовым травматизмом от 5,0% до 26,8%, у 2,5% рожениц отмечается образование гематом, требующих хирургического лечения. Течение послеродового периода у женщин с соединительнотканной дисплазией чаще осложняется плотным прикреплением плаценты – 6,3%, в связи с чем проводится ручное отделение плаценты и выделение последа, эндометритом – 1,3%, лохио- и гематометрой (3,8%) и поздним послеродовым кровотечением, требующим хирургического лечения [16, 19]. В целом показано, что у рожениц с МНСТ осложнения развиваются до 71,2% случаев, что приводит к увеличению экстренных операций кесарева сечения и общего числа оперативного родоразрешения (64,1%) [18]. По данным Клеменова А.В. частота оперативного родоразрешения у женщин с соединительнотканной дисплазией в 3 раза выше, чем у здоровых рожениц [19], в том числе, кесарево сечение проводится у 21,8% женщин с соединительнотканной дисплазией и миопией [16].

На взаимосвязь между наличием МНСТ и особенностями родов в своих исследованиях указала также и Т.Ю. Смольнова, которая отмечала, что при тяжелой форме соединительнотканной дисплазии быстрые и стремительные роды отмечаются у каждой второй роженицы, а при маловыраженных проявлениях МНСТ частота данного осложнения составляет 12%. Предполагается, что патологические роды в этом случае являются также провоцирующим фактором, запускающим механизм формирования пролапса гениталий, который достаточно быстро прогрессирует, сложнее поддается хирургической коррекции и характеризуется высокой частотой развития рецидива в послеоперационном периоде [28].

Исследованиями было продемонстрировано, что у женщин с соединительнотканной дисплазией отмечается неполноценная консолидация рубца на матке после кесарева сечения в связи с накоплением дефектного коллагена, снижением процессов ангиогенеза в зоне разреза матки, апоптозом лейомиоцитов, формированием интрамуральных гематом. Кроме этого, выявленное в рубцах на матке снижение экспрессии магниевых каналов и повышение активности матриксных металлопротеиназ на фоне снижения активности их тканевых ингибиторов приводит к усилению процессов деградации экстрацеллюлярного матрикса, что, в свою очередь, способствует дезорганизации соединительной ткани и, как следствие, формированию неполноценного рубца на матке при соединительнотканной дисплазии [29].

При МНСТ у матери создаются неблагоприятные условия и для антенатального развития плода. Основным проявлением плацентарной недостаточности у беременных с соединительнотканной дисплазией является гипоксия плода с его недостаточным ростом [15, 16, 18, 19]. Кроме этого, предполагается, что генерализованный характер поражения соединительной ткани, может иметь клинические проявления и у новорожденных от матерей с данной патологией: при наличии у матери соединительнотканной дисплазии создаются предпосылки к ее фенотипическим проявлениям у детей: дисплазия ушных раковин, врожденная узость носовых каналов, плосковальгусные или плосковарусные стопы, симптомы дисплазии тазобедренных суставов, малые аномалии развития сердца [30]. По данным ряда авторов, новорожденные от матерей с МНСТ имеют различные осложнения течения раннего

неонатального периода: более низкие показатели массо-ростового индекса и более низкую оценку при рождении по шкале Апгар, у них в 2 раза чаще отмечается неонатальная желтуха, гипотрофия и кровоизлияние в склеры. Также у этих детей чаще диагностируют синдром срыгивания [6, 16]. В структуре заболеваемости младенцев, рожденных от матерей с соединительнотканной дисплазией, преобладают ишемически-гипоксические повреждения центральной нервной системы, несколько чаще встречаются врожденные пороки развития (крипторхизм, дисплазия тазобедренного сустава) [19].

Таким образом, имеющиеся данные говорят о том, что у женщин с МНСТ течение беременности, родов и послеродового периода осложняется в связи с наличием системного нарушения соединительной ткани, а состояние новорожденных у от матерей с МНСТ характеризуется гипоксическими осложнениями, весом, не соответствующим гестационному сроку, а также возможными аномалиями развития.

Заключение. В связи со всем вышесказанным, очевидно, что верификацию диагноза МНСТ у беременных необходимо рассматривать как чрезвычайно актуальную проблему в связи с высокой вероятностью развития состояний, представляющих витальную угрозу при беременности и в родах для матери и плода. При этом широкая распространенность МНСТ в популяции, особенно среди женщин репродуктивного возраста, значительный удельный вес осложнений беременности и родов обосновывают целесообразность проведения дальнейших исследований для разработки критериев прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у женщин с МНСТ, что позволит определять тактику ведения у них беременности и родов.

Литература

1. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани [Текст]: национальные клинические рекомендации / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. гос. мед. ун-т ; [авт.-разраб.: Трисветова Е. Л. и др.]. – Минск: ДокторДизайн, 2015. – 59 с.
2. Земцовский, Э. В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции / Э. И. Земцовский // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 8–14.
3. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина. В. Н. Горбунова // СПб.: ЭЛБИ, 2009. – 714 с.
4. Торшин, И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // РМЖ. – 2008. – № 4 (314), С. 230–238.
5. Факторы риска, ассоциированные с развитием недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Г. Ю. Калаева [и др.]. // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 41–48.
6. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных / Н.В. Керимкулова [и др.]. // Земский врач. – 2013. – Т. 2, №19. – С. 34–38.
7. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железodefицитной анемией / Н.В. Керимкулова [и др.]. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – № 5. – С. 11–21.
8. Гулиева, З. С. Структурные и функциональные особенности эндометрия у женщин с потерей беременности ранних сроков в анамнезе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / З. С. Гулиева, А. М. Герасимов, Л. П. Перетятко // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2015. – № 1. – С. 144–144.
9. Нечаева, Г. И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов / Г. И. Нечаева, И. В. Викторова. – Омск: ООО «Типография БЛАНКОМ», 2007. – 188 с.

10. Доценко, Н. Я. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста. Прогноз / Н. Я. Доценко [и др.] // Украинский ревматологический журнал. – 2012. – № 1(47). – С. 9–23.
11. Сертакова, А. В. Клинико-диагностические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с дисплазией тазобедренных суставов / А. В. Сертакова [и др.] // Педиатрия. – 2021. – Т. 100. – № 5. – С. 69–75.
12. Kostyuk, A. L. Risk Factors for Urogenital Disorders during Pregnancy and after Childbirth / Alevtina L. Kostyuk [et al.] // Wiadomosci Lekarskie. – 2016. – Tom LXIX. – № 6. – P. 749–751.
13. Кудинова, Е. Г. Соматическое здоровье у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Е. Г. Кудинова // Российский семейный врач. – 2010. – С. 33–38.
14. Друк, И. В. Персонализированная оценка риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / И. В. Друк и др. // Кардиология. – 2015. – № 3. – С. 75–84.
15. Лукина, Т. С. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т. С. Лукина, О. Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. Medtsu.tula.ru. – 2014. – № 1. – 6 с.
16. Кесова, М. И. Течение беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М. И. Кесова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 2. – С. 81–84.
17. Кудинова, Е. Г. Коррекция нарушений в системе гемостаза у беременных с наследственными нарушениями соединительной ткани с использованием витаминно-минеральных комплексов / Е. Г. Кудинова // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 19. – С. 1406–1408.
18. Козина, О. В. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с соединительнотканью дисплазиями сердца / О. В. Козина [и др.]. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – том 7, № 1. – с. 21–25.
19. Клеменов, А. В. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. В. Клеменов [и др.] // РМЖ. – 2006. – № 28. – С. 1565.
20. Воскресенский, С. Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория / С. Л. Воскресенский. – Минск: ВКООО ПолиБиГ, 1998. – 185 с.
21. Dubrauszy, B. The fibre system of connective tissue in the childbearing age, menopause, and pregnancy. / B. Dubrauszy, H. W. Schvalm, Max Fleischer. // Published in Archiv fur Gynakologie. – 1971. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/BF00667740>.
22. Гурбанова, С. Р. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности / С. Р. Гурбанова // Материалы IX всероссийского научного форума «Мать и дитя» 2–7 октября. – Москва, 2007. – С. 63–64.
23. Кан, Н. Е. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н. Е. Кан [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – с. 54–57.
24. Кропмаер, К. П. Хронические заболевания вен у беременных и плацентарная недостаточность. / К. П. Кропмаер, А. Ю. Цуканов // Вестник Российского государственного медицинского университета. – Москва. – 2011. – № 2. – С. 53–55.
25. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – М.: Триада-Х, 2008. – 816 с.
26. Гусева, Е. С. Некоторые особенности кардиогемодинамики у беременных женщин с недифференцированной дисплазией / Е. С. Гусева [и др.]. // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 2. – С. 7–11.
27. Brosens, I. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens [et al.]. // Am J Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 204 (3). – P. 193–201.
28. Смольнова, Т. Ю. Динамика фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани в различные возрастные периоды. Актуальность проблемы в акушерстве и гинекологии / Т. Ю. Смольнова, Л. В. Адамян // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 74–79.
29. Кан, Н. Е. Особенности формирования рубца на матке после кесарева сечения при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н. Е. Кан [и др.]. // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1. – С. 93–97.
30. Кильдиярова, Р. Р. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей / Р. Р. Кильдиярова, Д. Ф. Углова // Архивв внутренней медицины. – 2015. – № 4 (24). – С. 38–42.

MULTIFACTORIAL DISORDERS OF CONNECTIVE TISSUE AND THEIR EFFECT ON THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH

Nebyshynets L.M.¹, Voskresensky S.L.¹, Zelenko I.V.²

¹ State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,

²Healthcare institution «Clinical Maternity Hospital of Minsk region»,
Minsk, Belarus

This article provides a thematic review of publications devoted to the problem of multifactorial disorders of connective tissue (MDCT) and their impact on the course of pregnancy and childbirth. Taking into account the significant frequency of obstetric and perinatal complications in the presence of MDCT, it is concluded that it is necessary to verify the diagnosis of MDCT in pregnant women and the expediency of further research to develop criteria for predicting complications of gestation and childbirth in them.

Keywords: multifactorial disorders of connective tissue, connective tissue dysplasia, pregnancy, labor, newborn.

Поступила 15.10.2021

УДК 615.385-615.1/4

МЕТОД НЕИНВАЗИВНОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У РЕЗУС-СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Ж.В. Пешняк¹, Э.В. Дашкевич¹, И.В. Курлович², М.В. Белуга², Т.Ю. Юркевич²,
Э.Ю. Карпук², Л.В. Новак¹

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр
трансфузиологии и медицинских биотехнологий»,

² Государственное учреждение здравоохранения
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Проведена количественная оценка подклассов иммуноглобулина G (IgG1 и IgG3) в гелевом тесте у 30 резус-сенсibilизированных женщин со сроками гестации 12 – 39 недель и с титрами анти-Rh(D) антител от 1:2 до 1:4096. Установлено, что высокий титр анти-Rh(D) антител коррелирует с высоким уровнем IgG1 антител (разведение 1:100) у 20 из 30 обследованных беременных резус-сенсibilизированных женщин, что указывает на высокий риск гемолиза эритроцитов плода.

Ключевые слова: аллосенсибилизация беременных, неинвазивная пренатальная диагностика, подклассы G1 и G3 иммуноглобулина G.

Введение. Методы неинвазивной пренатальной диагностики – это новое направление пренатальной диагностики, более надежное и безопасное для здоровья плода и матери, чем традиционные методы [1]. Поэтому внедрение данных методов в

акушерскую практику Республики Беларусь является своевременным и актуальным направлением.

Одним из наиболее существенных диагностических показателей риска развития гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПН) является определение количества Rh(D) антител класса IgG у резус-сенсibilизированных эритроцитами плода беременных женщин.

Известно, что Rh-антитела представлены 4 субклассами IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), из которых только анти-IgG1 и анти-IgG3 антитела вызывают гемолиз эритроцитов плода, так как способны связываться с комплементом. Одновременное присутствие на эритроцитах данных антител обеспечивает патологический гемолиз эритроцитов, что, в свою очередь, обуславливает выраженность клинических симптомов [2, 3].

В связи с этим, определение субклассов IgG1 и IgG3 Rh-антител класса IgG и их титра является необходимым диагностическим критерием риска развития ГБПН [4].

Выполнение методики количественной оценки подклассов IgG1 и IgG3 IgG в высокочувствительном гелевом тесте [5] у резус-сенсibilизированных женщин позволит оценить риск развития ГБПН у резус-отрицательной сенсibilизированной беременной женщины при резус-положительной принадлежности плода, провести своевременную профилактику и лечебные мероприятия по снижению риска возникновения ГБПН. Данный подход приведет к снижению риска возникновения ГБПН и младенческой смертности.

Цель работы. Провести количественную оценку подклассов IgG (IgG1 и IgG3) в гелевом тесте у резус-сенсibilизированных женщин.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась сыворотка периферической крови беременных женщин.

Методом количественной оценки подклассов IgG IgG1 и IgG3 в гелевом тесте были обследованы образцы сыворотки 30 резус-сенсibilизированных резус-отрицательных беременных женщин в возрасте от 21 до 42 лет со сроками гестации 12–39 недель с установленными титрами анти-Rh(D) антител от 1:2 до 1:4096.

Для этого врачом акушер-гинекологом отделения лаборатории акушерской и гинекологической патологии РНПЦ «Мать и дитя» были выданы «Направления для изосерологического исследования крови» на проведение лабораторного исследования по определению подклассов IgG (IgG 1 и IgG 3) в сыворотке (плазме) крови матери.

При направлении на исследование учитывались данные:

– акушерского анамнеза (количество беременностей, родов, аборт, невынашивания беременности, информация о сенсibilизации с указанием титров анти-Rh(D) антител);

– трансфузиологического анамнеза (переливания компонентов крови и лекарственных средств из плазмы крови, в том числе специфического иммуноглобулина анти-Rh(D)).

Для получения сыворотки крови забор венозной крови проводили в вакуумную пробирку с активатором свертывания, далее пробирку центрифугировали 3000 об/мин 15 мин.

Для проведения исследования в гелевом тесте использовались диагностические гелевые карты DiaMed-ID MicroTyping System (DiaMed, Швейцария).

Для обработки данных использовали программное обеспечение MS «Excel» (Microsoft, США), статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA v.10.(StatSoftInc., США). Корреляционный анализ осуществляли методом непараметрической статистики по Спирмену (R). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

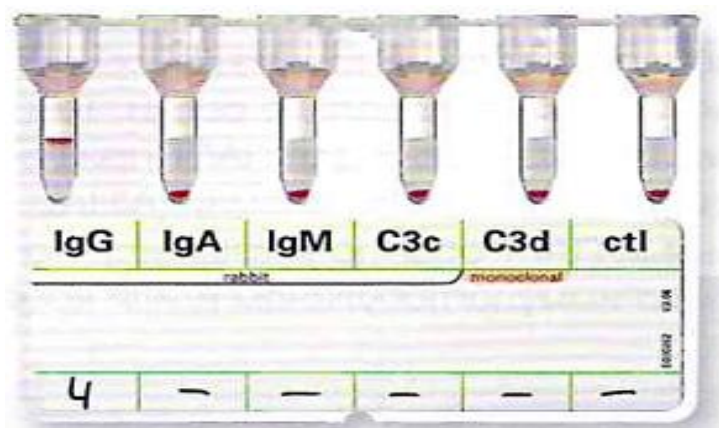
Результаты и их обсуждение. При выявлении анти-Rh(D) антител у резус-отрицательной беременной женщины при резус-положительной принадлежности

биологического отца ребенка, с целью прогнозирования риска развития тяжелых форм ГБПН, проведено определение субклассов IgG (IgG1 и IgG3) и их титра у 30 беременных женщин с установленными титрами анти-Rh(D) антител от 1:2 до 1:4096.

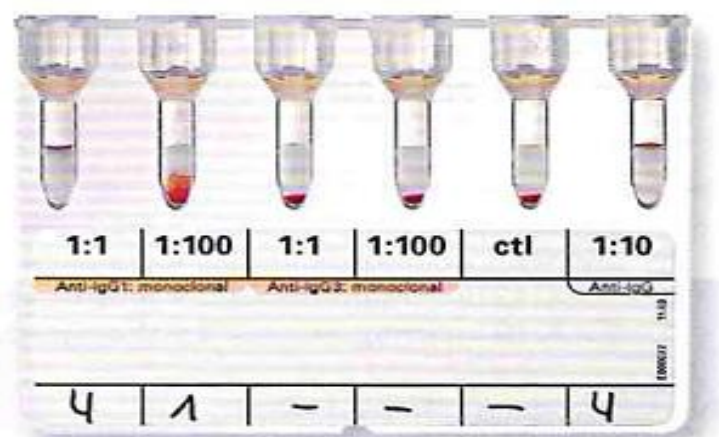
Вначале с помощью карты ID-DC-Screening I проводили идентификацию иммуноглобулинов классов G, A, M и / или компонентов комплемента C3c и C3d для анти-Rh(D) антител, что представлено на рисунке 1, А.

Затем, после определения класса иммуноглобулина G с помощью карт ID-DAT IgG1/IgG3 определяли подклассы IgG1/IgG3 и их титры, что показано на рисунке 1, Б.

Результаты проведения исследований по определению количественной оценки подклассов IgG1 и IgG3 иммуноглобулина G в гелевом тесте у 30 резус-сенсibilизированных беременных женщин представлены в таблице 1.



А



Б

Рисунок 1 – ID-карта DC-Screening I для дифференциации класса иммуноглобулинов G, A, M и / или компонентов комплемента C3c и C3d (А); ID-карта DAT IgG1/IgG3 для определения подклассов IgG1/IgG3 и их титров (Б).

Как видно из таблицы 1, высокий титр анти-Rh(D) антител коррелирует с высоким уровнем IgG1 антител (разведение 1:100) у 20 из 30 обследованных беременных сенсibilизированных женщин и, следовательно, можно дать заключение о высоком риске гемолiza эритроцитов плода. При сопоставлении у беременных (при n=28 наблюдений) титра антител анти-Rh(D) и IgG1, коэффициент корреляции по Спирмену составил R=0,79 при p=0,000001, что показывает высокую положительную корреляционную зависимость между данными показателями.

Таблица 1 – Результаты клинико-лабораторного определения подклассов иммуноглобулина G (IgG1 и IgG3) и их титров в гелевом тесте у резус-сенсibilизированных резус-отрицательных беременных женщин

№ п/п	Ф.И.О. беременной	Возраст, лет	Срок беременности, недель	Титр анти- Rh(D) антител	Титр IgG1 антител	Титр IgG3 антител	Заключение: риск гемолиза Эр плода	Резус-фактор новорожд.	Наличие ГБП/ГБН
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	К.Ю.Н	32	12		1:1	-	умеренный	н.д.	
2	А.Е.В.	34	34	1:2	-*	-*	сомнительный	Rh+	ГБН I ст.т.
3	З.А.Я.	36	36	1:2	-*	-*	сомнительный	Rh+	ГБН I ст.т.
4	П.А.С.	28	36	1:2	-*	-*	сомнительный	Rh+	ГБН I ст.т.
5	М.К.В.	26	34–35	1:2048	1:100	-**	высокий	Rh+	ГБП
6	Б.Е.О.	38	28–29	1:1024	1:100	1:100	высокий	Rh+	ГБП
7	Д.О.А.	41	30	- антитела к другим АГ Эр	-**	-**	анти-Rh(D) не выявлены	н.д.	
8	Б.Н.В.	33	35–36	1:1024	1:100	1:1	высокий	н.д.	ГБП
9	У.Е.Н.	30	38	1:128	1:100	-**	высокий	Rh+	ГБН III ст.т.
10	К.Е.И.	28	31–32	1:32	1:100	-**	высокий	н.д.	
11	Л.О.А.	32	38–39	1:64	1:100	-**	высокий	Rh+	ГБН II ст.т.
12	Т.А.В.	38	32	1:64	1:100	1:1	высокий	Rh+	ГБП
13	С.Т.И.	32	37	1:4096	1:100	-**	высокий	Rh+	ГБН III ст.т.
14	Э.Ю.И	42	38–39	1:2	-*	-*	сомнительный	Rh+	
15	М.Е.А.	27	21–22	1:64	1:100	1:100	высокий	Rh+	
16	В.А.А.	30	30	1:64	1:1	1:100	высокий	Rh+	
17	Ч.Е.Н.	33	12	1:64	1:1	-	умеренный	н.д.	
18	Д.А.Н.	32	30	1:4096	1:100	1:100	высокий	Rh+	ГБП
19	А.Е.Ф.	22	28	1:512	1:100	-	высокий	н.д.	
20	К.Ю.Ю.	33	31–32	1:1024	1:100	-	высокий	Rh+	ГБП
21	Х.Т.Г.	30	22	1:4096	1:100	-	высокий	н.д.	
22	Т.П.Ю	34	34	1:256	1:100	-	высокий	н.д.	
23	Ч.Е.Н.	33	34	1:512	1:100	-	высокий	н.д.	
24	У.Н.Н.	36	20–21	1:512	1:100	-	высокий	н.д.	
25	Ф.И.Н.	37	30–31	1:2	-	-	сомнительный	Rh+	ГБН I ст.т.
26	Л.Е.Н.	28	30	1:2	-	-	сомнительный	н.д.	
27	И.О.А.	35	37–38	1:2048	1:100	-	высокий	н.д.	
28	Г.А.Ю.	30	24–25	1:64	1:100	-	высокий	н.д.	
29	К.А.В.	35	15	1:32	1:1	-	умеренный	н.д.	
30	Ш.Е.И.	21	28–29	1:512	1:100	-	высокий	н.д.	

Примечание: ¹ – * ввиду очень низкого титра анти-Rh(D) антител титры подклассов IgG1/IgG3 не определены (антитела не выявлены); ² – ** – антитела не выявлены; ³ – н.д. – нет данных (еще не родила).

У 3 из 30 беременных женщин с низкой концентрацией подкласса IgG1 (1:1) установлен умеренный риск гемолиза эритроцитов плода. У 6 беременных женщин из 30 обследованных, ввиду очень низкого титра анти-Rh(D) антител (1:2) титры подклассов IgG1/IgG3 не определены (антитела не выявлены), но общий IgG определялся в титре 1:10 (риск сомнительный). У одной из 30 обследованных беременных женщин не выявлена сенсibilизация анти-Rh(D) антителами.

Наблюдение в РНПЦ «Мать и дитя» продолжили 17 женщин из 30. У 9/17 пациенток определен высокий риск гемолиза эритроцитов плода. Из них в 6 случаях развилась гемолитическая болезнь у плода (ГБП), выполнялись внутриутробные трансфузии эритроцитных компонентов крови, в 2 случаях – гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) с тяжелым и 1 со среднетяжелым течением. В 4 случаях с сомнительным риском гемолиза эритроцитов плода у новорожденных отмечалось легкое течение гемолитической болезни.

Заключение

1. Проведена количественная оценка подклассов IgG (IgG1 и IgG3) в гелевом тесте у 30 резус-сенсibilизированных женщин со сроками гестации от 12 до 39 недель и с титрами анти-Rh(D) антител от 1:2 до 1:4096.

2. Установлено, что высокий титр анти-резус D антител коррелирует с высоким уровнем IgG1 антител (разведение 1:100) у 20 из 30 обследованных беременных сенсibilизированных женщин, что указывает на высокий риск гемолиза эритроцитов плода.

3. У 3 из 30 беременных женщин с низкой концентрацией подкласса IgG1 (1:1) установлен умеренный риск гемолиза эритроцитов плода. У 6 беременных женщин из 30 обследованных, ввиду очень низкого титра анти-Rh(D) антител (1:2) титры подклассов IgG1/IgG3 не определены (антитела не выявлены), но общий IgG определялся в титре 1:10 (риск сомнительный). У одной из 30 обследованных беременных женщин не выявлена сенсibilизация анти-Rh(D) антителами.

Литература

1. Ryczek, E. Implementation of high-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype testing in England: Results of a cross-sectional survey of maternity units and expert interviews / E. Ryczek, J. White, G. Carolan-Rees. – *Transfus. Med.* – 2020. – Vol. 30, № 4. – P. 287–294.

2. Adelsberg, B.R. Immunology of pregnancy / B.R. Adelsberg // *Mount Sinal J. Med.* – 2005. – Vol. 52. – P. 5–10.

3. Murray, N.A. Haemolytic disease of the newborn / N.A. Murray, J.A.G. Roberts // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* – 2007. – № 92. – P. F83–F88.

4. Козлякова, О.В. Клинический опыт ведения беременных с резус-иммунизацией при высоком риске развития гемолитической болезни плода / О.В. Козлякова [и др.] // *Здравоохранение.* – 2009. – № 4. – С. 56–61.

5. Волкова, О.Я. Гелевая технология – новое направление в иммуногематологии / О.Я. Волкова // *Клинико-лабораторная диагностика.* – 2007. – №2.

METHOD OF NON-INVASIVE PRENATAL DIAGNOSTICS FOR GRADE THE RISK OF DEVELOPMENT OF HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN IN RHESUS-SENSITIZED PREGNANT WOMEN

**J.V. Peshnyak¹, E.V. Dashkevich¹, I.V. Kurlovich², M.V. Beluga², T.Yu. Yurkevich²,
E.Yu. Karpuk², L.V. Novak¹**

¹*State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies»,*

²*State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»»,
Minsk, Belarus*

A quantitative assessment of the subclasses of immunoglobulin G (IgG1 and IgG3) was carried out in a gel test in 30 Rh-sensitized women at a gestation period of 12 to 39 weeks and with anti-Rh(D) antibody titers from 1: 2 to 1: 4096. It was found that a high titer

of anti-Rh(D) antibodies correlates with a high level of IgG1 antibodies (dilution 1: 100) in 20 out of 30 examined sensitized pregnant women. This indicates a high risk of hemolysis of fetal erythrocytes.

Keywords: allosensitization of pregnant women, non-invasive prenatal diagnosis, immunoglobulin G subclasses G1 and G3.

Поступила 14.09.2021

УДК 616.62-006.6-072.7

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСНОГО УРОДИНАМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Прибушня И. И. мл.¹, Ниткин Д. М.²

¹ *ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» УД Президента РБ,*

² *Учреждение образования «Белорусская академия последипломного образования»,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Дисфункция нижних мочевых путей (ДНМП) является широко распространенной патологией, которая нарушает качество жизни человека и приводит к серьезным экономическим затратам. Для гинекологических пациентов особой проблемой является недержание мочи. Представлены клинические примеры проведения комплексного уродинамического исследования (КУДИ) женщин и обсуждается алгоритм диагностики ДНМП, в том числе и при подготовке к оперативному лечению лейомиомы матки. Наиболее частой жалобой было учащенное мочеиспускание у 10(26%) пациенток, затрудненное мочеиспускание отметили 8 (21%) женщин. Подтекание мочи (n=6) и недержание мочи (n=4) – всего 25%. У 92,3± 4,27% пациентов, обратившихся для проведения КУДИ, была установлен тип ДНМП. Наиболее частыми видами ДНМП были гипоконтрактильность мочевого пузыря 15 (38,5±7,79%) и гиперактивный мочевой пузырь – (25,6±6,99%, p>0,05). В 3 (7,7± 4,27%) случаях установлена атония мочевого пузыря. Женщины репродуктивного возраста составили 64%.

Ключевые слова: дисфункция нижних мочевых путей, гиперактивный мочевой пузырь, гипоконтрактильность мочевого пузыря, комплексное уродинамическое исследование (КУДИ)

Введение. Нормальный процесс мочеиспускания представляет собой самопроизвольное спонтанное опорожнение мочевого пузыря и регулируется вегетативной нервной системой. Это эволюционный процесс, отличающий человека от иных биологических видов, и достигается в результате тренировки с младенческого возраста, что позволяет ребенку к году контролировать накопление и опорожнение мочевого пузыря. Наличие этого рефлекса является важным эволюционным достижением, обеспечивающим человеку социальное благополучие и постоянство. Анатомические, физиологические и функциональные нарушения могут приводить к ДНМП) ДНМП многогранна, встречается не редко в практике уролога и обозначается в виде жалоб на приме у акушера-гинеколога и требует повышения стандартов оказания медицинской помощи в отношении диагностики и последующего персонализированного лечения. К ДНМП могут приводить стриктуры уретры, неврологические заболевания, диабет, осложнения фармакотерапии, многократные

роды и/или прерывания беременности, роды крупным плодом, травмы родовых путей, лейомиомы матки и др. [1]. Для гинекологических пациентов особой проблемой является недержание мочи, обусловленное гиперактивным мочевым пузырем, воспалительными процессами. Недержание мочи у женщин – сложная, актуальная и не до конца решенная проблема современной урогинекологии. Адекватность объективной диагностики становится все более актуальной в настоящее время и внедрение самых современных высокотехнологичным методов исследования внушает надежду на решение данного вопроса. Согласно данных российских авторов недержание мочи встречается у 50% женщин старше 60 лет и у 24% пациенток в возрасте от 30 до 60 лет [2]. Нарушение функции мочеиспускания у женщин в основном связано с анатомическими изменениями, обусловленными ранее перенесенными гинекологическими операциями, травмами во время родов, что приводит к несостоятельности мышц тазового дна и ощущению стенок влагалища. Пациенты с ДНМП могут годами не лечить клинические проявления, испытывая страдания и снижая тем самым качество жизни и социальной адаптации. В последнее десятилетие исследование функции мочевого пузыря и нижних мочевых путей позволяют сделать более эффективным оказание помощи таким пациенткам [3].

При подозрении на ДНМП на начальном этапе необходимо определиться является нарушение вторичным на фоне приема лекарственных средств, неврологических заболеваний. В основе вторичного нарушения мочеиспускания может быть воспалительный процесс, новообразования мочевыводящих путей. Нарушение мочеиспускание может быть следствием психического и психологического статуса пациента. Анализ жалоб и симптомов может позволить провести первоначальную классификацию и провести первичный дифференциальный диагноз.

Оценка урофлоуметрии является важным начальным этапом диагностики, которая помогает оценить; объем наполнения мочевого пузыря, время мочеиспускания, среднюю и пиковую скорость потока. Так же не стоит пренебрегать ультразвуковым исследованием (УЗИ) для оценки остаточной мочи у данных пациентов.

Цель работы. Целью нашего исследования было оценить структуру ДНМП путей у женщин по результатам анкеты-опросника, данные УЗИ мочевого пузыря с остаточной мочой и урофлоуметрию на начальном этапе диагностики и принятия решения о целесообразности проведения цистометрии у женщин.

Материалы и методы. Группу исследования составили 39 женщины, средний возраст которых оказался 47+15,6 лет. Женщины репродуктивного возраста (18–49 лет) составили 64% (n = 25). Таким образом, в структуре женщин с жалобами на патологию нижних мочевых путей преобладают женщины репродуктивного возраста.

Исследование функции мочеиспускания выполнялось в период с 2018 по 2021 в ГУ «Республиканский Клинический Медицинский Центр» УД Президента РБ. Этапы исследования включали: оценка анамнеза и жалоб пациента, анализ дневника мочеиспускания, лабораторную диагностику, урофлоуметрию, УЗИ органов малого таза с оценкой остаточной мочой, цистометрию. В зависимости от жалоб и анамнеза применялся персонализированный алгоритм обследования.

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате General Electric ViVid 90 с использованием трансабдоминального датчика 4–7 Mhz. Урофлоуметрия и цистометрия выполнялись с использованием оборудования Laborie. Цистоскопия проводилась на оборудовании Wolf. Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Excel и Статистика 10.0.

Результаты и обсуждение. Мы провели анализ первичных данных, полученных из анкеты-опросника. Наиболее частой жалобой у женщин был учащенное мочеиспускание у 10(26%) пациенток. Затрудненное мочеиспускание отметили 8 (21%) женщин. Подтекание мочи (n=6) и недержание мочи (n=4) – всего 25% согласно рисунку 1.

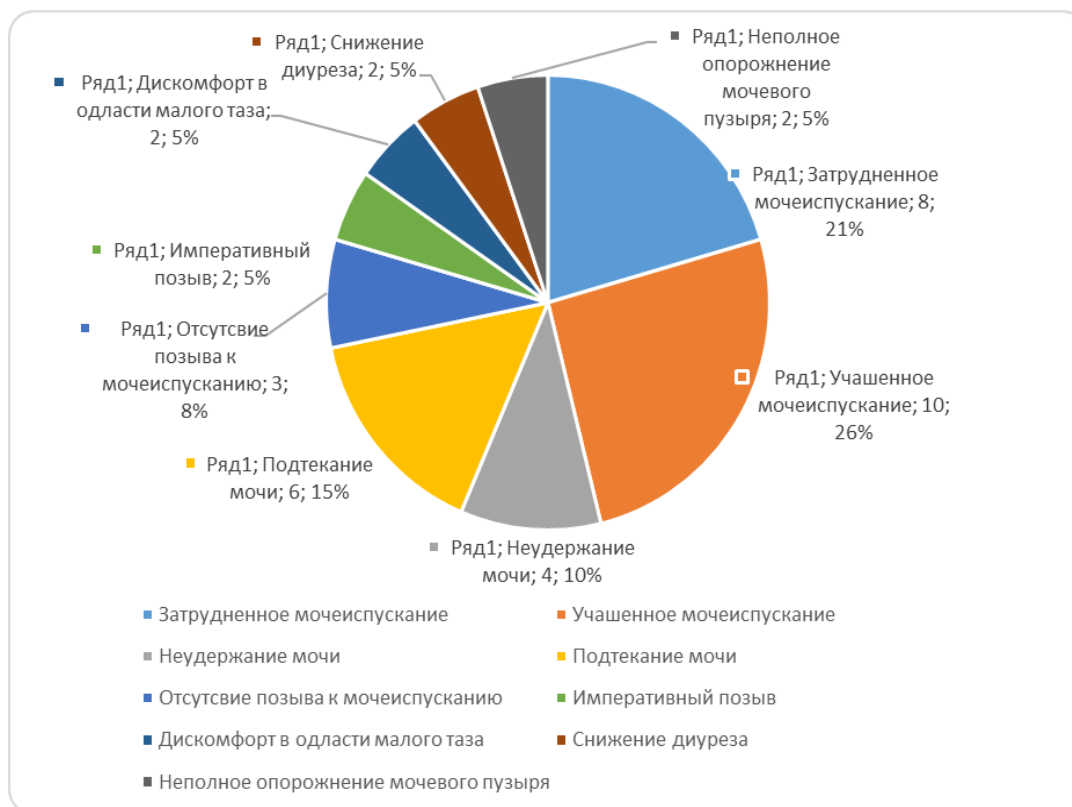


Рисунок 1 – Структура жалоб у женщин при проведении анкетирования

При анализе анамнеза 5 пациенток отметили оперативные вмешательства. Кесарево сечение выполнено у 2 женщин, лапароскопическая операция в связи с поликистозом яичников и гистероскопия дважды (1), оперативное лечение грыжи межпозвоночных дисков (1), ТВТ -1.

Мы оценили структуру окончательных диагнозов по результатам цистометрии. Патология мочеиспускания не установлена у 3 (7,7±4,27%) человек (рисунок 2).

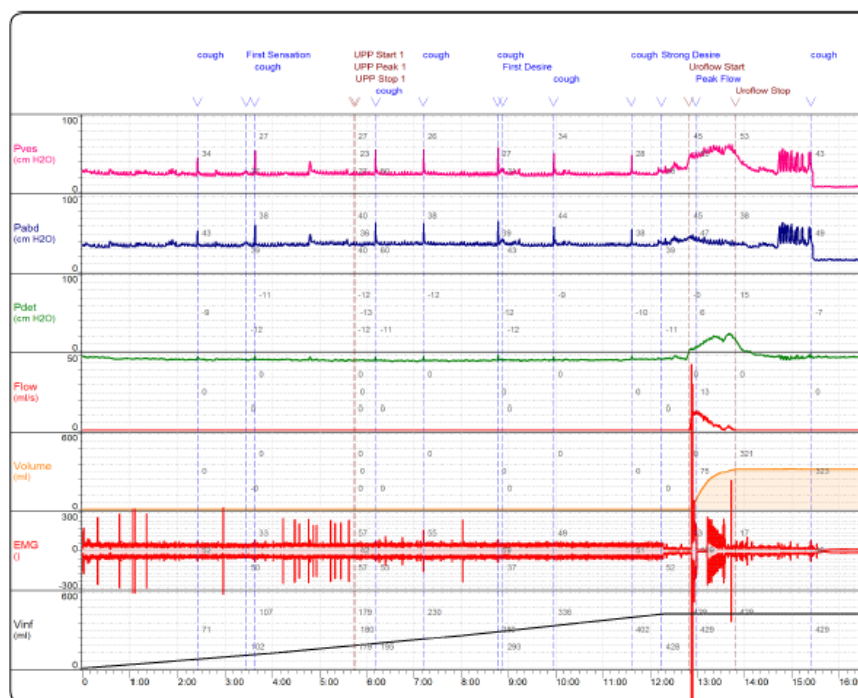


Рисунок 2 – Изображение показателей мочеиспускания при норме

Наиболее частыми видами ДНМП были гипоконтрактильность мочевого пузыря 15 (38,5±7,79%) (рисунок 3) и гиперактивный мочевой пузырь – 10 (25,6±6,99%, $p>0,05$) (рисунок 4).

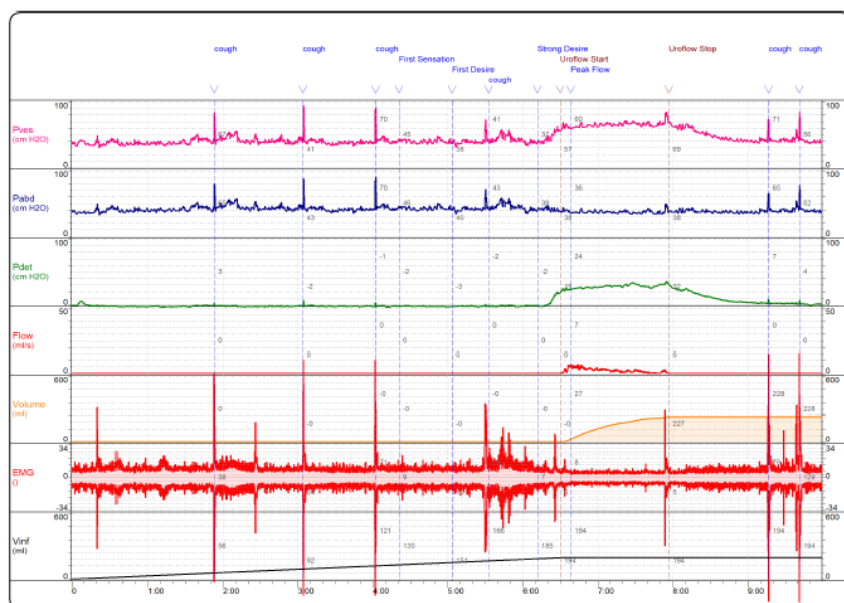


Рисунок 3 – Изображение показателей мочеиспускания при гипоконтрактильности мочевого пузыря

В трех наблюдениях гиперактивный мочевой пузырь сочетался со стрессовым недержанием мочи. Всего стрессовое недержание мочи в сочетании с другими видами дисфункции выявлено у 6 пациенток.

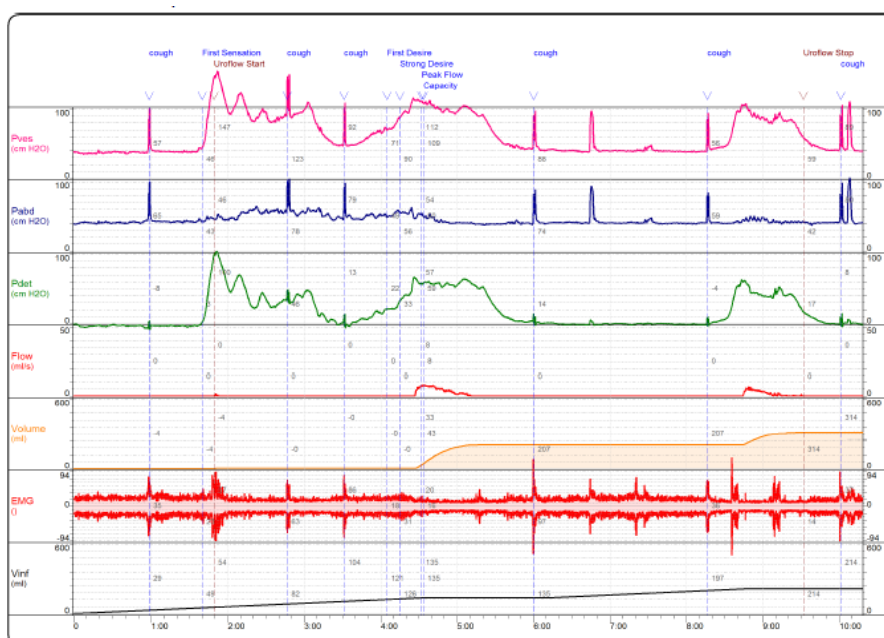


Рисунок 4 – Изображение показателей мочеиспускания при гиперактивном мочевом пузыре

У 7 пациенток были определены иные гетерогенные типы нарушения мочеиспускания, в 3 (7,7± 4,27%) случаях установлена атония мочевого пузыря (рисунок 5), в 2 – синдром детрузор-сфинктерной синергии, и по 1 случаю постмикционной гиперрефлексии и снижению максимальной емкости мочевого пузыря.

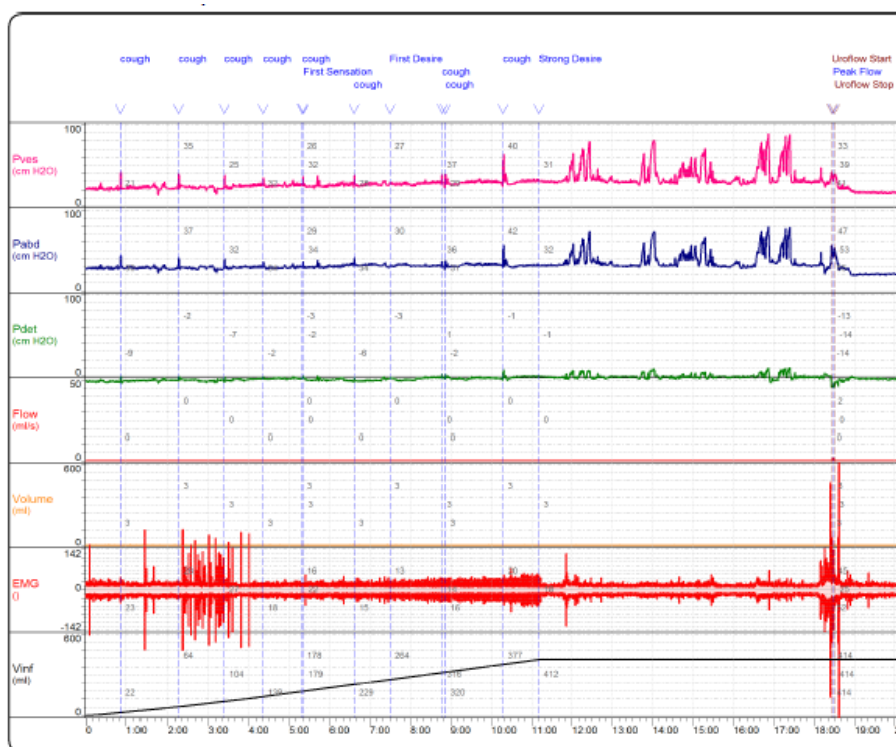


Рисунок 5 – Изображение показателей мочеиспускания при атонии мочевого пузыря

Таким образом, ДНМП подтверждена у $92,3 \pm 4,27\%$ обратившихся женщин и установлена нозологическая форма нарушения. В нашем исследовании пациентки репродуктивного возраста составили 64%. Для данной группы пациенток исключительно важна социальная адаптация, которая серьезно ограничивается при патологии нижних мочевых путей. Так Сивков А.В. с соавт., 2016 обследовал пациенток молодого возраста 38 (25–51) лет с целью оценки уродинамики и диагностики сексуальной функции при диагнозе гиперактивный мочевой пузырь на фоне лечения диспортом (ботулотоксином). Авторами установлено, что нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, независимо от тяжести течения заболевания сопряжена со значительным ухудшением качества жизни, как у мужчин, так и у женщин, в том числе со значительным ухудшением сексуальной функции. Наихудшие показатели в сексуальной сфере установлены у пациенток с гиперактивным мочевым пузырем по императивному типу. Однако у женщин на фоне применения ботулотоксина, не смотря на положительную тенденцию, как уродинамических показателей, так и показателей сексуальной функции достоверно значимых различий авторами не получено. Авторы считают, что качество жизни у женщин, несмотря на некоторое улучшение клинической картины на фоне гиперактивного мочевого пузыря остается ниже, чем у мужчин. Это говорит о том, что своевременная диагностика и качественная коррекция дисфункции мочеиспускания имеет важное значение для женщин молодого возраста, для которых сексуальная активность и возможность к деторождению является необходимым критерием социализации [4].

Частота гиперактивного мочевого пузыря в нашем исследовании составила $25,6 \pm 6,99\%$. Согласно данным литературы, частота встречаемости гиперактивного мочевого пузыря составляет 10–15% взрослого населения [5, 6]. Основными симптомами гиперактивного мочевого пузыря являются: ургентное недержание мочи, императивные позывы, учащенное мочеиспускание, перманентное чувство неполного опорожнения мочевого пузыря. С момента применения КУДИ накапливаются новые данные о результатах исследования. Нарушение мочеиспускания при гиперактивном мочевом пузыре представлена на рисунке 4. По мнению других авторов, высокую

предсказательную способность природы гиперактивного мочевого пузыря имеет амплитуду повышения внутрипузырного давления более 9,5 см H₂O. Нейрогенная гиперактивность детрузора при цистометрии наполнения имеет большую диагностическую значимость, чем идиопатическая амплитуда и чаще сопровождается ургентным недержанием мочи [7].

Дисфункция нижних мочевых путей может манифестировать после проведения оперативного лечения по поводу лейомиомы матки. Проценко О.М., 2020 провел оценку результатов КУДИ у женщин после экстерпаций матки, выполненных трансвагинальным или трансабдоминальным доступом. Авторами было установлено что основными факторами рисками, которые должны учитываться при выборе оперативного доступа, должны включать: данные акушерско-гинекологического анамнеза (рождение крупных плодов, проведение эпизиотомий, родовой травматизм, высокий паритет родов), оперативные вмешательства на яичниках, применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов, хронические заболевания дыхательной системы и пищеварительного тракта, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления, наличием признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, клинические проявления несостоятельности тазового дна и функциональных нарушений сфинктерного аппарата мочеиспускательного канала [8].

Алгоритм обследования женщин для установления ДНМП должен включать оценку жалоб при сборе анамнеза, что позволяет до 80% случаев установить тип нарушения мочеиспускания, клиническое обследование включающее оценку общего и неврологического статуса, качества жизни и отношение к лечению, заполнение дневника мочеиспускания и опросника, осмотр малого таза с оценкой эстрогенного статуса, УЗИ органов малого таза и данные лабораторных исследований. Необходимо применять в клинической практике дневник мочеиспускания, который ведет сам пациент в течение 24 часов. Анализ дневника мочеиспускания может позволить получить первичную информацию о виде дисфункции. При исключении других заболеваний, и при не выраженных жалобах недержания мочи, только используя дневник мочеиспускания можно добиться клинического эффекта корректируя образ жизни, питьевой режим и применяя физиотерапевтические процедуры направленные на стимуляцию мышц тазового дна. Уретроцистоскопия выполняется после аналитической оценки всех предварительно полученных данных. Оценку качества жизни рекомендуется проводить с применением разработанных стандартизированных анкет-опросников.

Заключение. Таким образом, оценка нарушения мочеиспускания является важным, социально значимым вопросом современной медицины, так как в 64% случаев это женщины репродуктивного возраста, для которых вопрос сексуальной дисфункции и планирования деторождения являются важными факторами качества жизни. Среди установленных методом КУДИ нарушений мочеиспускания наиболее часто встречался гиперактивный мочевой пузырь и гиперконтрактильность. В целом у 92,3± 4,27% пациентов, обратившихся для проведения КУДИ, была установлен тип ДНМП.

Литература

1. Rosier, P., Contemporary diagnosis of lower urinary tract dysfunction. F1000Res, 2019. 1–8.
2. Неймарк, А.И. and М.В. Раздорская, Алгоритмы недержания мочи у женщин. Вопросы урологии и андрологии, 2014: p. 72–76.
3. Drake, M.J., et al., Fundamentals of urodynamics practice, based on International Continence Society good urodynamics practices recommendations. Neurourol Urodyn, 2018. 37(S6): p. S50-S60.
4. Сиваков, А.В., et al., Состояние сексуальной функции у пациентов с нейрогенной гиперактивностью мочевого пузыря до и после лечения ботулиническим токсином типа А. Экспериментальная и клиническая урология 2016. №2 С. 88–93.
5. Coyne, K.S., et al., The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. BJU Int, 2009. 104(3): p. 352–60.

6. Аль-Шукри, С.Х., И.В. Кузьмин, and Н.О. Шабудина, Клинико-уродинамические параллели при идиопатической гиперактивности мочевого пузыря: результаты 341 наблюдения. Вестник урологии, 2017: р. 12–18.

7. Филипова, Е.С., et al., Гиперактивный мочевой пузырь: Уродинамические особенности гиперактивности детрузора в зависимости от причины нарушений мочеиспускания. Урология, 2021. 3: р. 39–44.

8. Проценко, О.М., Урогенітальні розлади у жінок репродуктивного віку, які перенесли радикальні операції з приводу міоми матки, – оптимізація діагностичного алгоритму. Репродуктивне здоров'я жінчини, 2020. №5 (45): р. 29–32.

APPLICATION OF A COMPREHENSIVE URODYNAMIC STUDY IN WOMEN WITH LOWER URINARY TRACT DYSFUNCTION

Pribushenya I. I.¹, Nitkin D. M.²

¹ Republic Clinical Medical Center,

² Educational institution Belarusian Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Belarus

Dysfunction of the lower urinary tract (DLUT) is a widespread pathology that disrupts the quality of life of a person and leads to serious economic costs. For gynecological patients, urinary incontinence is a particular problem. Clinical examples of a complex urodynamic study (CUDI) of women are presented and an algorithm for the diagnosis of DLUT is discussed, including in preparation for surgical treatment of uterine leiomyoma. The most frequent complaint in women was frequent urination in 10 (26%) patients, difficulty urinating was noted by 8 (21%) women. Urinary leakage (n = 6) and urinary incontinence (n = 4) – only 25%. In 92.3 ± 4.27% of patients who applied for CUDI, the type of DLUT was established. The most common types of DLUT were bladder hypocontractility 15 (38.5 ± 7.79%) and overactive bladder (25.6 ± 6.99%, p > 0.05). In 3 (7.7 ± 4.27%) cases, bladder atony was established. Women of reproductive age accounted for 64%.

Key words: dysfunction of the lower urinary tract, overactive bladder, hypocontractility of the bladder, complex urodynamic study (CUDI)

Поступила 15.10.2021

УДК 618.14:615.477.87-08

ВНУТРИМАТОЧНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕЧЕБНОГО И КОНТРАЦЕПТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

В. М. Савицкая, Р.Л. Коршикова, Н.С. Акулич, С.Н., Лагуто, А. А. Потоцкая,
О.Г. Дражина

*Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Данная статья посвящена вопросам контрацепции, особенно женщин репродуктивного возраста, рожавших, ведущих регулярную половую жизнь. В статье рассматриваются вопросы клинико-лабораторного обследования женщин перед введением ВМС, оценивается терапевтический эффект внутриматочных средств контрацепции, а также применение ВМС с профилактической целью для предупреждения образования синехий полости матки после гистероскопии в комплексном лечении бесплодия.

Ключевые слова: внутриматочная контрацепция, эндометриоз, бесплодие, гистероскопия, синехии, гиперплазия эндометрия, меноррагия.

Введение. В режиме занятости и стрессов растет популярность контрацепции формата «воспользоваться один раз и забыть» [2]. Внутриматочная контрацепция (ВМК) является одним из наиболее эффективных способов предотвращения нежелательной беременности (индекс Перля при этом виде контрацепции стремится к нулю и составляет 0,3–0,9, для гормонсодержащих ВМС – 0,1–0,5) [4].

В настоящее время существуют системы последнего поколения, сочетающие в себе не только контрацептивный, но и лечебный эффект. Левоноргестрелсодержащая внутриматочная система «Мирена» имеет достаточно высокую терапевтическую эффективность при эндометриозе, миоме матки, гиперплазии эндометрия, дисменорее, аномальных маточных кровотечениях, в частности меноррагиях [1, 2]. Безусловно, данный метод контрацепции имеет как преимущества, так и недостатки. Однако соблюдение всех мер предосторожности и правил введения ВМС в полость матки, проведение предварительного комплексного клинико-лабораторного обследования женщин с целью выявления противопоказаний, применение неспецифической санации до введения ВМС, и дальнейшее диспансерное наблюдение за состоянием пациентки позволит минимизировать риски развития осложнений и тем самым сохранить репродуктивное здоровье женщин [1, 2, 3, 4].

Цель работы: проанализировать различные аспекты применения внутриматочной контрацепции, ее влияние на организм женщины.

Материал и методы. Для проведения исследований был избран метод клинического катамнестического наблюдения. В качестве материала исследования была использована медицинская документация женской консультации на базе 5-й городской поликлиники и акушерского стационара «Клинического родильного дома №2» г. Минска.

Был произведен ретроспективный анализ данных 50 карт амбулаторного больного (форма 025/у) женщин, которым за период 2015–2020 гг. была установлена ВМС.

Результаты и их обсуждение. Вопрос контрацепции актуален для женщины в период от 18 до 50–52 лет. Ведь даже в течение двух лет после менопаузы может наступить беременность. И здесь, безусловно, важны и эффективность, и удобство метода предохранения [3, 4].

При анализе семейного положения, как видно из рисунка 1, выявлено, что пациентки, предпочитающие внутриматочную контрацепцию, – это женщины репродуктивного возраста, преимущественно замужние, ведущие регулярную половую жизнь. По данным нашего исследования возраст пациенток при постановке ВМС варьировал от 22 лет до 51 года. Средний возраст женщин составил ~ 38,24 года.

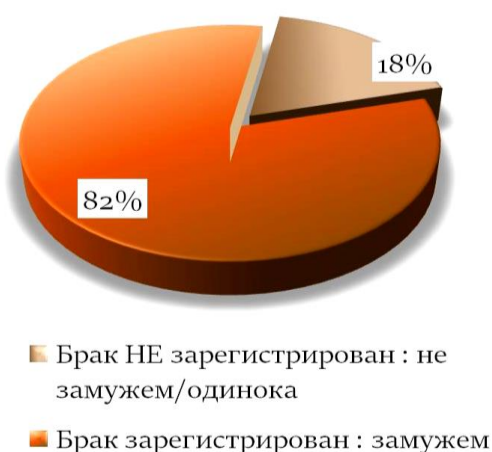


Рисунок 1 – Семейное положение женщин, устанавливающих ВМС

При анализе репродуктивной функции было установлено: количество беременностей в анамнезе составило от 0 до 8 (среднее ~ 2,68), родов – от 0 до 4 (среднее ~1,8), аборт – 0 до 4 (среднее ~ 0,94).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза женщин перед установкой ВМС гинекологическая патология были выявлены в 94% случаев, что показано на рисунке 2.

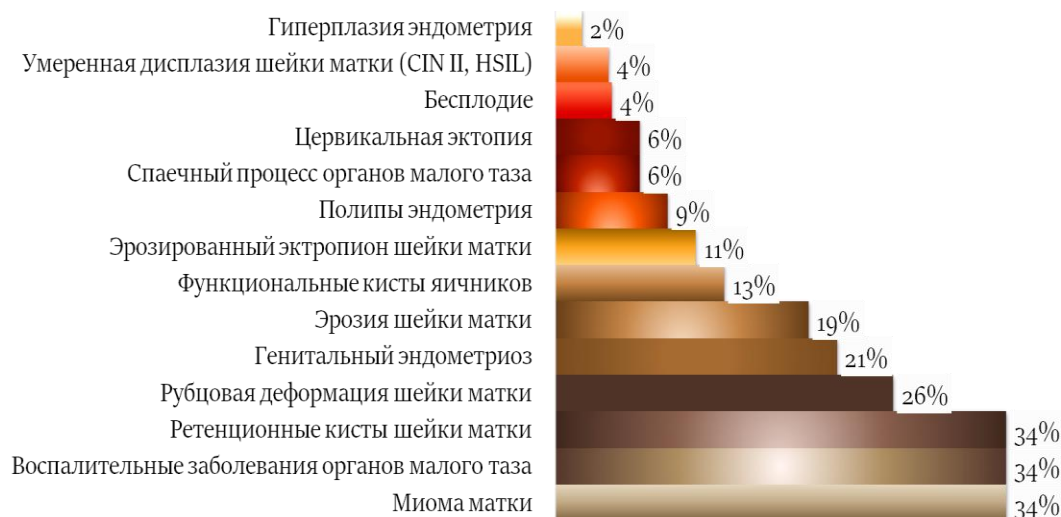


Рисунок 2 – Структура гинекологических заболеваний, выявленных у женщин перед установкой ВМС

В 48% случаев постановка ВМС была произведена впервые, в 52% – устанавливалась повторно (2–6 раз) на протяжении 10 лет и более.

Основным показанием к постановке ВМС являлись: контрацепция по желанию женщины. С лечебной целью ВМС применялась при: миоме матки, эндометриозе (в частности – аденомиозе), гиперплазии эндометрия, первичном бесплодии, ассоциированном с маточным фактором и синехиями полости матки, что отмечено на рисунке 3.

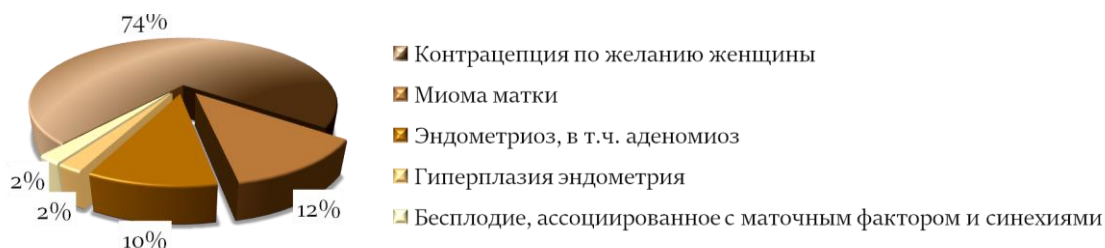


Рисунок 3 – Показания к постановке внутриматочных спиралей

В группе женщин, которым была введена ВМС с контрацептивной целью, использовались следующие виды спирали: «Нова-Т» – 46%, «Юнона-БиоТ Ag с серебром» – 38%, «Мультилоад – с Cu375» – 8,15%, «Мирена» – 8,15%, в то время как с терапевтической целью в 92,3% случаях использовалась гормональная внутриматочная система «Мирена», в 7,7% случаев – медьсодержащая ВМС.

На основании медицинской документации было установлено, что перед введением ВМС всем женщинам был проведен комплекс обследования в полном объеме. Клинико-лабораторное обследование включало: сбор анамнеза, гинекологическое исследование, УЗИ органов малого таза, обследование на ИППП, мазок из влагалища на микрофлору, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение гормонального статуса

(по показаниям), осмотр маммолога (при необходимости), УЗИ молочных желез (при необходимости). Также была проведена неспецифическая санация перед установкой ВМС с целью профилактики воспалительных заболеваний органов малого таза.

Эффективность контрацептивного действия среди пациенток составила – 98%. Из всех обследованных женщин наблюдался 1 случай наступления беременности (2%) на фоне применения ВМС «Нова-Т».

При анализе лечебного эффекта ВМС, как видно из рисунка 4, было установлено: что на фоне применения релизинг-системы «Мирена» у 5 женщин (10%) с эндометриозом в анамнезе отмечалось уменьшение кровянистых выделений во время менструации (длительности и обильности); уменьшение болевого синдрома во время менструации; улучшение общего состояния на фоне применения ВМС; удовлетворительные показатели красной крови (средний уровень гемоглобина – 125 г/л, эритроцитов – $3,75 \times 10^{12}/л$, гематокрит – 45%).

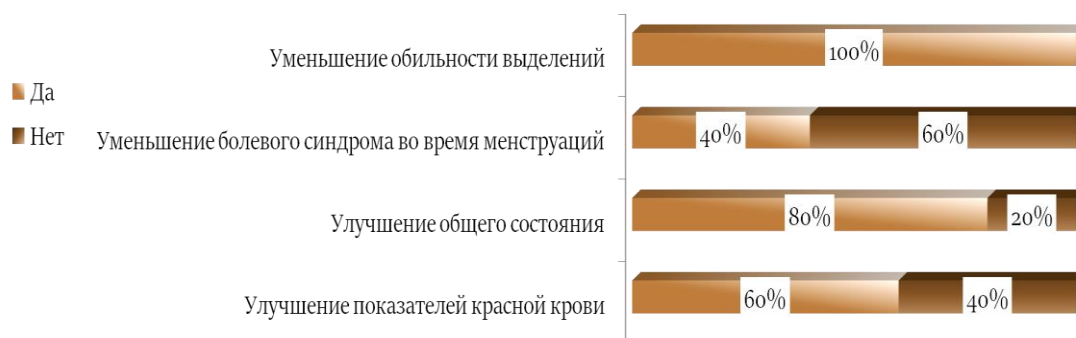


Рисунок 4 – Эффективность терапевтического эффекта релизинг-системы «Мирена» при эндометриозе

При проведении в динамике УЗИ органов малого таза у пациенток с эндометриозом отмечалось уменьшение размеров матки и толщины стенок миометрия (80%). У 6 пациенток (12%), которым была введена «Мирена» в связи с миомой матки, наблюдалось отсутствие роста фибромиоматозных узлов (83%), у пациентки с гиперплазией эндометрия по данным сонографии – уменьшение толщины эндометрия (100%).

Пациентке с бесплодием в анамнезе, ассоциированным с маточным фактором и синехиями в полости матки, на фоне проведенного лечения (гистероскопия с удалением синехий) для сохранения достигнутого эффекта – предотвращения рецидива синехий – с лечебно-профилактической целью была введена Т-образная медьсодержащая спираль на срок до 3 месяцев. При проведении повторной гистероскопии выявлено: полость матки свободная, маточные углы свободны, проходимы, синехии в полости не визуализировались, что свидетельствует об эффективности применения ВМС с целью профилактики образования синехий в послеоперационном периоде.

Осложнения при использовании внутриматочных контрацептивов могут появляться на различных этапах. По результатам нашего исследования, основные побочные эффекты и осложнения наблюдались у 17 пациенток (32%).

При введении медицинского изделия такие осложнения, как: повреждения шейки матки (в частности разрывы), перфорация стенки матки за счет механического воздействия и анатомических особенностей, выявлены не были.

В период эксплуатации внутриматочного контрацептива среди осложнений наблюдались: экспульсия ВМС (14%), развитие воспалительных процессов органов малого таза (14%), болевые ощущения (2%), наступление беременность (2%). В ходе проведенного исследования установлено, что у женщин, использовавших ВМС, выявлены разнообразные изменения шейки матки патологического характера, так,

например, у 30% женщин были обнаружены элементы цервикальной эктопии, зоны воспаления.

Показаниями к удалению внутриматочного контрацептива были: истечение срока использования ВМС, менопауза, развитие осложнений или состояний, препятствующих дальнейшему использованию ВМС, собственное желание пациентки.

По результатам нашего исследования, период нахождения ВМС в полости матки составил от 3 месяцев (в случае с назначением ВМС «Мирена» с целью лечения бесплодия, связанного с маточным фактором) до 7 лет. Средний срок ~ 4,79 лет.

Заключение. Внутриматочная спираль – один из надежных методов контрацепции для женщин репродуктивного возраста, рожавших, ведущих регулярную половую жизнь. ВМС эффективны в течение длительного времени (от 3 до 5 лет), экономически относительно доступны. Оказывают контрацептивный эффект с первого дня установки (в отличие от комбинированных оральных контрацептивов (КОК)). Применимы с профилактической целью для предупреждения образования синехий полости матки после гистероскопии в комплексном лечении бесплодия. Не оказывают системного действия: в отличие от комбинированных оральных контрацептивов, ВМС, даже гормональные, не оказывают негативного влияния на систему гемостаза, липидный обмен, массу тела, показатели артериального давления. Относительно безопасны и практически не имеют побочных эффектов: можно устанавливать лактирующим женщинам, а также тем, кому противопоказаны оральные контрацептивы. Не требуют, в отличие от КОК, регулярного контролируемого приема медикаментов и клинико-лабораторного контроля. Восстановление репродуктивной функции наблюдается сразу после извлечения ВМС и наступление беременности в течение года у большинства женщин.

Литература

1. Блесманович, А. Е. Внутриматочная контрацепция: плюсы и минусы современного применения / А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина, Ю. А. Петров Ю. А // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 9. – С. 159–163.
2. Журавлев, Ю. А. Современные аспекты внутриматочной контрацепции / Ю. А. Журавлёв, С.Н. Занько, В.Г. Дородейко // Охрана материнства и детства. – 2005. – №1(6). – С.86–93.
3. Прилепская, Н. В. Руководство по контрацепции: учебно-методическое пособие / Н. В. Прилепская. – Москва. 2006. – 400 с.
4. Спиридонов, Д. А. Азбука контрацепции: доступно о важном. / А. Д. Спиридонов // Акушерство и гинекология. – 2014. – 84с.

INTRAUTERINE CONTRACEPTION: COMPARATIVE ANALYSIS OF THERAPEUTIC AND CONTRACEPTIVE EFFECT

V.M. Savickaya, R.L. Korshikova, N.S. Akulich, S.N. Laguto, A.A. Pototskaya

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

This article is devoted to the issues of contraception, especially women of reproductive age, giving birth, having a regular sex life. The article discusses the issues of clinical and laboratory examination of women before the introduction of the IUD, assesses the therapeutic effect of intrauterine contraceptives, as well as the use of the IUD for prophylactic purposes to prevent the formation of synechiae of the uterine cavity after hysteroscopy in the complex treatment of infertility.

Keywords: intrauterine contraception, endometriosis, infertility, hysteroscopy, synechiae, endometrial hyperplasia, menorrhagia.

Поступила 15.10.2021

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАЗВИТИЮ РАКА ЯИЧНИКОВ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Савоневич Е.Л.

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

Резюме. Изучена частота встречаемости основных герминальных мутаций гена BRCA1 в различных группах населения Гродненской области. Проведено генетическое исследование методом ПЦР в режиме реального времени на наличие мутаций BRCA1 (с.5266dupC, с.4035delA, с.181T > G) в образцах крови 214 последовательных первичных случаев овариальной карциномы, 100 пациенток с доброкачественными эпителиальными опухолями яичников, 107 гинекологически здоровых женщин, 853 новорожденных мальчиков и девочек. У 46 из 214 пациенток с овариальной карциномой выявлены две из трех исследованных мутаций. Во всех группах превалировала мутация с.5266dupC, что подтверждает наличие выраженного эффекта основателя в нашем регионе. Среди новорожденных и пациенток с доброкачественными эпителиальными опухолями яичников было установлено наличие герминальных мутаций BRCA1 в 1% случаев. Высокая частота мутаций с.5266dupC и с.4035delA в гене BRCA1 среди пациенток с овариальной карциномой и доступность ПЦР диагностики обуславливает целесообразность проведения минимального генетического тестирования в этой группе женщин.

Ключевые слова: мутация, наследственность, опухоль, яичники.

Введение. Достижения молекулярной генетики широко используются в практической медицине для определения носительства мутаций с известным патогенным эффектом. Наиболее распространено генетическое тестирование для пренатальной диагностики моногенных заболеваний. ДНК-диагностика мутаций, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к раку, менее распространена и проводится преимущественно в семьях с отягощенным онкологическим анамнезом. Однако, при таком подходе некоторые носители мутаций оказываются упущенными в силу различных, в том числе объективных, причин: неполная пенетрантность, малый размер семьи, незнание или недостаточно полный сбор семейного анамнеза. Самая большая доля наследственных форм рака яичников (РЯ) и/или рака молочной железы (РМЖ) связана с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Наличие герминальных мутаций в этих генах обуславливают практически фатальный риск заболеть раком в течение жизни и детерминируют синдром наследственного рака молочной железы и яичников (Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome – HBOC). На их долю приходится около 5–7% всех случаев рака молочной железы, 15% овариальной карциномы и до 50% пациенток с семейной историей рака молочной железы или яичников [1]. Продукт синтеза гена BRCA1 участвует в репарации двухцепочечных разрывов ДНК, а также контролирует стабильность генома в целом за счет участия в экспрессии комплекса белков BASC (BRCA1-associated genome surveillance complex). При молекулярном анализе установлена роль BRCA1 гена в антиоксидантной цитопротекции через активацию некоторых генов, кодирующих такие ферменты как глутатион-S-трансфераза и оксидоредуктаза.

Кроме того, к числу подтвержденных клинически значимых генов РЯ и РМЖ относят такие умеренно пенетрантные гены, как RAD51, PALB2, ATM, NBN, BLM, CHEK2. В последние годы список генов наследственного РЯ и РМЖ

удалось существенно пополнить новыми кандидатами благодаря успехам секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). На долю вновь открытых мутаций приходится в совокупности еще примерно 8–10% наследственных случаев заболевания [2]. Несмотря на продолжающееся выявление новых генов, по клинической значимости они не могут сравниться с генами BRCA1 и BRCA2, ввиду низкой частоты патогенных мутаций этих генов в популяции, низкой пенетрантности и отсутствию очевидных корреляций с фенотипом опухоли. В ряде исследований подтверждено, что поломка генов BRCA ассоциирована с риском развития не только РЯ и РМЖ, но и рака поджелудочной железы, желудка, предстательной железы, толстой кишки, эндометрия. В 2011 году T. Walsh и соавторы опубликовали результаты таргетного секвенирования 21 гена у 360 пациенток с РЯ, первичной перитонеальной карциномой или раком маточной трубы. Были обнаружены 85 герминальных мутаций в 12 генах (23%). Большинство мутаций локализовалось в гене BRCA1 (47%) и BRCA2 (27%). Только у 6% пациенток мутации были идентифицированы в других генах. Учитывая, что 37% пациенток были в возрасте старше 60 лет и у каждой третьей женщины в семейном онкологическом анамнезе не было случаев заболевания РМЖ или РЯ, авторы сделали вывод о целесообразности генетического тестирования этой категории пациенток независимо от семейного анамнеза и возраста [3]. Однако, секвенирование в настоящее время достаточно дорогой метод исследования, что существенно ограничивает его использование в клинической практике. Вместе с тем, подавляющее большинство известных диагностически важных мутаций, ассоциированных с наследственной предрасположенностью к РЯ и РМЖ – это микромутации: однонуклеотидные замены, приводящие к образованию стоп-кодона или утрате функционально важной аминокислоты, микроделеции или инсерции. Некоторые из них могут быть идентифицированы доступным методом полимеразной цепной реакции. К особенностям наследственных дефектов генов BRCA1 и BRCA2 относят их высокую пенетрантность и широкую географическую вариабельность. Спектр и распространенность мутаций существенно варьирует в зависимости от этнической группы и территории проживания. Обнаружены тысячи различных мутаций, затрагивающих различные участки этих генов, для многих мутаций выявлен феномен популяционной и, в частности, этнической специфичности. Принципиально важно, что в некоторых популяциях и этнических группах спектр повреждений BRCA ограничен повторяющимися мутациями с так называемым эффектом основателя (founder), что значительно упрощает диагностику риска наследственных форм РЯ и РМЖ. Присутствие эффекта основателя на определенной территории позволяет выявить большинство значимых герминальных мутаций в гене BRCA1 с использованием всего нескольких популяционно-специфических недорогих ПЦР-тестов. В тоже время на найдены мутации основателя в Норвегии, Швейцарии, Румынии, Хорватии, Иране, Ливане, Шри-Ланке и др [4].

У женщин с наследственной мутацией одного из аллелей гена BRCA1 риск развития рака в течение жизни ассоциирован с возрастом и достигает 70% к 70 годам для РМЖ и 60% – для РЯ. При наличии у носительницы мутацииотягощенного семейного анамнеза риски развития опухоли еще выше. При манифестации рака молочной железы у носителей мутации в гене BRCA1 в возрасте до 40 лет, риск развития контрлатерального рака молочной железы в последующие 25 лет составляет 63% и более [2]. Все предложенные на сегодняшний день методы диагностики РЯ, в отличие от РМЖ, имеют свои ограничения и не позволяют выявить заболевание на самом раннем этапе развития болезни и снизить смертность. Необходима разработка принципиально новых подходов к решению этой проблемы, в основе которой будет лежать принцип профилактики. Улучшение профилактики и ранней диагностики злокачественных новообразований возможно через формирование групп онкологического риска. Но используемые в настоящее время методы и принципы

формирования таких групп несовершеннолетними. Определение доступных генетических тестов и появление возможности проведения эффективной профилактики в группе женщин высокого онкологического риска позволит снизить заболеваемость РЯ и РМЖ в будущем.

Цель работы. Установить частоту встречаемости мутаций основателя в гене BRCA1 в различных группах населения Гродненской области и оценить целесообразность проведения генетического тестирования женщин.

Материалы и методы. Исследованы группа пациенток с овариальной карциномой (n=214), группа женщин с доброкачественными новообразованиями яичников эпителиального генеза (n=100), группа здоровых женщин без отягощенного семейного анамнеза (n=107) и смешанная по полу группа образцов пуповинной крови новорожденных (n=853) от 417 девочек и 436 мальчиков. Условиями включения в исследование были славянское происхождение и постоянное проживание на территории Гродненской области. В группу пациенток с овариальной карциномой включены последовательные первичные случаи злокачественных новообразований яичников только эпителиального происхождения после хирургического лечения в период с июня 2016 года по июль 2019 года без учета семейного и личного онкоанамнеза. Генетические исследования выполнены 83% пациенток от общего числа женщин с овариальной карциномой, которым за этот период было проведено хирургическое лечение в Гродненской университетской клинике. Средний возраст женщин составил 58 ± 15 лет (от 27 до 83). При формировании группы здоровых женщин критериями включения в исследование было отсутствие патологии яичников и случаев онкологических заболеваний в семейном анамнезе. В данную группу были включены пациентки хирургического отделения УЗ «Городская клиническая больница №4 г. Гродно» после осмотра гинеколога и анкетирования. Средний возраст женщин на момент проведения исследования составил 58 ± 12 лет (от 27 до 84 лет). Группа женщин с доброкачественными новообразованиями яичников только эпителиального происхождения была сформирована из пациенток, которым было проведено хирургическое лечение в онкогинекологическом отделении Гродненской университетской клиники без учета семейного онкоанамнеза. Средний возраст участников этой группы – 46 ± 14 лет (от 18 до 76 лет). У 52% женщин с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) был повышен онкомаркер СА-125. Перед забором венозной крови у всех пациенток было получено информированное согласие на проведение исследования и анкетирование. Группа последовательных образцов пуповинной крови новорожденных была набрана в родильных отделениях на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии Гродненского государственного медицинского университета.

Для проведения исследования в вакутайнер, содержащий в качестве антикоагулянта ЭДТА, производили забор венозной крови. Выделение ДНК из полученных образцов осуществляли согласно методике производителя наборов для выделения ДНК из цельной крови. Мутации BRCA1 с.5266dupC и с.4035delA определяли с использованием соответствующих праймеров и аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением интеркалирующего красителя, результаты которой регистрировались в реальном времени [5]. Для идентификации мутации с.181T> G использовали метод ПЦР-ПДФР (полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) [6]. Исследования проведены при поддержке Международного центра по изучению наследственных опухолей в Поморском медицинском университете (руководитель – профессор Любински Я.) и гранта БРФФИ-РФФИ № М16Р-214 в научно-исследовательской лаборатории Гродненского государственного медицинского университета.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

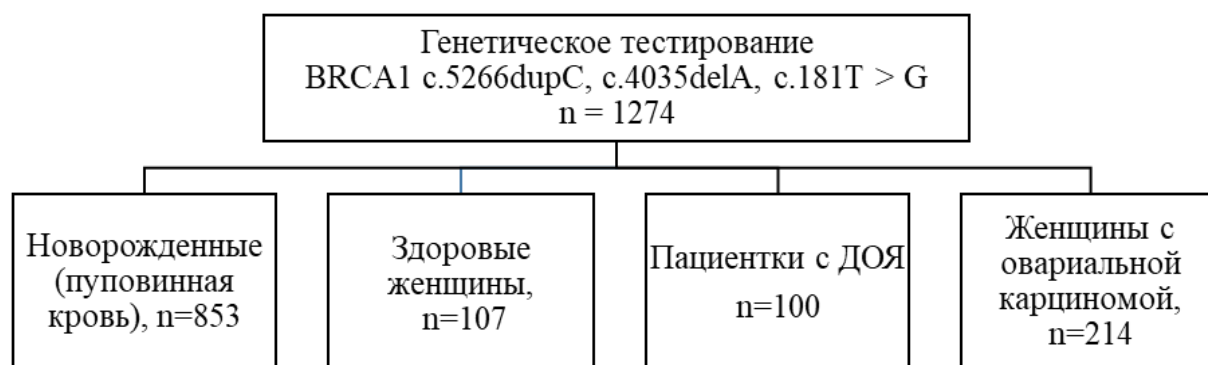


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Для изучения частоты встречаемости типов мутаций в различных группах строились таблицы сопряженности. Для каждого типа мутаций проводилось сравнение доли его встречаемости в группах с последующим применением поправки Холма – Бонферрони.

Результаты и обсуждение. Для установления распространенности основных герминальных мутаций в гене BRCA1 среди населения Гродненской области было проведено генетическое тестирование образцов пуповинной крови 853 новорожденных – 417 девочек и 436 мальчиков. Обследование было анонимным и не предполагало сбора данных о семейном онкологическом анамнезе родителей ребенка. Было выявлено 9 мутаций: семь случаев c.5266dupC BRCA1 и по одному случаю c.4035delA BRCA1 и c.181T > G BRCA1. Носительство одной из трех герминальных мутаций имело место у 1,06% новорожденных, из которых 4 девочки и 5 мальчиков. Учитывая клиническую значимость дефектов в гене BRCA1 не только для женщин, но и для мужчин при раке предстательной железы, раке желудка, раке поджелудочной железы и раке молочной железы, следует увеличить группу для изучения популяционной частоты и спектра наследственных мутаций среди населения Беларуси.

В дальнейшем генетическое тестирование было проведено в группе женщин безотягощенного семейного онкоанамнеза. Критерием включения в группу было наличие яичников и отсутствие признаков патологии в них. Средний возраст женщин на момент проведения исследования составил 58 ± 12 лет (от 27 до 84 лет). 77 из 107 женщин (72%) были старше 50 лет. При осмотре гинеколога после ультразвукового исследования органов малого таза у 12 женщин была диагностирована миома матки небольших размеров, у 2 – генитальный пролапс. В анамнезе у 1 женщины была консервативная миомэктомия, у 5 – экстирпация матки без придатков, у 3 – тубэктомия, у 2 – цистэктомия, у 1 – операция на шейке матки. Из перенесенных ранее гинекологических заболеваний 6 респонденток отметили хронический аднексит, 4 – мастопатию, 2 – полип цервикального канала. При анкетировании установлено отсутствие случаев онкологических заболеваний у кровных родственников 1–2 линии. При генетическом тестировании в этой группе женщин не выявлено носителей герминальных мутаций в гене BRCA1.

Мы выполнили генетическое тестирование у 100 женщин с доброкачественными новообразованиями яичников эпителиального генеза. Все пациентки были включены в исследование после хирургического лечения в Гродненской университетской клинике. В 52% случаев наличие новообразования в придатках матки сочеталось с повышением уровня СА-125 в крови. У большинства женщин онкомаркер СА-125 был повышен в 2–

3 раза (60%), однако, у 4 пациенток он превышал норму в 10 и более раз (от 433Ед/мл до 907 Ед/мл). По результатам гистологического исследования у 27 женщин были диагностированы эндометриоидные кисты яичников, у 9 – муцинозные цистаденомы. В остальных случаях имели место серозные папиллярные цистаденомы и серозные кисты яичника. Семейный онкоанамнез был отягощен у 36 женщин, случаи рака яичников или рака молочной железы у кровных родственников были лишь у 7 из них. По результатам тестирования была выявлена герминальная мутация с.5266dupC в гене BRCA1 у одной пациентки 58 лет с серозной цистаденомой. Уровень онкомаркера СА-125 перед операцией был 13,6 Ед/мл. Ранее, в возрасте 43 лет, женщине была выполнена экстирпация матки в связи с маточными кровотечениями. Семейный онкоанамнез у нее отягощен – отец болел раком предстательной железы с 77 лет.

При обследовании групп пациенток с раком яичников герминальные мутации в гене BRCA1 были обнаружены в 46 из 214 (21,5%) последовательных случаев карциномы яичников. Чаще других встречалась мутация с.5266dupC BRCA1 – у 28 пациенток (13%). В 18 случаях (8,5%) была обнаружена мутация с.4035delA BRCA1. Средний возраст пациенток с наследственным раком яичников составил 55 лет (38 – 78 лет), тогда как средний возраст 168 женщин без мутации BRCA1 – 58 лет (27 – 83 лет). Мутации в гене BRCA1 были выявлены у 31,5% пациенток, заболевших в возрасте до 50 лет, и только у 18% из заболевших в более зрелом возрасте. Распределение пациенток с различным генетическим статусом по возрастным группам представлено в таблице 1. Сравнение распределений частот мутаций в возрастных группах с различным BRCA1-статусом выполнялось при помощи точного теста Фишера с последующим применением поправки Холма – Бонферрони и показало отсутствие значимых различий.

Таблица 1 – Распределение пациенток с овариальной карциномой в возрастных группах в зависимости от наличия и вида мутации

Мутации		Возрастная группа (лет)										Всего	
		< 39		40–49		50–59		60–69		> 70			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
BRCA1	с.5266dupC	2	7	7	25	8	29	10	36	1	3	28	13
BRCA1	с.4035delA	-	-	8	44	4	22	5	28	1	6	18	8,5
Мутаций «founder» не выявлено		7	4	28	17	65	39	41	24	27	16	168	78,5
Всего в возрастной группе		9	4	43	20	77	36	56	26	29	14	214	

Среди 46 пациенток с герминальными BRCA1 мутациями отягощенный онкологический семейный анамнез имели 34 человека (74%) и только у 26 (56,5%) кровные родственники болели раком яичников и/или молочной железы. У 6 женщин с герминальными мутациями в гене BRCA1 онкоанамнез был отягощен только по отцовской линии (13%). В тоже время BRCA1 мутации были выявлены у 12 из 96 пациенток без случаев онкопатологии у кровных родственников в семейном анамнезе (12,5%) и только у 34% пациенток с косвенными признаками наследственного рака яичников (молодой возраст заболевания, отягощенный семейный или личный онкоанамнез, первично-множественный синхронный рак). Среди 13 женщин с первично-множественным раком яичников и молочной железы одна из двух герминальных мутаций BRCA1 была выявлена у 6 (46%). Высокая частота

встречаемости двух герминальных мутаций BRCA1 гена среди пациенток с овариальной карциномой в нашем регионе подтверждает наличие выраженного «founder» эффекта. Особенности семейного онкоанамнеза и распределения по возрасту женщин в этой группе не дает оснований ограничивать генетическое тестирование пациенток с овариальной карциномой какими-либо возрастными рамками или наличием случаев онкопатологии у кровных родственников. Результаты, полученные при изучении последовательных случаев заболевания в определенном регионе, демонстрируют истинный вклад «founder» мутаций в частоту их развития. При обследовании только на три мутации в одном гене установлено, что каждый пятый случай овариальной карциномы в нашем регионе имеет наследственный генез. Мы сравнили частоту встречаемости герминальных мутаций во всех обследованных группах, что представлено в таблице 2. Сравнение долей выполнялось в пределах каждой строки таблицы сопряженности с помощью критерия Бошлу с последующим применением поправки Холма – Бонферрони.

Таблица 2 – Частота мутаций в гене BRCA1 в различных группах населения Гродненской области

Вариант мутации	Овариальная карцинома, n = 214		Доброкачественные новообразования яичника, n = 100		Здоровые женщины, n = 107		Новорожденные (пуповинная кровь), n = 853	
	Число носителей	%	Число носителей	%	Число носителей	%	Число носителей	%
c.5266dupC	28	13	1	1***	0	0***	7	0,8***
c.4035delA	18	8	0	0**	0	0**	1	0,1***
c.181T > G	0	0	0	0	0	0	1	0,1
Всего	46	21,5	1	1***	0	0***	9	1,1***

Примечание: ** – статистически значимые различия с группой «Овариальная карцинома» на уровне $p < 0,01$, *** – статистически значимые различия с группой «Овариальная карцинома» на уровне $p < 0,001$.

Полученные нами результаты согласуются с данными более раннего нашего исследования в котором у каждой второй носительницы мутации в гене BRCA1 отсутствовал отягощенный семейный онкоанамнез по раку яичников и/или раку молочной железы, а наличие случаев онкопатологии репродуктивных органов было значимым предиктором выявления герминальной мутации [7,8]. Средний возраст заболевания раком яичников у носителей мутации в гене BRCA1 составил 55 лет, что несколько выше среднего возраста развития опухоли, наблюдаемой в странах Европы. Вероятно влияние определенных особенностей образа жизни и питания в Беларуси на возраст развития заболевания, вместе с тем, средний возраст пациенток с раком яичников без мутации в Беларуси такой же, как в соседних странах. Распространенность в белорусской популяции трех этих же «founder» мутаций в гене BRCA1 была исследована в группе из 1019 здоровых женщин без отягощенного семейного онкоанамнеза. Средний возраст женщин составил 46 лет (от 18 до 72 лет), они проживали в разных регионах страны. Наличие дефекта в гене BRCA1 было установлено у 5 человек (0,5%), при этом только у одной женщины выявили герминальную мутацию c.5266dupC [9]. При проведении молекулярно-генетического исследования 667 первичных случаев РМЖ в Гомельской области, одна из пяти герминальных мутаций в гене BRCA1 была идентифицирована у 7,9%, при этом доля мутации c.5266dupC составила 80% от всех установленных [10].

Ряд факторов ограничивал наше исследование. По ряду причин (отказ либо смерть) мы не смогли получить образцы ДНК от 17% пациенток, которые проходили хирургическое лечение в Гродненской университетской клинике, что не позволило определить наличие герминальных мутаций у 100% последовательных случаев рака яичников. Еще одним фактором, лимитирующим наше исследование, было изучение распространенности только 3 наследственных мутаций и только в одном гене BRCA1. Очевидно, что в исследуемой группе часть герминальных мутаций была пропущена. Дальнейшие исследования с использованием технологии полногеномного секвенирования позволят установить истинную распространенность наследственных форм онкопатологии в репродуктивной системе. Только когда стоимость секвенирования снизится и станет приемлемой для широкого использования в клинической практике, полный анализ структуры всех генов, ассоциированных с развитием онкопатологии в репродуктивной системе, станет доступным и экономически оправданным. Среди врачей сейчас бытует мнение, что рутинное применение молекулярно-генетического тестирования в повседневной клинической практике невозможно из-за высокой стоимости и неразрешимых организационных трудностей. Хотя основания для подобной точки зрения безусловно имеются, наш собственный опыт свидетельствует о высокой клинической эффективности и экономической приемлемости внедрения обследования пациенток с овариальной карциномой на основные «founder» мутации в гене BRCA1 методом полимеразной цепной реакции. Идентификация семей с наличием подтвержденной наследственной предрасположенности позволит существенно снизить заболеваемость и смертность от рака яичников в Беларуси за счет использования адекватных превентивных мер среди здоровых носителей мутаций в этих семьях.

Заключение. Наличие выраженного эффекта основателя на территории Гродненской области позволяет уже сегодня определить группу здоровых носителей мутации в гене BRCA1, проводя обследование кровных родственников пациенток с BRCA1 – ассоциированным раком яичников. В нашем исследовании установлено наличие одной из двух «founder» мутации в гене BRCA1 у 21,5% пациенток с овариальной карциномой. Вероятность носительства мутаций у кровных родственников составляет около 50%, согласно законам наследования Менделя. Использование подобного подхода на основе проведения одного ПЦР теста на конкретный полиморфизм в гене BRCA1 повысит качество формирования групп высокого онкологического риска, эффективность профилактических осмотров, снизит контингенты на дорогостоящие исследования и позволит дать персонифицированные рекомендации по наблюдению и профилактике рака яичников и рака молочной железы в зависимости от возраста. Положительный результат генетического тестирования даст человеку возможность принимать обдуманные решения и использовать возможности первичной профилактики и ранней диагностики. Отрицательный результат тестирования членов семьи с определенной герминальной мутацией может принести человеку облегчение, избавить от страха ожидания тяжелой болезни, которая, возможно, стала причиной смерти его близких родственников, а также от регулярных обследований, которые должны быть обязательными в семьях с высоким онкологическим риском. BRCA-тестирование общей популяции белорусского населения в будущем также может быть не только полезно, но и экономически эффективно, однако, это предположение требует проведения более масштабных исследований.

Литература

1. Kast, K. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21401 families with breast and ovarian cancer / K. Kast [et al.] // *J Med Genet.* – 2016. – Vol. 53, iss. 7. – P. 465–471. – doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103672.
2. Sun, J. Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in a Large Series of Unselected Breast Cancer Patients / J. Sun [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23, iss. 20. – P. 6113–6110. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3227.
3. Walsh, T. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing / T. Walsh [et al.] // *PNAS.* – 2011. – Vol. 108, iss. 44. – P. 18032–18037. – doi: 10.1073/pnas.1115052108.
4. Karami, F. A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer / F. Karami, P. Mehdipour // *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol. 2013. – Art. 928562. – doi:10.1155/2013/928562.
5. Sokolenko, A. P. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia / A. P. Sokolenko [et al.] // *Fam Cancer.* – 2007. – Vol. 6, iss. 3. – P. 281–286. – doi: 10.1007/s10689-007-9120-5.
6. Lubinski, J. BRCA1-positive breast cancers in young women from Poland / J. Lubinski [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2006. – Vol. 99, № 1. – P. 71–76. – doi: 10.1007/s10549-006-9182-3.
7. Uglanitsa, N. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus / N. Uglanitsa [et al.] // *Clin Genet.* – 2010. – Vol. 78, iss. 4. – P. 377–380. – doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01439.x.
8. Savanevich, A. BRCA1 founder mutations compared to ovarian cancer in Belarus / A. Savanevich [et al.] // *Fam Cancer.* – 2014. – Vol. 13, iss. 3. – P. 445–447. – doi: 10.1007/s10689-014-9721-8.
9. Bogdanova, N. V. High frequency and allele-specific differences of BRCA1 founder mutations in breast cancer and ovarian cancer patients from Belarus / N. V. Bogdanova [et al.] // *Clin Genet.* – 2010. – Vol. 78, iss. 4. – P. 364–372. – doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01473.x.
10. Силин, А. Е. Оценка наследственной предрасположенности к раку молочной железы посредством тестирования наиболее частых мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в группе пациенток из Гомельского региона Беларуси / А. Е. Силин [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2009. – № 4 (22). – С. 100–107.

GENETIC PREDISPOSITION TO OVARIAN AND BREAST CANCER

Savanevich A.L.

*Educational Institution «Grodno State Medical University»,
Grodno, Belarus*

The incidence of the main germinal mutations of the BRCA1 gene in various groups of the population of the Grodno region was studied. We performed a genetic study using PCR-RT to reveal BRCA1 mutations (c.5266dupC, c.4035delA, c.181T>G) in blood samples of 214 consecutive primary cases of ovarian cancer, 100 patients with benign epithelial ovarian tumors, 107 gynecologically healthy women, 853 newborn boys and girls.

In 46 of 214 patients with ovarian cancer, two of the three mutations studied were identified. All the groups showed the prevalence of the c.5266dupC mutation, which confirms the presence of a marked «founder» effect in our region. Among newborns and patients with benign ovarian epithelial tumors, BRCA1 mutations were found in 1% of cases. The high incidence of c.5266dupC and c.4035delA mutations in the BRCA1 gene among patients with ovarian cancer and the availability of PCR diagnostics warrant minimal genetic testing in this category of women.

Keywords: mutation, heredity, cancer, ovary.

Поступила 15.10.2021

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ НЕЛАКТАЦИОННОГО МАСТИТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Сопич И.В.

*Минский клинический консультативно-диагностический центр,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Для улучшения результатов лечения пациенток с диагнозом нелактационный мастит клиническое значение имеет мультимодальный подход в диагностике данной патологии и дифференциальная диагностика рака молочной железы. С этой целью на базе Минского клинического консультативно-диагностического центра разработан и внедрен алгоритм диагностических манипуляций и специфических методов исследования. Только дифференцированный подход к выбору оптимальной лечебно-диагностической тактики с учетом многих факторов позволит добиться хороших косметических и функциональных результатов лечения у этой категории пациенток.

Ключевые слова: мастит, фиброзно-кистозная мастопатия, нелактационный мастит, трепан-биопсия, секторальная резекция.

Введение. В последнее время наблюдается увеличение числа пациенток с нелактационным маститом, который встречается значительно чаще воспалительного процесса, возникающего в период лактации. Как правило, нелактационный мастит – это болезнь, при которой воспалительный процесс развивается на фоне непролиферативных форм фиброзно-кистозной мастопатии [1]. При этом отмечается переизбыток гормона эстрогена и недостаток прогестерона. Иногда заболевание провоцирует переизбыток пролактина. Наличие дисгормональных гиперплазий молочных желез снижает резистентность тканей органа и способствует развитию в нем воспаления.

Несмотря на значимость хирургического метода, весомую роль в лечении заболевания играет антибактериальная терапия, которая основывается на результатах микробиологических исследований. К настоящему времени существует очень малое количество публикаций и документов, в которых анализируется микробная основа в очагах воспаления нелактационного мастита. Вопрос антибактериальной терапии также отображен весьма скудным процентом информации. Отсутствие необходимого информационного потока значительно ухудшает результаты лечения пациенток и определяет необходимость проведения множественных исследований.

Актуальность проблемы нелактационного мастита обусловлена еще и тем, что рост заболеваемости происходит на фоне ухудшения социальной и экологической обстановки. У многих пациенток с воспалением в молочной железе отмечались ОРВИ, обострение иных хронических заболеваний в анамнезе, что приводило к снижению иммунитета и активности бактерий. Вследствие этого, основной причиной возникновения мастита являются все те же болезнетворные микроорганизмы, и, в первую очередь, это золотистый стафилококк и стрептококк, которые являются условно-патогенными возбудителями воспалительного процесса [2]. Данная патология может развиваться у пациенток абсолютно любого возраста.

В некоторых источниках есть информация, что возникновению мастита способствуют аборты, малое количество родов и короткие сроки лактации.

Исходя из вышесказанного, самыми распространенными причинами возникновения нелактационного мастита являются:

1. Снижение иммунитета.

2. Оперативные вмешательства, в особенности, пластические операции.

Этот фактор связан зачастую с несоблюдением правил асептики и антисептики во время самого хирургического вмешательства, а также в раннем послеоперационном периоде.

3. Гормональные нарушения.

Нелактационный мастит очень часто является сопутствующим проявлением трех основных стрессовых для женского организма периодов – подростковый 14–18 лет (яичники синтезируют много эстрогена, а иммунитет снижается из-за активной перестройки организма), репродуктивный 19–35 лет (активное разрастание соединительной ткани и гипертрофия железистой ткани) и менопауза (снижается концентрация эстрогенов и иммунитет, повышается чувствительность к различным патогенным микроорганизмам.).

4. Наличие очагов хронической инфекции в организме.

Молочная железа, как и любой орган, имеет связь через лимфатическую и кровеносную систему со всем организмом. Таким образом, возбудитель легко проникает с током крови из очага инфекции в молочную железу, особенно, когда защитные возможности организма снижены.

5. Травмы молочных желез, в том числе, пирсинг сосков.

Нередко мастит у не кормящей женщины начинается вследствие инфицирования ткани молочной железы через прокол соска при пирсинге.

6. Ношение неправильно подобранного бюстгалтера.

Некорректно подобранный по размеру и форме бюстгалтер может привести к застойным процессам в молочных железах [3].

Цель работы. Улучшение результатов лечения пациенток с диагнозом нелактационный мастит на основе изучения особенностей течения, совершенствования методов диагностики и лечения. Исследованию подвергались материалы, полученные в ходе ультразвуковой диагностики и, в неясных случаях, на основании данных трепан-биопсий.

Материал и методы. В исследование включены 10 пациенток с инфильтративной формой нелактационного мастита, обратившиеся за консультацией в Минский клинический консультативно-диагностический центр в период с января по сентябрь 2021г. Данной группе пациенток было назначено лечение и проведено ультразвуковое исследование молочных желез с эластометрией. В зависимости от динамики лечения были назначены дополнительные методы исследования: ультразвуковой томосинтез, микробиологическое исследование, патогистологическое исследование. Возраст пациенток составил 27–54 года, при этом наибольшее количество женщин находилось в менопаузальном периоде. Это доказывает тот факт, что нелактационный мастит чаще всего развивается на фоне фиброзно-кистозной мастопатии – заболевания, которое чаще всего встречается в менопаузе [4]. Продолжительность заболевания у пациенток варьировалась от нескольких дней до несколько месяцев, чаще всего воспаление находилось в верхне-наружном квадранте и в субареолярной области правой молочной железы. Симптоматика также была различная: от минимального неприятного ощущения до острой нетерпимой боли. Все пациентки раньше наблюдались у врачей поликлиник г.Минска, а некоторые из них уже получали лечение в виде приема антибактериальных препаратов.

Всей группе было проведено ультразвуковое исследование и назначено симптоматическое и патогенетическое лечение. После проведения соответствующей терапии было выполнено повторное контрольное УЗИ, вследствие которого у 6 пациенток с инфильтративной формой нелактационного мастита была отмечена положительная динамика после проведенного лечения. Ультразвуковое исследование оставшихся 4 пациенток вызвало сомнение, поэтому им было назначено выполнение трепан-биопсии. По результатам трепан-биопсии выявлено: 2 рака *in situ*,

у 1 пациентки – гранулематозный мастит (пациентка отправлена на хирургическое лечение), 1 пациентке с хронической формой нелактационного мастита (частые обострения в течение последних 3 лет) было проведено бактериологическое исследование и анализ на чувствительность к антибиотикам, по результатам которого выявлен возбудитель *S.lugdunensis* в массивном количестве. Пациентке была назначена полиантибиотикотерапия в соответствии с чувствительностью к антибиотикам, но это эффекта не дало, и ей было предложено проведение секторальной резекции. После секторальной резекции по результатам ультразвукового исследования наблюдалась выраженная фиброзная тяжистость, дуктэктазия в оперированной молочной железе, радиальный рубец, пациентка отмечала постоянную боль в молочной железе. Оперативное вмешательство у данной категории пациенток должно выполняться в объеме радикального удаления измененных тканей в пределах видимых здоровых участков молочной железы.

Результаты и их обсуждение. Выделены основные варианты течения заболевания, изучен микробный пейзаж и его взаимосвязь с клинической формой патологического процесса, оценены ближайшие и отдаленные результаты лечения, на основании чего сформулирована лечебно-диагностическая концепция оказания помощи при нелактационном мастите, что позволило в большинстве наблюдений получить положительные результаты лечения.

Среди вариантов клинического течения патологического процесса преобладали подостро и хронически протекающие формы, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных в зависимости от варианта клинического течения заболевания

Вариант клинического течения	Число больных
Острый мастит	3
Подострый мастит	6
Хронический мастит	1
ВСЕГО	10

Как показано в таблице 2, для острого варианта клинического течения заболевания было характерно острое начало, когда в молочной железе появлялось болезненное уплотнение, иногда отек значительной части или всей молочной железы. Характерным местным симптомом была гиперемия кожи. Повышалась температура тела до субфебрильных или фебрильных цифр. Симптомы интоксикации были выражены при значительном объеме поражения ткани молочной железы. При осмотре наблюдался отек молочной железы, причем его выраженность существенным образом зависела от клинико-морфологической формы заболевания.

Подострое течение данной патологии характеризовалось значительно более стертой клинической картиной. При подостром течении заболевания наблюдалась узловатая либо диффузная форма мастита.

Для хронического варианта течения нелактационного мастита была характерна минимальная клиническая симптоматика. Общее состояние пациенток не страдало, а анамнез заболевания был более длительным по сравнению с острой и подострой формами [3].

В некоторых случаях наблюдались дифференциально-диагностические трудности (специфическое воспаление, рак молочной железы). Рак *in situ* молочной железы обнаружен у 2 пациенток, пришедших на консультацию с диагнозом нелактационный мастит, у 1 пациентки был выставлен диагноз гранулематозный мастит [5].

Таблица 2 – Характеристика различных форм мастита в зависимости от клинического течения

Признак	Острое течение	Подострое течение	Хроническое течение
Боль	Интенсивная, жгучего характера	Слабо выражена	Слабо выражена / отсутствует
Отек молочной железы	Выраженный	Незначительный	Незначительный / отсутствует
Характеристика инфильтрата	Резко выраженный / болезненный	Умеренно болезненный с нечеткими границами	Слабо болезненный / безболезненный с четкими границами
Гиперемия кожи	Выражена	Не выражена / отсутствует	Отсутствует
Симптом флюктуации	Положительный	Отрицательный	Отрицательный
Регионарный лимфаденит	Присутствует	Редко	Редко / отсутствует
Лихорадка	Фебрильная	Субфебрильная / отсутствует	Отсутствует

Ультразвуковая диагностика являлась основным инструментальным методом исследования, однако в Минском клиническом консультативно-диагностическом центре широко применяется еще один метод диагностики патологии молочной железы – ультразвуковой томосинтез. Ультразвуковой томосинтез – это новый, безвредный, информативный метод диагностики, с помощью которого появилась уникальная возможность выявления опухолей на «ранних» стадиях развития.

Суть методики заключается в том, что с помощью ультразвуковой автоматической системы ACUSONS 2000 ABVS компании Siemens мы получаем трехмерную визуализацию молочных желез [6].

К преимуществам данного метода относится то, что это операторнезависимое исследование, которое позволяет четко визуализировать внутреннюю структуру и архитектуру тканей молочной железы, что особенно актуально для обследования пациенток с плотным железистым фоном. Для данного метода нет преград в виде большого размера молочных желез, «слепых» зон, например, позадисосковая область, а также отсутствует ограничение по возрасту. Проведение данного метода возможно во время беременности, кормления грудью, женщинам с имплантами, при наличии кардиостимуляторов либо других различных электронных, механических или магнитных имплантантов.

Для дифференциальной диагностики рака молочной железы необходимо еще на ранней стадии нелактационного мастита выявить предрасположенность к данному заболеванию с помощью малоинвазивных манипуляций и дополнительных диагностических исследований, которые также успешно применяются в Минском клиническом консультативно-диагностическом центре. Трепан-биопсию молочной железы проводят амбулаторно в условиях операционной под УЗ-навигацией. В среднем процедура длится 10–15 минут. Полученный образец ткани исследуется под микроскопом. Благодаря данному методу исследования появляется возможность не только досконально изучить образование, но и назначить в последующем правильное лечение.

Применение различных методов диагностики позволяет уточнить форму заболевания и определить оптимальную лечебную тактику.

Заклучение

1. Нелактационный мастит в большинстве случаев развивается на фоне фиброзно-кистозной мастопатии.

2. Наиболее частым возбудителем острой и подострой форм нелактационного мастита является золотистый стафилококк. При хронических рецидивирующих формах нелактационного мастита значительно возрастает число микробных ассоциаций.

3. Мультимодальный подход в диагностике нелактационного мастита, включающий проведение ультразвукового исследования с эластометрией, ультразвукового томосинтеза, трепан-биопсии, микробиологического исследования, позволяет улучшить выявление рака *in situ* и своевременно направить пациентку на радикальное хирургическое лечение.

Литература

1. Зотов, А. С., Белик, Е. О. Мастопатии и рак молочной железы / А. С. Зотов, Е. О. Белик – М.: МЕДпресс-информ, 2005.
2. Foster, T. J., Geoghegan, J. A., Ganesh, V. K., Höök, M., Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus* / T. J. Foster, J. A. Geoghegan, V. K. Ganesh, M. Höök // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2014. – Vol. 12. P. 49–62.
3. Рожкова, Н. И. Профилактика – приоритет клинической маммологии / Н. И. Рожкова. – Специальное Издательство Медицинских Книг. – 2015. – 188 с.
4. Зайцев В. Ф., Банькова Е. М., Моисеенко Е. М. Мастопатия и гинекомастия / В. Ф. Зайцев, Е. М. Банькова, Е. М. Моисеенко. – Минск: издательство «Четыре четверти», 2013. – 159 с.
5. Alper, A., Hizir, A., Mehmet, A., Hulya, A. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem / A. Alper, A. Hizir, A. Mehmet, A. Hulya // *WordJ Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 1403–1409.
6. Гажонова, В. Е. Ультразвуковой томосинтез молочных желез. / В. Е. Гажонова. – М: Проспект, 2015. – С. 11,13.
7. Иванов, О. А., Акишкин, В. Г., Оганесян, Ю. В. Основы клинической маммологии / О. А. Иванов, В. Г. Акишкин, Ю. В. Оганесян – Астрахань: АГМА, 2008. – 99 с.
8. Коньчев А.В. Клинико-эпидемиологические особенности острых нелактационных маститов / Коньчев А.В., Коньчева Е.А., Кокорев О.В., Рутенбург Д.Г., Сынкova Э.А. // *Амбулаторная хирургия.* – 2007. – №3. – С. 59–62
9. Яковлев, С. В. Схемы лечения. Инфекции [Текст] / С. В. Яковлев, 2020. – 255 с.

MULTIMODAL APPROACH IN DIAGNOSTICS OF NON-LACTATIONAL MASTITIS TO DETERMINE THE TACTICS OF TREATMENT

Sopich I.V.

*Minsk Clinical Consulting and Diagnostic Centre,
Minsk, Belarus*

Multimodal approach in the diagnostics of non-lactational mastitis and differential diagnostics of breast cancer are clinically significant for improving the results of treating patients with non-lactational mastitis diagnosis. In order to achieve this goal the algorithm of diagnostic manipulations and specific ways of research were developed and introduced on the basis of Minsk Clinical Consulting and Diagnostic Centre. Only the differential approach to the choice of optimal treatment and diagnostic tactics will allow to achieve good cosmetic and functional results in treating this category of patients.

Keywords: mastitis, fibrocystic breast disease, non-lactational mastitis, core-biopsy, sectoral resection.

Поступила 13.10.2021

ИНДУЦИРОВАННЫЕ РОДЫ: ИНФОРМАЦИОННОЕ ПОЛЕ ПОСЛЕДНЕГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ

Тесакова М.Л.

*Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
Минск, Беларусь*

Резюме. В настоящей работе приводится тематический обзор публикаций, посвященных проблеме индуцированных родов, показаниям к родовозбуждению, методам и лекарственным средствам, используемым в качестве индукционного агента. Учитывая актуальность и незавершенность разработки данной проблемы, сделан вывод о необходимости проведения дальнейших исследований для разработки показаний, оптимальных сроков беременности, безопасных и эффективных методов индукции родов.

Ключевые слова: индуцированные роды, родовозбуждение, беременность в срок, переношенная беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, катетер Фолея, мизопростол, динопростон, кесарево сечение.

Введение. Индуцированные роды отдельный раздел современного акушерства. Термин индуцированные роды закреплен в акушерстве, в том числе, и в клинических рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Он объединяет в себе отдельные нозологические единицы международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), лечение которых заключается в родоразрешении с использованием родовозбуждения. Заболевания и осложнения беременности, из-за которых проводится индукция родов, различаются в протоколах отдельных стран. Чаще всего в клинических протоколах в качестве показаний для индукции фигурируют переношенная беременность или беременность позже срока родов, причем разбежка сроков от более 40-й недели до более 42-й недели, преждевременный разрыв плодных оболочек, антенатальная гибель плода. В некоторых странах локальные протоколы также включают в зависимости от актуальности для данной страны патологический прелиминарный период, нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) 1–2 степени при доношенной беременности 37–42 недели, изосенсибилизацию крови матери и плода, недостаточный рост плода. Ряд клинических рекомендаций показаниями к досрочному завершению беременности путем родовозбуждения указывают соматическое заболевание беременной: сахарный диабет, заболевания почек, хронические заболевания легких, хроническую артериальную гипертензию, антифосфолипидный синдром. В некоторых странах проводят селективное родовозбуждение (по желанию женщины, а также при наличии логистических причин – доступность родовспомогательного учреждения, риск быстрых или стремительных родов, психосоциальные причины).

Цель исследования: проанализировать существующие данные по проблеме индуцированных родов, показаниям и способам индукции родовой деятельности.

Материалы: публикации зарубежных авторов с 2016 по 2021 годы.

Методы: систематический анализ и обобщение литературных данных.

В Западной Европе индукция родов является обычным явлением. Согласно Европейскому отчету о перинатальном здоровье 2010 года, в 15 из 25 европейских стран показатель индукции родов выше 20%. Так, например, в Норвегии в 2003 году у каждой восьмой женщины были индуцированные роды, а 10 лет спустя согласно Медицинскому регистру рождений этот показатель вырос до каждой пятой

женщины [1]. В США количество индуцированных родов выросло с 9,6% в 1990 году до 25,7% в 2018 году, включая 31,7% первородящих женщин [2]. Таким образом, индукция родов в США ежегодно предпринимается примерно у 1 миллиона женщин, что составляет более чем 20% беременностей [3].

По-прежнему актуальными, и как подчеркивают многие авторы, неразрешенными остаются вопросы сроков проведения индукции родов при доношенной беременности, показаний к индукции родов, эффективности различных методов индукции, лекарственных средств и путей их введения, элективного (по желанию женщины) родовозбуждения, прогнозирования эффективности и исходов индукции.

В 2018 году был опубликован Кокрановский обзор, который представляет собой обновление обзора, первоначально опубликованного в 2006 году и впоследствии обновленного в 2012 году. Авторы поставили перед собой цель – оценить влияние индукции родов при доношенном сроке беременности и больше в сравнении с выжидательной тактикой до спонтанных родов или до возникновения показаний для родоразрешения со стороны матери и плода на исходы беременности у матерей и новорожденных. В этот обновленный обзор авторы включили 30 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых участвовало 12479 женщин из Норвегии, Китая, Таиланда, США, Австрии, Турции, Канады, Великобритании, Индии, Туниса, Финляндии, Испании, Швеции и Нидерландов. По сравнению с выжидательной тактикой, индукция родов была связана с меньшим количеством (от всех причин) мертворождений и перинатальных смертей (отношение рисков (ОР) 0,33, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,14). до 0,78; 20 испытаний, 9960 младенцев; доказательства среднего качества). У беременных с индуцированными родами было меньше случаев кесарева сечения по сравнению с выжидательной тактикой (ОР 0,92, 95% ДИ от 0,85 до 0,99; 27 испытаний; 11738 женщин; доказательства среднего качества) и, соответственно, незначительное увеличение числа оперативных вагинальных родов при индукции (ОР 1,07, 95% ДИ от 0,99 до 1,16; 18 испытаний, 9281 женщина; доказательства среднего качества). Не было доказательств разницы между группами по травме промежности (ОР 1,09, 95% ДИ от 0,65 до 1,83; 4 испытания; 3028 женщин; доказательства низкого качества), послеродовому кровотечению (ОР 1,09, 95% ДИ от 0,92 до 1,30, 5 испытаний; 3315 женщин; доказательства низкого качества). О грудном вскармливании при выписке и послеродовой депрессии не сообщалось ни в каких исследованиях. Не было выявлено четкого влияния сроков индукции (<41 неделя против ≥ 41 недели гестации) или состояния шейки матки перед индукцией на частоту перинатальной смертности, мертворождений, поступлений новорожденных в отделение интенсивной терапии, кесарева сечения или травм промежности. Однако оперативные вагинальные роды чаще встречались в подгруппе индукции в сроке <41 недели по сравнению с индукцией в более позднем сроке беременности. В большинстве испытаний (около 75% участников) индукция родов проводилась в сроке беременности ≥ 41 недели (> 287 дней). Авторами были сделаны выводы о том, что индукция родов по сравнению с выжидательной тактикой связана с меньшим количеством перинатальных смертей и меньшим числом кесарева сечения; но с большим количеством оперативных вагинальных родов. При индуцированных родах в сравнении с выжидательной тактикой число госпитализированных новорожденных в отделение интенсивной терапии было ниже, как и меньше число детей с низкой оценкой по шкале Апгар. По большинству других исходов для матери и ребенка не было замечено каких-либо серьезных различий. Оптимальное время для индукции родов женщинам при доношенной беременности требует дальнейшего исследования [4].

Публикация с акцентом на исследование оптимальных сроков беременности для индукции родов появилась в 2020 году. Опираясь на данные о рисках мертворождения или неонатальной смерти, возрастающих по мере продолжения беременности (примерно 40 недель беременности) авторы предприняли попытку выяснить, может ли

индукции родов снизить эти риски. Этот Кокрановский обзор представляет собой обновление обзора 2006 года, обновленного в 2012 и 2018 годах. В этот обзор были включены 34 РКИ (более 21000 женщин и младенцев), проведенных в основном в странах с высоким уровнем дохода. В испытаниях сравнивали индукцию родов обычно после полной 41-й недели беременности (>287 дней) с ожиданием начала родов. По сравнению с выжидательной тактикой, индукция родов была связана с меньшим числом перинатальных смертей (от всех причин) (отношение рисков (ОР) 0,31, 95% (ДИ) от 0,15 до 0,64; 22 испытания, 18795 младенцев; высокий уровень доказательства). Было четыре случая перинатальных потерь в группе индукции родов по сравнению с 25 случаями перинатальной смерти в группе выжидательной тактики. При систематическом анализе были получены следующие данные: при индукции родов частота операций кесарева сечения, вероятно, была меньше по сравнению с выжидательной тактикой (ОР 0,90, 95% ДИ 0,85–0,95; 31 испытание, 21030 женщин; доказательства средней степени достоверности); и, вероятно, небольшая разница или отсутствие разницы между группами в использовании родоразрешающих операций при вагинальных родах с индукцией (ОР 1,03, 95% ДИ от 0,96 до 1,10; 22 испытания, 18584 женщины; доказательства средней степени достоверности). Индукция родов незначительно влияет на травму промежности (тяжелый разрыв промежности: ОР 1,04, 95% ДИ от 0,85 до 1,26; 5 испытаний; 11589 женщин; доказательства низкой достоверности). Индукция родовой деятельности, вероятно, практически не влияет на послеродовое кровотечение (ОР 1,02, 95% ДИ от 0,91 до 1,15, 9 испытаний; 12609 женщин; доказательства со средней степенью достоверности) или грудное вскармливание при выписке (ОР 1,00, 95% ДИ от 0,96 до 1,04; 2 испытания, 7487 женщин; доказательства средней степени достоверности). Сравнение группы индуцированных родов и группы выжидательной тактики по частоте госпитализаций новорожденных в отделение интенсивной терапии (ОР 0,88, 95% ДИ от 0,80 до 0,96; 17 испытаний, 17826 младенцев; доказательства с высокой степенью достоверности) и оценке детей по шкале Апгар меньше 7 баллов через пять минут после рождения (ОР 0,73, 95% ДИ 0,56–0,96; 20 испытаний, 18345 младенцев; доказательства средней степени достоверности) выявило преимущества группы индуцированных родов. Нет различий между группами индуцированных родов и выжидательной тактики для неонатальной энцефалопатии (ОР 0,69, 95% ДИ от 0,37 до 1,31; 2 испытания, 8851 младенец; доказательства с низкой степенью достоверности) и для травмы новорожденного (ОР 0,97, 95% ДИ от 0,63 до 1,49; 5 испытаний, 13106 младенцев; доказательства со средней степенью достоверности). Неврологические нарушения при последующем наблюдении в детстве и послеродовая депрессия не были зарегистрированы ни в каких испытаниях. Авторами были сделаны следующие выводы: четко прослеживается снижение перинатальной смертности при проведении индукции родов на сроке 37 недель и более по сравнению с выжидательной тактикой, хотя абсолютные показатели невелики (0,4 против 3 смертей на 1000), меньше случаев кесарева сечения без увеличения количества оперативных родов через естественные родовые пути и меньше госпитализаций новорожденных в отделение интенсивной терапии при индукции родов. Оптимальные сроки индукции родов при доношенной беременности (37 недель или позже), как и профили риска осложнений для матери и плода в индуцированных родах, требуют дальнейшего изучения [5].

В настоящее время общепризнанным является факт того, что в акушерстве нет единого мнения об идеальном методе индукции родов. Часть публикаций последних десяти лет посвящены этому вопросу.

Во Франции был проведено сопоставимое сравнительное проспективное когортное исследование (один месяц в 2015 году во всех родильных отделениях семи французских перинатальных сетей – 3042 женщины с живым плодом и индукцией родов). Из этой когорты были проанализировали 1671 женщина с одноплодной

беременностью и головным предлежанием плода, маткой без рубца и показателем зрелости шейки матки меньше 7 баллов. Сравнивали вагинальный пессарий динопростона (эталон) с вагинальным гелем динопростона, вагинальной таблеткой мизопростала и баллонным катетером. Эффективность оценивалась по использованию не более одного индукционного агента, отсутствию необходимости использования окситоцина, достижению вагинальных родов в течение 24 часов и завершению родов кесаревым сечением. Безопасность индукционных агентов оценивалась по отсутствию окрашивания околоплодных вод меконием, отсутствию гиперстимуляции матки, отсутствию необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии и послеродового кровотечения. Авторы работы пришли к выводу о том, что в текущей практике ни один метод созревания шейки матки явно не превосходит другие с учетом всех результатов эффективности и безопасности [1].

В 2016 году был опубликован систематический обзор, сравнивающий использование катетеров Фолея, мизопростала и динопростона при индукции родов. Всего в метаанализ было включено 96 РКИ (17387 женщин), которые включали беременных со сроками, начиная с полных 28 недель, сравнивали различные методы воздействия с целью индукции родов у женщин с незрелой шейкой матки и целым плодным пузырем. Используемые в этом обзоре индукторы: катетер Фолея, вагинальный мизопростол, пероральный мизопростол, вагинальный динопростон и интрацервикальный динопростон. Результаты эффективности индукции определялись по достижению вагинальных родов в течение 24 часов, отсутствию гиперстимуляции матки с изменениями частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода и отсутствию необходимости в кесаревом сечении. Не было значительных различий в отношении родоразрешения путем кесарева сечения между пероральным приемом мизопростала с интрацервикальным динопростоном или вагинальным мизопростолом. При сравнении индукции катетером Фолея с индукцией 25 мкг вагинального мизопростала у женщин с целым плодным пузырем не обнаружено различий в частоте кесарева сечения, но частота гиперстимуляции матки с изменениями ЧСС плода в группе катетера Фолея была на 61% ниже. Другое исследование 2012 года указало на то, что частота гиперстимуляции с изменениями ЧСС плода была ниже в группах с трансцервикальным баллонным катетером по сравнению с любыми простагландинами, независимо от целостности плодных оболочек. Еще в одном исследовании были приведены данные о том, что вагинальный мизопростол обеспечивает большее количество вагинальных родов за 24 часа, чем вагинальный динопростон или интрацервикальный динопростон, но при этом он приводил к большей гиперстимуляции с изменением ЧСС плода в сравнении с вагинальным и интрацервикальным динопростоном. В большинстве стран мизопростол не разрешен к применению для индукции родов из-за высокой частоты гиперстимуляции матки. Часть работ показывают, что пероральный мизопростол в этом отношении безопаснее вагинального, также пероральный мизопростол безопаснее вагинального динопростона в плане снижения вероятности кесарева сечения. Мизопростол является эффективным и дешевым, и в развивающихся странах или регионах с ограниченными ресурсами он является выбором для созревания шейки матки при индукции родов. Катетер Фолея имеет те же эффекты, что и пероральный мизопростол, в отношении достижения вагинальных родов в течение 24 часов. Катетер Фолея был связан с наименьшим риском гиперстимуляции с изменениями ЧСС плода по сравнению с простагландинами. У беременных с высоким риском гипоксемии плода (переносимая беременность, серповидно-клеточная анемия, преэклампсия, недостаточный рост плода) индукция родов с помощью катетера Фолея может привести к снижению ацидоза плода. Катетеры Фолея дешевы и удобны в использовании, не требуют удаления после установки и строгого контроля сокращений матки. Согласно Кокрановскому обзору, проведенному Jozwiak и его коллегами, нет никаких

доказательств увеличения частоты хориоамнионита и инфицирования при использовании механического метода. В результате систематического обзора и сетевого метаанализа авторы сделали выводы о том, что вагинальный мизопростол был наиболее эффективным методом созревания шейки матки для достижения вагинальных родов в течение 24 часов, но имел самую высокую частоту гиперстимуляции матки с изменениями ЧСС плода. Использование катетера Фолея для стимуляции родов было связано с самой низкой частотой гиперстимуляции матки, сопровождающейся изменениями ЧСС плода. Частота кесарева сечения была самой низкой при пероральном приеме мизопростола для индукции родов. При этом авторы подчеркнули, что ни один из методов индукции родов не продемонстрировал преимущества по сравнению с другими [6].

В 2018 году были опубликованы данные о сравнении безопасности и эффективности двух способов введения мизопростола – перорального (100 мкг 4 раза в час) и вагинального (25 мкг 4 раза в час) для индукции родов при доношенной беременности с учетом отсутствия рекомендаций по способу введения и дозировкам. В рандомизированное исследование вошли 104 женщины с доношенной беременностью при отсутствии самопроизвольных родов и с преждевременным разрывом плодных оболочек менее 12 часов назад. Авторами сделаны выводы, что мизопростол как перорально, так и вагинально оказался одинаково эффективным для стимулирования развития родов у женщин при доношенных сроках беременности. Тем не менее, для перорального мизопростола была определена меньшая частота случаев окрашивания околоплодных вод меконием и меньшего числа кесаревых сечений с лучшим исходом для новорожденных в сравнении с вагинальным мизопростолом [7].

Еще одно рандомизированное контролируемое исследование, проведенное на 195 женщинах с одноплодной беременностью и незрелыми шейками матки, изучало эффективность вагинального суппозитория с мизопростолом 25 мкг, внутрицервикальных ламинарий и трансцервикального катетера Фолея с однократным использованием индукторов. Через 6 часов после индукции родов раскрытие шейки матки в группе катетера Фолея было значительно больше, чем в группах мизопростола и ламинарий. Похоже, что катетеры Фолея более эффективны при расширении шейки матки, в то время как мизопростол более эффективен для изменения длины и тонуса шейки матки. Частота кесарева сечения в группах катетер Фолея, мизопростол и ламинарии составляла 18,5%, 40% и 29,2% соответственно, а различия между группами были статистически значимыми. В настоящем исследовании частота отслойки плаценты, дистресс-синдрома плода и окрашивания околоплодных вод меконием в группе мизопростола была значительно выше, чем в двух других группах. В заключение, в этом исследовании сделан вывод о том, что метод созревания шейки матки при индукции родов с применением катетера Фолея более эффективен, чем мизопростол или ламинарии, что проявляется в сокращении временных интервалов от индукции родов до активной фазы родов. Более того, частота кесарева сечения и осложнений индукции, которые потребовали кесарева сечения, была значительно ниже в группе катетера Фолея. Следовательно, катетер Фолея как безопасный, недорогой и легко доступный метод, является лучшим вариантом, чем вагинальный мизопростол и ламинарии для созревания шейки матки и индукции родов [8].

Исследование, сравнившее рекомендованную ВОЗ пероральную дозу мизопростола (25 мкг) с вагинальным введением мизопростола с медленным высвобождением (7 мкг/час), включило 196 женщин с одноплодной беременностью головным предлежанием плода, сроком ≥ 37 недель и с оценкой шейки матки по шкале Бишопа ≤ 4 , разделенных на две группы: перорального раствора мизопростола (Cytotec[®] n=99) и вагинального мизопростола с медленным высвобождением (Misodel[®] [MVI] n=97). Влагалищные роды после индукции мизопростолом с медленным

высвобождением не привели к более короткому времени от индукции до вагинальных родов по сравнению с пероральным раствором мизопростола, но были связаны с более высоким риском гиперстимуляции и дистресса плода. Не было различий между группами в способах родоразрешения или исходах для новорожденных [9].

В 2020 году были опубликованы результаты исследования, сравнившего два способа введения мизопростола – сублингвальный и пероральный. Контролируемым критерием было наличие или отсутствие гиперстимуляции матки. Рандомизированное плацебо-контролируемое тройное слепое клиническое исследование было проведено в двух родильных домах на северо-востоке Бразилии. В исследование были включены 200 женщин с доношенной беременностью, живым плодом, оценкой шейки матки по шкале Бишопа ≤ 6 баллов и показаниями для индукции родов. Частота гиперстимуляции была ниже в группе, принимавшей 12,5 мкг мизопростола сублингвально, по сравнению с группой, принимавшей 25 мкг мизопростола вагинально (ОР = 0,15; 95% ДИ: 0,02–0,97; $p = 0,002$). Отсутствие эффекта от индукции (роды через естественные родовые пути) в течение 12 и 24 часов было одинаковым в обеих группах. В обеих группах женщины предпочитали сублингвальное введение вагинальному (разница была статистически незначимой). Авторы сделали следующие выводы: эффективность индукции родов низкими дозами мизопростола сублингвально аналогична эффективности вагинального введения рекомендованной дозы, при этом частота возникновения гиперстимуляции матки была ниже в группе сублингвального введения, что делает этот способ безопасной альтернативой [10].

Что касается баллонных катетеров, то в 2021 опубликованы данные исследования о возможности использования баллонного катетера при беременности с низким риском (например, переношенная беременность) при незрелой шейке матки и отсутствии родовой деятельности для амбулаторного прединдукционного созревания шейки матки. Результаты исследования свидетельствуют о том, что амбулаторное прединдукционное созревание шейки матки с помощью баллонного катетера приводит к значительно более короткому пребыванию в больнице, сокращает расходы и обеспечивает более высокую удовлетворенность пациентов по сравнению с процедурами в стационаре [11].

Французский колледж гинекологов и акушеров в 2020 году опубликовал руководство по клинической практике, касающееся преждевременного разрыва плодных оболочек, в котором указывается, что индукция родов окситоцином, простагландином E2 или мизопростолом связана с более короткими интервалами от разрыва плодного пузыря к родам, чем выжидательная тактика. При отсутствии самопроизвольных родов в течение 12 часов после разрыва плодных оболочек антибиотикопрофилактика может снизить риск инфекции матери, но не инфекции новорожденных. Индукция родов не связана ни с увеличением, ни с уменьшением частоты кесарева сечения, независимо от паритета беременности или оценки шейки матки по шкале Бишопа при поступлении в стационар. Делается вывод, что превосходство индукционного метода с точки зрения эффективности или безопасности не может быть установлено на основании имеющихся в настоящее время данных для женщин с доношенным предродовым разрывом плодных оболочек, индукция может быть предложена беременной без увеличения риска кесарева сечения (степень доказательности В). Все медицинские методы подходят для индукции доношенного предродового разрыва плодных оболочек (степень В) [12].

В 2016 году в США был проведен опрос 2119 респондентов, планировавших роды через естественные родовые пути. Почти половина (47%) женщин указали, что была предпринята попытка индукции родов по медицинским показаниям с успешностью 71%. Более трети (37%) попыток индукции были по желанию женщины. Чаще всего срок беременности был более 41 недели (коэффициент риска 3,28; 95% доверительный интервал 2,21–4,87). Индукция родов по желанию женщины чаще проводилась повторнородящим матерям и при беременности 39 или 40 недель. На давление со

стороны медицинских работников с целью вызвать роды указывали женщины с более высоким уровнем образования. Предпочтение отдавалось меньшему количеству медицинских вмешательств в родах, ведению родов врачом акушером по сравнению с акушеркой. Гестационный срок определял выбор более 41 недели. Было определена большая вероятность кесарева сечения в случае общей индукции (ОР 1,51; 95% ДИ 1,11–2,07) и особенно после неудачной попытки индукции родов (ОР 4,50; 95% ДИ 2,93–6,90). Авторы пришли к выводу, что решение об индукции родов должно приниматься совместно врачом и женщиной [13].

Целью следующего исследования была оценка показаний, для индукции и характеристик и исходов родов, индуцированных по медицинским показаниям в сравнении с немедицинскими/плановыми индукциями. В исследование вошли 1663 беременных с одноплодной беременностью сроком 37+0 и более недель и головным предлежанием плода из 24 родильных домов Норвегии. Десять процентов индуцированных родов были плановыми, и четырем наиболее частыми показаниями были просьбы матери (35%), предыдущий негативный опыт родов или отягощенный акушерский анамнез (19%), утомляемость/усталость матери (17%) и беспокойство (15%). Почти половина этих индукций была проведена в сроке 39+0–40+6 недель. В группе плановой индукции было меньше нерожавших женщин по сравнению с группой индукции по медицинским показаниям: 16% против 52% ($p < 0,05$). Частота кесарева сечения в группе плановой индукции составила 14% и 17% в группе индукции по медицинским показаниям (14% против 17%, OR = 0,8, 95% ДИ 0,5–1,3). Авторы в своей работе сделали вывод о том, что каждая десятая индукция в Норвегии проводится без строгих медицинских показаний, при этом 86% этих индукций закончились родами через естественные родовые пути [14].

Систематический обзор 2019 года был посвящен исходам индукции родов в сроках от 41 неделя+0 дней до 41 неделя+6 дней при беременности низкого риска в сравнении с обычным индуцированием родов в сроках от 42 недель+0 дней до 42 недель+6 дней беременности. Беременными низкого риска считались участницы с ожидаемыми родами с низким риском, в которых и плод, и мать считались здоровыми на момент включения в исследование. Никаких различий не наблюдалось для частоты послеродового кровотечения, дистоции плечиков, аспирации мекония, оценке по шкале Апгар <7 баллов на 5-й минуте после рождения или поступлении в отделение интенсивной терапии новорожденных. Тактика ожидания самопроизвольных родов до 42 недель+6 дней гестации показала, что примерно у 70% женщин наступили самопроизвольные роды. Авторы приходят к выводу, что индукция родов может приводить к ятрогенным эффектам у женщин из группы низкого риска. Результаты авторов не подтвердили рекомендацию о рутинной индукции до 41 недель+от 0 до 6 дней гестации [15].

В 2020 году был опубликован систематический обзор показаний к индукции родов, предпосылками к которому авторы определили рост индуцированных родов в последние десятилетия и значительные различия частоты и подходов не только внутри стран, но и между больницами. Индуцированные роды обычно проводятся с целью снижения заболеваемости или смертности матери и/или плода, т.е. когда риски продолжения беременности для матери или плода считаются более высокими, чем риски, связанные с запланированными родами. Например, женщин обычно индуцируют при переношенной беременности, чтобы снизить риск мертворождения. У женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек снижается частота материнского сепсиса и неонатальных инфекций, вторичных по отношению к хориоамниониту. У женщин с преэклампсией – снижается риск мертворождения и тяжелой материнской заболеваемости (почечная недостаточность, печеночная недостаточность, коагулопатия, отек легких, эклампсия). Индуцированные роды у женщин с диабетом позволяют минимизировать связанные с макросомией осложнения

при родах и риск мертворождения. Всего авторами было рассмотрено 300 полнотекстовых исследований, 68 из которых были включены в систематический обзор. Индуцированные роды у женщин с в сроке 41–42 недели (переношенная беременность) связаны с меньшим числом перинатальных смертей и снижением показателей КС. Индуцированные роды для преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности могут помочь снизить материнские и неонатальные инфекции без увеличения частоты кесарева сечения. Индуцированные роды для преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности увеличивают риск детской смерти после рождения, респираторных проблем и госпитализаций в отделение интенсивной терапии новорожденных, а также частоты кесарева сечения. Данные РКИ свидетельствуют о снижении материнской заболеваемости после индукции по поводу преэклампсии с 34 недель беременности, но демонстрируют увеличение неонатальной заболеваемости, если их проводить в 34–37 недель. Нет единого мнения о сроках родов у женщин с доношенной беременностью и с хронической гипертензией или гестационной гипертензией. Но есть некоторые данные, указывающие на то, что запланированные индуцированные роды между 38 и 39 неделями связаны с самой низкой материнской и неонатальной заболеваемостью/смертностью. В то время как некоторые когортные исследования показали, что индуцированные роды при беременности двойней увеличивают риск кесарева сечения по сравнению со спонтанным началом родов, другие исследования показали обратное. Данные двух РКИ (включенных в Кокрановский обзор) показали незначительное улучшение комбинированных неонатальных и материнских исходов при запланированных индуцированных родах близнецов на 37-й неделе. Данные ретроспективных когортных исследований по внутрипеченочному холестазу при беременности показывают, что запланированные ранние роды были связаны со значительным снижением частоты мертворождений, а запланированные роды на 36 неделе беременности были связаны с более низкой перинатальной смертностью. Анализ повышенного индекса массы тела (ИМТ) матери изучался только в ретроспективных когортных исследованиях. Результаты неоднозначны: некоторые исследования показали, что индукция родов для высокого ИМТ была связана со снижением частоты КС и улучшением материнских и неонатальных исходов, другие исследования продемонстрировали обратное. Материнский возраст: данные одного РКИ показали, что индукция родов не улучшает исходы и не влияет на частоту КС у женщин старше 35 лет, однако это исследование не изучало влияние индукции в этой группе на перинатальную смерть. Данные ретроспективного когортного исследования показали, что индукция родов у женщин старше 35 на 40-й неделе беременности снижает перинатальную смертность. Данные четырех РКИ, включенных в Кокрановский обзор, показывают, что, по-видимому, существует небольшая разница между индукцией родов и самопроизвольными родами с точки зрения материнских и неонатальных исходов для женщин с подозрением на макросомию. Авторами систематического обзора были сделаны следующие выводы, что существуют высококачественные доказательства в отношении индукции родов для переношенной беременности, гипертонии/преэклампсии и преждевременного разрыва плодных оболочек, по всем другим показаниям результаты либо противоречивы, либо недостаточно мощные по доказательствам. Необходимы дальнейшие исследования показаний с убедительными подтверждающими доказательствами в отношении рисков и преимуществ индуцированных родов [16].

Индукция родов становится все более распространенной акушерской процедурой, но у нерожавших женщин или женщин, перенесших кесарево сечение, она может представлять клиническую проблему. Несмотря на общее расширение медицинских показаний для индукции родов, в мире нет единого мнения относительно критериев индукции или рекомендуемых методов для первородящих женщин. В свете этого

авторы данной работы оценили различия в практике индукции родов среди 21 родильного отделения в общенациональной когорте женщин, не имевших ранее вагинальных родов.

В 21 родильном отделении Норвегии. В исследование было включено более 98% подходящих женщин (n=1818), и для индукции родов использовались самые разные методы. Частота кесарева сечения и применяемые методы индукции родов широко варьировали в этой общенациональной когорте женщин без предшествующих вагинальных родов. Неонатальные исходы были аналогичны исходам для нормальных родов в популяции. Результаты могут указывать на необходимость перехода к более стандартизированным протоколам индукции, связанным с оптимальными результатами для матери и ребенка [17].

Работы, посвященные изучению возможностей прогнозирования исходов индуцированных родов, занимают особое место в публикациях последних лет. Несмотря на существование множества опубликованных моделей, прогнозирующих риск кесарева сечения у женщин, подвергающихся индукции родов, проверенных моделей мало. Был предпринят систематический обзор и внешняя оценка прогностической способности моделей риска кесарева сечения у женщин, перенесших индукцию родовой деятельности. В обзор вошли исследования, опубликованные до 15 января 2021 г., описывающие создание новых моделей для прогнозирования риска кесарева сечения при индукции родов. Была проверена прогностическая способность описанных в исследованиях моделей. 15 исследований соответствовали критериям отбора для анализа. Были проверены 12 прогнозных моделей. Качество большинства включенных исследований было неудовлетворительным. Авторами анализа был сделан вывод о том, что возможности прогнозирования и качество методологии проанализированных исследований были ограничены, поэтому в настоящее время невозможно рекомендовать использование какой-либо из моделей для принятия решений в клинической практике [18].

Существуют высококачественные доказательства, подтверждающие индукцию родов по ряду показаний для матери и плода. Однако пятая часть индукций не приводит к естественным родам, что требует кесарева сечения. Это имеет негативные клинические, эмоциональные и ресурсные последствия. Была признана важность прогнозирования успеха индукции родов для обеспечения совместного принятия решений, но существующие модели ограничены по объему и возможности обобщения. Из 1123 случаев индуцированных родов 290 (25,8%) закончились кесаревым сечением. Модель многовариантной логистической регрессии обнаружила, что возраст матери, количество детей, индекс массы тела и масса тела до беременности, вес при родах и расширение шейки матки во время индукции являются важными предикторами вагинальных родов после индукции. Была разработана и внутренне проверена модель клинического прогнозирования исходов индукции в большой и разнообразной популяции с использованием переменных, включающих демографические данные матери, дородовой анамнез и исследования состояния шейки матки перед индукцией. Однако еще одна попытка прогнозирования исхода индуцированных родов также оказалась unsuccessful. Независимо от того, насколько распространены индукции, отметили авторы, наша способность предсказать успех индукции ограничена. Хотя было выявлено несколько факторов риска неудачной индукции, одних факторов риска недостаточно для количественной оценки фактического риска кесарева сечения для отдельной женщины, перенесшей кесарево сечение [19].

Индукция родов – широко распространенная процедура во всем мире. Для индукции используются различные методы: механические и лекарства, в том числе те, которые обычно используются для созревания шейки матки (простагландины) и окситоцин. Идеальным агентом для индукции родов, по мнению многих акушеров-гинекологов, является тот, что сокращает время до родов без ущерба для безопасности

матери или новорожденного. В настоящее время «оптимальный безопасный агент не определен. Дискуссии по поводу идеального индукционного агента, такого, в котором безопасность сочетается с эффективностью ведутся постоянно. В настоящее время общепринятым является положение, согласно которому не существует одного идеального агента/метода. Перед выбором метода индукции следует учитывать клиническую ситуацию и предыдущий акушерский анамнез. Есть предположение, что в будущем фармакогеномика может показать, что генетика может влиять на индивидуальный ответ и побочные реакции на различные агенты индукции [20].

Индукция родов является распространенным акушерским вмешательством, которое предполагает инициацию родов с помощью искусственных методов. Авторами был проведен описательный обзор основных опубликованных руководств по индукции родов: «Индукция родов» Американского колледжа акушеров и гинекологов и «Ведение поздних и переношенных беременностей», руководящие принципы Общества акушеров и гинекологов Канада (SOGC) по «индукции родов», Национального института здравоохранения и повышения квалификации (NICE) по «стимулированию родов» и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «Рекомендации по индукции родов» и «Рекомендации ВОЗ: Индукция родов в срок или по окончании срока». Эти руководства сравнивались с точки зрения рекомендаций по клиническим показаниям и методам индукции. При сравнении рекомендаций Американского колледжа акушеров и гинекологов и рекомендаций SOGC выявлено много схожих показаний и противопоказаний к применению индукции родов, тогда как NICE и ВОЗ не упоминают никаких противопоказаний. Сроки индукции при беременности после 40 недель также различаются в соответствии с рекомендациями. Что касается методов индукции, все медицинские общества рекомендуют использовать амниотомию, механические методы, простагландины и окситоцин, тогда как NICE выступает против использования мизопростола для индукции родов. Американский колледж акушеров и гинекологов и SOGC считают амниотомию методом индукции, тогда как NICE и ВОЗ не рекомендуют ее. Все руководства также содержат аналогичные рекомендации относительно лечения тахисистолии матки, возникшей в индуцированных родах. В обзоре делаются выводы о том, что документы ВОЗ, по-видимому, являются наиболее обоснованным руководством с рекомендациями, основанными в основном на Кокрановских обзорах. Различия рекомендаций в клинических показаниях и методах индукции подчеркивают необходимость принятия международного консенсуса, который может помочь оптимизировать качество акушерской помощи и способствовать дальнейшему продвижению доказательной медицины [21].

Заключение. Все вышеизложенное позволяет утверждать, что индуцированные роды не просто изучаемый и разрабатываемый раздел современного акушерства. Индуцированные роды – проблема, работа над которой находится в разработке, и она далека от завершения. Только когда будет определена абсолютная безопасность и абсолютная эффективность предлагаемых методов и технологий, можно будет утверждать, что в решении проблемы индуцированных родов поставлена точка.

Литература

1. Blanc-Petitjean, P. Comparison of effectiveness and safety of cervical ripening methods for induction of labour: A population-based study using coarsened exact matching / P. Blanc-Petitjean [et al.] // Paediatr. and Perinat. Epidemiol. – 2019. – Vol. 33, № 5. – P. 313–322.
2. Declercq, E. Maternal perceptions of the experience of attempted labor induction and medically elective inductions: analysis of survey results from listening to mothers in California [Electronic resource] / E. Declercq, C. Belanoff, R. Iverson // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2020. – Vol. 20, № 1. – Mode of access: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03137-x>. – Date of access: 20.09.2021.
3. Levine, L. D. A validated calculator to estimate risk of cesarean after an induction of labor with an unfavorable cervix [Electronic resource] / L. D. Levine [et al.] // Am. J. of Obstet. and Gynecol. – 2018. –

- Vol. 218, № 2. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5807156/pdf/nihms926226.pdf>. – Date of access: 09.10.2021.
4. Middleton, P. Induction of labor to improve labor outcomes in women at term or after delivery [Electronic resource] / P. Middleton, E. Shepherd, C. Crowther // *Cochrane Database of Syst. Rev.* – 2018. – Vol. 5, № 5. – CD004945. – Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004945.pub4/full>. – Date of access: 22.09/2021/
 5. Middleton, P. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation [Electronic resource] / P. Middleton [et al.] // *Cochrane Database of Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 7, № 7. – CD004945. – Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004945.pub5/full>. – Date of access: 22.09.2021.
 6. Chen W. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour / W Chen [et al.] // *BJOG.* – 2016. – Vol. 123, № 3. – P. 346–354.
 7. Prameela. Comparison Between Use of Oral Misoprostol Versus Vaginal Misoprostol for Induction of Labour at Term / Prameela, K. D. Sharma // *J. of Obstet. and Gynaecol. of India.* – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 88–92.
 8. Tabasi, Z. Comparing the effects of vaginal misoprostol, laminaria, and extra amniotic saline infusion on cervical ripening and induction of labor / Z. Tabasi [et al.] // *Obstet. and Gynecol. Sci.* – 2020. – Vol. 63, № 3. – P. 261–269.
 9. Wallström, T. Slow-release vaginal insert of misoprostol versus orally administrated solution of misoprostol for the induction of labour in primiparous term pregnant women: a randomised controlled trial / T. Wallström [et al.] // *BJOG.* – 2019. – Vol. 126, № 9. – P. 1148–1155.
 10. Gattás, D. S. M. B. Misoprostol administered sublingually at a dose of 12.5 µg versus vaginally at a dose of 25 µg for the induction of full-term labor: a randomized controlled trial [Electronic resource] / D. S. M. B. Gattás [et al.] // *Reprod. Health.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – Mode of access: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12978-020-0901-8>. – Date of access: 09.10.2021.
 11. Rath, W. Outpatient Induction of Labor – Are Balloon Catheters an Appropriate Method? / W. Rath, P. Stelzl, S. Kehl // *Geburtshilfe und Frauenheilkd.* – 2021. – Vol. 81, № 1. – P. 70–80.
 12. Sénat, M.-V. Term prelabor rupture of membranes: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) [Electronic resource] / M.-V. Sénat [et al.] // *J. of Matern. Fetal. and Neonatal. Med.* – 2020. – P. 1–5. – Mode of access: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2020.1810230?scroll=top&needAccess=true>. – Date of access: 20.09.2021. – Online ahead of print.
 13. Declercq, E. Maternal perceptions of the experience of attempted labor induction and medically elective inductions: analysis of survey results from listening to mothers in California [Electronic resource] / E. Declercq, C. Belanoff, R. Iverson // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – Mode of access: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03137-x>. – Date of access: 12.10.2021.
 14. Dögl, M. Elective induction of labor: A prospective observational study [Electronic resource] / M. Dögl [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 11. – Mode of access: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208098>. – Date of access: 02.09.2021.
 15. Rydahl, E. Effects of induction of labor prior to post-term in low-risk pregnancies: a systematic review / E. Rydahl, L. Eriksen, M. Juhl // *JBIC Database of System. Rev. and Implement. Rep.* – 2019. – Vol. 17, № 2. – P. 170–208.
 16. Coates, D. A systematic scoping review of clinical indications for induction of labour / D. Coates [et al.] // *PLoS ONE.* – Vol. 15, № 1. – e0228196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228196>.
 17. Sørbye, I. K. Induction of labor and nulliparity: A nationwide clinical practice pilot evaluation / I. K. Sørbye [et al.] // *Acta Obstet. et Gynecol. Scand.* – 2020. – Vol. 99, № 12. – P. 1700–1709.
 18. López-Jiménez, N. Risk of cesarean delivery in labor induction: a systematic review and external validation of predictive models [Electronic resource] / N. López-Jiménez [et al.] // *BJOG.* – 2021. – Sep. 24. – Mode of access: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.16947>. – Date of access: 02.09.2021. – Online ahead of print.
 19. Alavifard, S. Derivation and validation of a model predicting the likelihood of vaginal birth following labour induction [Electronic resource] / S. Alavifard [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – Mode of access: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2232-8>. – Date of access: 20.09.2021.
 20. Sheibani, L. A safety review of medications used for labour induction / L. Sheibani, D. A. Wing // *Review Expert Opin. on Drug Saf.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 161–167.
 21. Tsakiridis, I. Induction of Labor: An Overview of Guidelines / I. Tsakiridis [et al.] // *Obstet. and Gynecol. Surv.* – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 61–72.

INDUCED LABOR: THE INFORMATION FIELD OF THE LAST DECADE

Tesakova M.L.

*State Educational Institution «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Belarus*

This article provides a thematic review of publications devoted to the problem of induced labor, indications for labor initiation, methods and drugs used as an induction agent. Taking into account the urgency and incompleteness of the development of this problem, it is concluded that further research is necessary to develop indications, optimal pregnancy terms, safe and effective methods of labor induction.

Keywords: induced labor, labor arousal, pregnancy on time, delayed pregnancy, premature rupture of fetal membranes, Foley catheter, misoprostol, dinoproston, caesarean section.

Поступила 15.10.2021

УДК 618.33-07

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЗАДЕРЖКИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Тихоненко И.В.

*Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Синдром задержки развития плода (СЗРП) осложняет течение примерно 10% всех беременностей, в том числе осложняет беременность при инфекции Covid-19, имея в основе развитие плацентарной недостаточности. Использование современной классификации является принципиально важным как для точной диагностики СЗРП, так и для разработки алгоритма мониторинга пациенток с плацентарной недостаточностью. В статье приводятся диагностические критерии СЗРП, положения Руководства ISUOG 2020 года, а также показания для выполнения доплерометрических исследований и их объем, исходя из патогенеза данной патологии. Своевременная диагностика СЗРП – один из основных факторов снижения уровня мертворождаемости.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, синдром задержки развития плода, доплерометрические исследования.

Синдром задержки развития плода (СЗРП) осложняет течение примерно 10% всех беременностей, часто сочетаясь с развитием преэклампсии. Однако, цифры эти различаются в различных популяциях, с частотой от 3–5% у здоровых матерей до 25% или выше в группах высокого риска (например, у матерей с гипертензией) [1]. В России синдром задержки развития плода регистрируется с частотой до 17%. Эта патология, безусловно, повышает нагрузку на общественное здоровье [2].

Особенно актуальным это является в период пандемии Covid-19, когда появляется все больше сообщений о развитии СЗРП у пациентов с COVID [3, 4]. Последствиями СЗРП являются не только повышение перинатальной заболеваемости и смертности, но и нарушения со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной систем, а также социально-психологические проблемы во взрослой жизни.

СЗРП – это неспособность плода реализовать его генетически детерминированный потенциал роста.

Важность диагностики СЗРП состоит в возможности разработать оптимальный план ведения беременности с определением оптимального места и времени родоразрешения, что улучшает перинатальные исходы.

Для исключения гипердиагностики синдрома задержки развития плода очень важно различать следующие состояния: плод, малый для гестационного срока и плод с СЗРП. Плод, малый для гестационного срока (small for gestational age – SGA) – это плод с предполагаемой массой плода (ПМП) менее 10 перцентиля для данного гестационного срока. СЗРП же характеризуется ПМП<10% для данного срока гестации вследствие плацентарной недостаточности, то есть определением подчеркивается причина развития данного синдрома и обозначается важность такого критерия, как нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод». Основным различием плода, малого для гестационного срока и плода, имеющего СЗРП, является повышенный риск неблагоприятных перинатальных исходов у последнего [5, 6].

При наличии нескольких методов оценки предполагаемой массы плода на сегодняшний день оптимальным является использование популяционных нормативов.

Очевидно, что «нормальным» плодом будет считаться плод, масса при рождении которого находится между 10м и 90м перцентилями, то есть у которого нет признаков нарушения питания и задержки роста.

Классификация СЗРП на асимметричную и симметричную формы считается устаревшей, поскольку для этих форм характерны некоторые общие черты. Современная классификация СЗРП выделяет раннюю форму (возникающую до 32 недель беременности) и позднюю (после 32 недель), различающиеся по клиническому течению, трофическим нарушениям, этапам ухудшения состояния плода, прогнозу и, следовательно, времени родоразрешения [7].

Диагностика СЗРП не так проста. Существуют противоречия и проблемы в терминологии, критериях, нет единого мнения в подходах к ведению СЗРП. Недавно обновленное (в 2020 году) Руководство Международной организации ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG) по диагностике и ведению плодов, малых для гестационного срока и плодов с СЗРП выделяет четкие критерии диагностики СЗРП [9]. Фетометрическими критериями являются ПМП или окружность животика плода (ОЖ), доплерометрическими – нарушения кровотока в виде изменения пульсационного индекса (ПИ) в маточных артериях (МА), артерии пуповины (АП), средней мозговой артерии (СМА).

Однако, между формами СЗРП в диагностике есть определенные различия, обусловленные различным характером развития этих форм.

Фетометрическими критериями СЗРП выбраны 10-й и 3-й перцентили, так как у плодов с массой при рождении ниже 10% повышен риск мертворождения и перинатальной смертности, а при ПМП менее 3% эти риски максимальные [8].

При этом **ранняя форма СЗРП** однозначно диагностируется при ОЖ/ПМП <3% или нулевом диастолическом кровотоке в артериях пуповины, что представлено на рисунке 1.

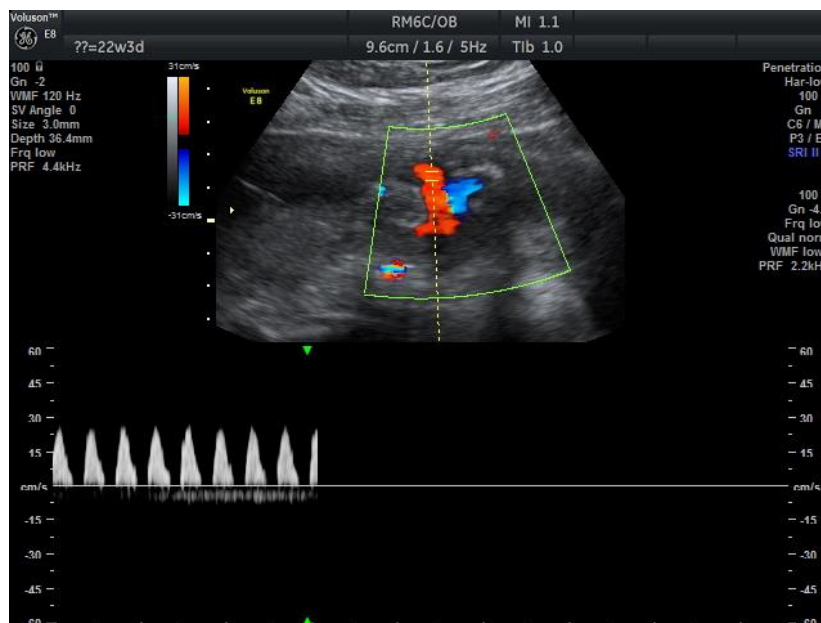


Рисунок 1 – Нулевой диастолический кровоток в артерии пуповины при доплерометрическом исследовании в 22 недели 3 дня

При ОЖ/ПМП < 10% обязательно наличие хотя бы одного из следующих доплерометрических критериев: ПИ в МА > 95% и/или ПИ в АП > 95%.

Для диагностики поздней формы СЗРП достаточно снижения ОЖ/ПМП < 3%. Однако, в случаях снижения значений ОЖ/ПМП < 10% для формулировки диагноза необходимо наличие минимум 2 из 3 признаков: снижение ОЖ/ПМП более чем на 2 квартиля на кривой роста (более 50%); церебро-плацентарное отношение (ЦПО) < 5% или ПИ в АП > 95% [6].

Допплерометрическое исследование при диагностике синдрома задержки развития плода используется потому, что плацентарная недостаточность, лежащая в основе развития СЗРП, характеризуется нарушением инвазии трофобласта, нарушением маточно-плацентарного кровотока с последующим нарушением доставки кислорода и вторичными изменениями плодовой гемодинамики, что и выявляется посредством доплеровских исследований.

Показаниями к проведению доплерометрии являются:

1. Предполагаемая масса плода ниже 10 перцентиля.
2. Синдром задержки развития плода.
3. Хроническая плацентарная недостаточность.
4. Отнесение беременной к группе риска по развитию синдрома задержки развития плода, плацентарной недостаточности: метаболические и сосудистые осложнения беременности (гестоз, тромбофилические состояния, другое); экстрагенитальная патология, осложняющая течение беременности (артериальная гипертензия, сахарный диабет, состояния субкомпенсации и декомпенсации других экстрагенитальных заболеваний).
5. Маловодие.
6. Многоводие [9].

При интерпретации доплеровских параметров фето-плацентарного кровотока следует помнить о существовании «brain-sparing» эффекта, обеспечивающего кровоснабжение жизненно важных органов плода при нарушениях кровотока, то есть о происходящей в большинстве случаев централизации кровообращения в пользу мозгового кровотока.

Важно помнить о том, что при плацентарной недостаточности сосудистое сопротивление повышено в нисходящей аорте, почечных, бедренных, периферических

легочных, мезентериальных артериях; в мозговых, надпочечниковых, коронарных артериях и артериях селезенки – напротив, снижено. Вовлекается и венозная система плода, что проявляется перераспределением венозного кровотока в пользу венозного протока (ВПр) за счет печеночного кровотока, повышающего доставку кислорода к миокарду и мозгу [10]. Таким образом, происходит перераспределение кровотока с его централизацией.

Характер кровотока в венозном протоке оценивается в зависимости от А-волны (фазы сокращения предсердий) и может быть: нормальным, что видно из рисунка 2, пульсативным, что отмечается на рисунке 3, нулевым и ретроградным, который представлен на рисунке 4. В норме наблюдается антеградный кровоток в течение всего сердечного цикла.

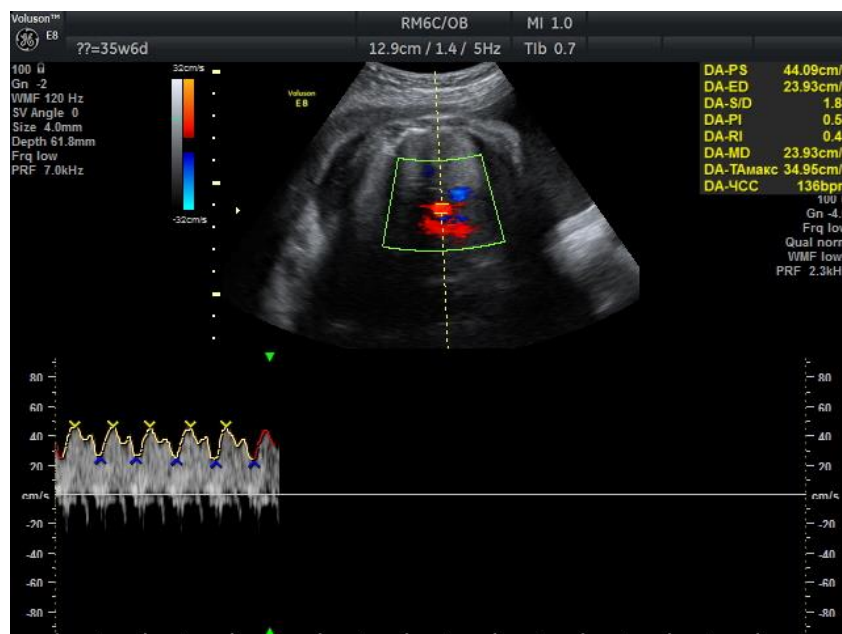


Рисунок 2 – Нормальные кривые скоростей кровотока в венозном протоке в сроке беременности 35 недель 5 дней

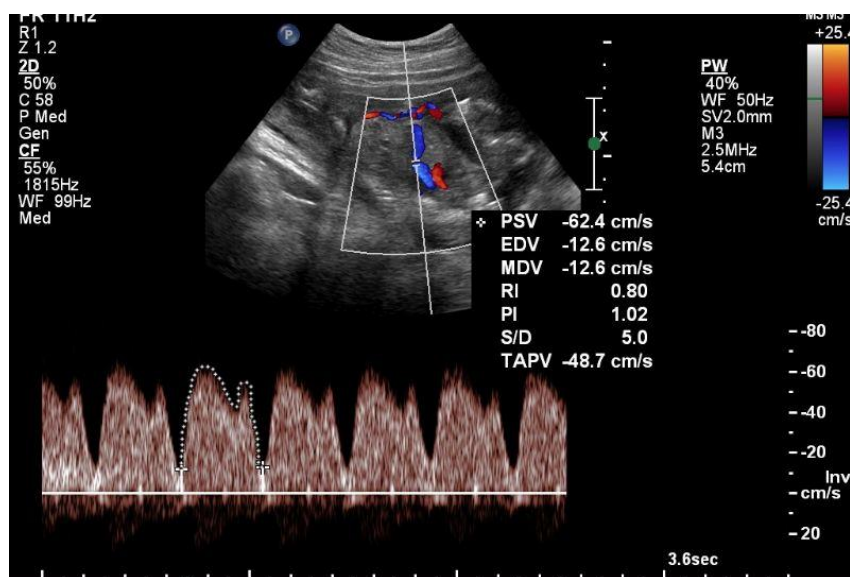


Рисунок 3 – Пульсативный характер кровотока в венозном протоке плода

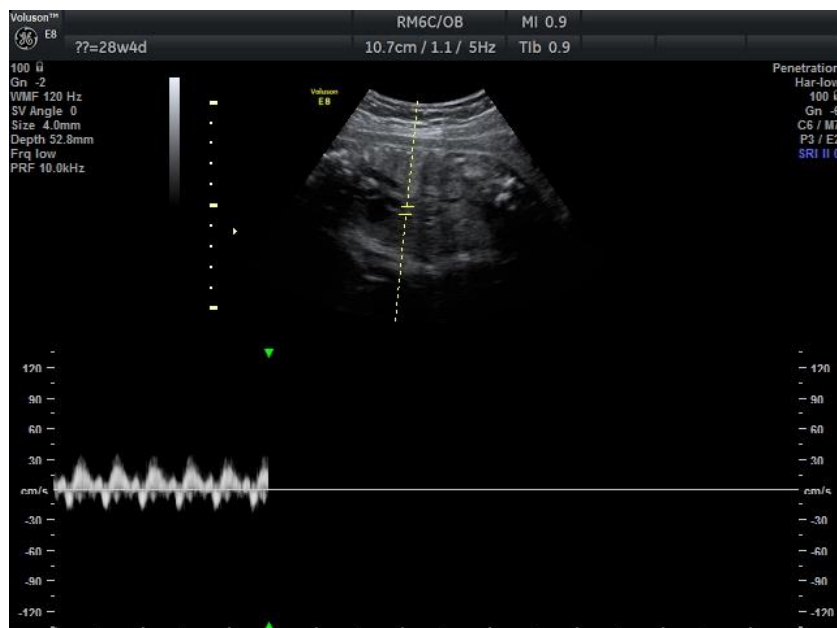


Рисунок 4 – Ретроградный кровоток в фазу сокращения предсердий в венозном протоке у плода в сроке гестации 28 недель 4 дня

Аномальными доплерометрическими показателями во II–III триместрах беременности следует считать:

- в маточных артериях – наличие дикротических выемок в одной или обеих маточных артериях и/или повышение индексов резистентности выше 95-го перцентиля для данного срока беременности;
- в артериях пуповины, в грудном отделе аорты – повышение индексов резистентности более 95-го перцентиля, а также регистрация нулевого или отрицательного диастолического кровотока;
- в средней мозговой артерии – индексы резистентности ниже 5-го перцентиля, а также ЦПО менее 5 перцентиля для гестационного срока;
- в венозном протоке – индексы резистентности выше 95-го перцентиля, а также нулевая или реверсная А-волна;
- в вене пуповины – пульсация;
- на атрио-вентрикулярных клапанах – повышение отношения Е/А, а также митральная или трикуспидальная регургитация (в случае отсутствия врожденных пороков сердца расцениваются как признаки декомпенсированного нарушения гемодинамики плода) [9].

Последовательность доплеровских нарушений при различных формах СЗРП также различная.

Так, при **ранней форме СЗРП**, как правило, после появления нарушений в АП происходит перераспределение кровотока в пользу мозгового, затем отмечается шунтирование крови через перешеек аорты с последующим ухудшением доплеровских параметров венозного кровотока. И только потом наблюдаются изменения биофизического профиля плода (БФП), свидетельствующие о развитии ацидемии и повышении риска мертворождения.

Очень важным для клинициста является то, что при **поздней форме СЗРП** нарушения чаще всего не прогрессируют далее мозговой циркуляции, то есть поздняя форма проявляется обычно снижением церебро-плацентарного отношения с нормальными или незначительно повышенными доплеровскими показателями в АП; а показатели БФП могут и не ухудшаться, за исключением снижения реактивности

частоты сердечных сокращений (ЧСС) или снижения индекса амниотической жидкости.

По нашим данным, можно выделить следующие доплерометрические особенности форм СЗРП.

Для ранней формы СЗРП характерны:

- 1) аномальные доплеровские показатели в АП;
- 2) перераспределение кровотока в пользу мозгового;
- 3) при прогрессировании – ухудшение доплеровских параметров венозного кровотока.

Поздняя форма СЗРП отличается:

- 1) перераспределением кровотока в пользу мозговой циркуляции;
- 2) нормальными или незначительно повышенными показателями кровотока в АП;
- 3) снижением ЦПО до 1 и менее [9].

Таким образом, следует еще раз подчеркнуть, что для диагностики поздней формы синдрома задержки развития плода исследование доплерометрических параметров кровотока в средней мозговой артерии является необходимым.

Таким образом, очевидно, что доплерометрия в артериях пуповины идентифицирует тяжелые плацентарные проблемы, но не диагностирует часть раннего СЗРП и случаи позднего СЗРП. Существенно также то, что доплерометрия в перешейке аорты, в венозном протоке, БФП и кардиотокография (КТГ) не используются как диагностические критерии СЗРП (используются только для мониторинга, ведения беременности при синдроме задержки развития плода) [6].

Все это делает обоснованным вывод о следующем необходимом (и в рутинных случаях достаточном) объеме выполнения доплерометрии кровотока в системе «мать-плацента-плод» при наличии показания для проведения доплеровского исследования, что, как правило, отражено в протоколах ультразвукового исследования плода II–III триместрах беременности: обязательным является исследование в обеих маточных артериях, в артериях пуповины (двух) и средней мозговой артерии. Допплерометрические исследования в перешейке аорты, в венозном протоке, а также исследования внутрисердечной гемодинамики при СЗРП будут информативными лишь при критических нарушениях в артериях пуповины.

Заключение. Использование описанной классификации и критериев диагностики синдрома задержки развития плода в ежедневной практике как врачей ультразвуковой диагностики, так и врачей акушеров-гинекологов поможет выделению беременностей высокого риска и улучшению перинатальных исходов.

Литература

1. Dogra, V. S. Intrauterine Growth Restriction (IUGR) Imaging [Electronic resource] / V. S. Dogra. – Chief Editor: Eugene C. Lin. – Updated: Jan 04, 2021. – Mode of access: <https://emedicine.medscape.com/article/404098-overview> – Date of access: 20.02.2014.
2. Игнатко, И. В. Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода / Игнатко И. В., Денисова Ю. В., Филиппова Ю. А., Дубинин А. О. // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 195, №12. – С. 91–97.
3. Piuli Saha Kumar. Development of Intrauterine Growth Restriction Following Covid 19 Infection in Third Trimester of Pregnancy / Piuli Saha Kumar [et al.] // Journal of The West Bengal University of Health Sciences January 2021. – Vol 1, № 3. – P. 71–75.
4. Elbeheri, M. COVID-19 in an Intrauterine Growth Restriction (IUGR) Infant with Congenital Heart Disease: Case Report and Literature Review / Elbeheri M, Munshi F. A., Alzahrani A., Bakhsh M., Alariefy M. // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 9. – e10294. – Published 2020 Sep 7. doi:10.7759/cureus.10294
5. Damhuis, S. E. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology / Damhuis S. E., Ganzevoort W., Gordijn, S. J. // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 2021. – Vol. 48, № 2. – P. 267–279. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.002. PMID: 33972065.
6. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction / *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2020. – Vol. 56. – P. 298–312. DOI: 10.1002/uog.22134.

7. Savchev, S. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction / Savchev S., Figueras F., Sanz-Cortes M. [et al.] // Fetal Diagn Ther. – 2014. – Vol. 36. – P. 99–105.

8. Vasak, B. Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival / Vasak B., Koenen S. V., Koster M. P., Hukkelhoven C. W., Franx A., Hanson M. A., Visser G. H. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 45. – P. 162–167.

9. Тихоненко, И. В. Метод доплерометрической оценки состояния плода при синдроме задержки развития плода и плацентарной недостаточности / И. В. Тихоненко, А. Н. Чуканов, Л. Ф. Можейко // Инструкция по применению, рег. № 113–1117. Утв. 01.12.2017.

10. Тихоненко, И. Акушерство: учеб. пособие для студентов учреждений высш. образования по специальностям «Лечеб. дело», «Педиатрия» / Ю. К. Малевич [и др.]; под общ. ред. Ю. К. Малевича. – Минск: Беларусь, 2017. – 511 с. : ил.

INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION – UPDATED POINTS OF DIAGNOSTIC

Tsikhanenka I.

*Belarussian medical Academy of postgraduate education,
Minsk, Belarus*

Intrauterine growth restriction (IUGR) can complicate around 10% of all pregnancies. The underlying mechanism for IUGR development is placental dysfunction. Modern IUGR classification is the key point for precise diagnosis and appropriate monitoring of IUGR pregnancies. The diagnostic criteria, published by ISUOG, are given as well as indications for Doppler investigations considering the pathophysiology.

Keywords: ultrasound diagnostic, intrauterine growth restriction, Doppler velocimetry.

Поступила 11.10.2021

УДК 618.145-007-018-074:602.9:615.37

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ПОВЕРХНОСТНОГО МАРКЕРА ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК SUSD2 В ЗДОРОВОМ И ГИПОПЛАСТИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИИ

Царева Н.В.

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

Резюме. Иммуногистохимическое исследование экспрессии поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток SUSD2 в здоровом и гипопластическом эндометрии показало, что в отличие от фертильных женщин у пациенток с гипоплазией эндометрия отмечается выраженное снижение экспрессии SUSD2 как в железах, так и в строме эндометрия. Установлено, что эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки в строме эндометрия располагаются преимущественно около сосудов.

Ключевые слова: иммуногистохимические исследования, маркер SUSD2, гипоплазия эндометрия.

Введение. Функциональный верхний слой эндометрия ежемесячно восстанавливается за счет процесса регенерации исходящего из стволовых клеток нижнего базального слоя. У фертильных женщин он обновляется более 400 раз в течение жизни. Феноменальная регенераторная способность эндометрия предопределила поиск в его ткани собственных стволовых клеток, которые впервые были выделены уже в 2004 году [1]. Авторами *In vitro* определена способность этих клеток формировать пролиферирующие и самоподдерживающиеся колонии. Именно резидентные эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки (ЭМСК) в условиях физиологического менструального цикла и после родов отвечают за регенерацию функционального слоя эндометрия [2]. Показана практически важная способность к их дифференцировке в различные эндометриальные клетки. Установлен комплекс специфических поверхностных маркеров, позволяющий их идентифицировать. Иммуногистохимически (ИГХ) ЭМСК определяют в ткани эндометрия по экспрессии такого маркера как CD146+ PDGFR β + (рецептор тромбоцитарного фактора роста бета).

В последние годы был представлен новый маркер для предполагаемой изоляции высококлоногенных ЭМСК – SUSD2 (суши домен). Этот маркер экспрессируется на мезенхимальных стволовых клетках, а также на некоторых раковых и опухолевых клеточных линиях, но не обнаруживается на кровяных клетках периферической крови и костного мозга. SUSD2 представляет собой трансмембранный белок типа I, который может взаимодействовать с галектином-1 и потенциальным цитокином C10orf99, через который он может влиять на рост клеток и иммунную реакцию. У него есть большая внеклеточная область, которая содержит домен суши (консервативная последовательность, которая часто связана с белками системы комплемента). SUSD2 является маркером, который используется для идентификации и выделения мезенхимальных стволовых клеток из костного мозга и ткани эндометрия. Эти мезенхимальные стволовые клетки могут быть индуцированы для дифференциации в широкий спектр типов клеток. Изменяющиеся уровни экспрессии SUSD2 могут коррелировать либо с подавлением, либо с усилением роста различных типов опухолевых клеток, предположительно с помощью различных прямых и косвенных механизмов [3]. Считается, что экспрессирующие SUSD2 ЭМСК за счет регуляции пролиферативных и секреторных процессов в эндометрии создают благоприятную среду и подготавливают эндометрий к внедрению плодного яйца [4]. ИГХ исследования эндометрия являются информативными, доступными для практического здравоохранения, современными способами оценки состояния репродуктивной функции. Предпочтительным методом забора материала для исследований считается выполнение пайпель-аспирационной биопсии [5].

С учетом сказанного ИГХ исследование уровня экспрессии SUSD2 в различных слоях эндометрия представляет несомненный научный интерес для оценки вклада этого маркера в формирование состояния рецептивности при гипоплазии эндометрия.

Цель работы: изучить экспрессию маркера SUSD2 в железах и в строме эндометрия при его гипоплазии.

Материал и методы исследования. ИГХ исследование эндометриальной экспрессии поверхностного маркера ЭМСК SUSD2 было выполнено у 92 женщин (69 пациенток с гипоплазией эндометрия вошли в основную группу и 23 здоровых фертильных женщины составили контрольную группу).

Все женщины были в возрасте от 19 до 43 лет. Их средний возраст в основной группе и контрольной группах составлял 36,8 (34,0;41,0) лет и 36,2 (32,0;39,0) лет соответственно. Достоверных различий по возрасту в обследованных группах не выявлено.

Критерии включения в исследование: добровольное согласие женщины; фертильный возраст; маточное бесплодие, обусловленное гипоплазией эндометрия;

отсутствие приема гормональных препаратов на протяжении 3-х месяцев перед началом исследования.

Критерии исключения из исследования: наличие других причин бесплодия кроме гипоплазии эндометрия; гипер- или гипогонадотропная недостаточность функции яичников; гиперандрогенемия любого происхождения; синдром гиперстимуляции яичников.

Образцы эндометрия, взятые для гистологического исследования на 20 – 22 день менструального цикла методом пайпель-биопсии, фиксировали в 10% нейтральном формалине и далее – в парафине. Из них делали тонкие срезы толщиной 4 мкм, которые окрашивали эозином и гематоксилином. Оценивалась макро- и микроскопическая морфометрическая картина эндометрия (состояние стромы, железистого аппарата, соответствие эндометрия фазе менструального цикла, развитие сосудов стромы эндометрия).

Определение поверхностного маркера ЭМСК проводили двухэтапным стандартным методом с использованием наборов моноклональных антител к SUSD2 (суши домену) и последующей демаскировкой антигена. В качестве первичных антител использовали кроличьи поликлональные антитела (Abcam, Англия) в разведении 1:300. Определение первичных антител проводили при помощи системы визуализации Mouse/Rabbit UnoVue HRP/DAB Detection System (Diagnostic BioSystems).

Для морфометрического исследования микропрепараты сканировали, а затем проводили оценку четырех полей зрения, соответствующих объективу x 20 с разрешением 1920x1080 пикселей микроскопа Leica с цифровой камерой Levenhuk C-Series. Проводилась морфометрическая оценка ИГХ окрашивания желез и стромы эндометрия с оценкой ИГХ реакции в эндометрии с использованием программного обеспечения для морфометрии Aperio Image Scope v 9.0. В процессе программного анализа экспрессии SUSD2 в эндометрии интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции ДАБ-хромогена) измерялась Aperio Image Scope автоматически и разделялась на 3 уровня интенсивности и негативную реакцию. Результат программной оценки интенсивности экспрессии имел обратную взаимосвязь с данными визуальной оценки.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета статистической программы Statistical10.0. Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова-Смирнова и критерий Шапиро-Уилка. Данные описательной статистики указывали в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25% – q1, процентиль 75% – q3). Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна-Уитни (pmu). Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В нашем исследовании величина экспрессии SUSD2 (Npositiv/Ntotal) в железах эндометрия пациенток с гипоплазией эндометрия составила 0,05 (0,01;0,11) против 0,41 (0,24;0,52) у фертильных женщин группы контроля (U критерий Манна-Уитни – 182,5; $p < 0,00$).

Диаграмма размаха экспрессии маркера SUSD2 в железах эндометрия по группам обследованных женщин представлена в рисунке 1.

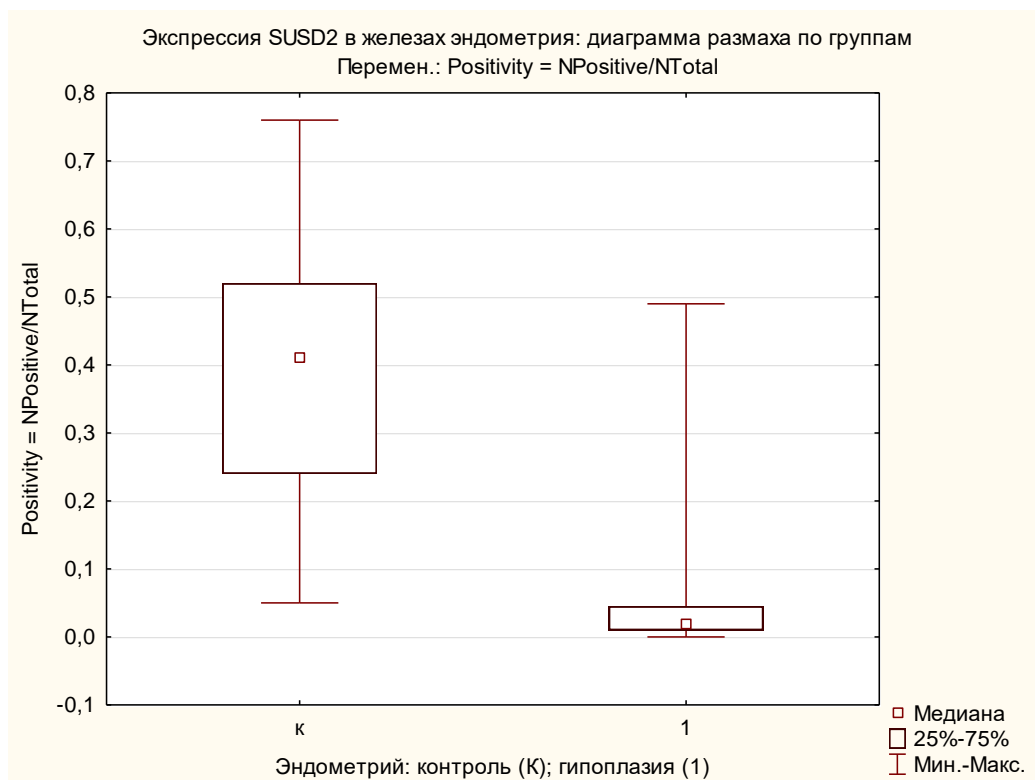


Рисунок 1 – экспрессия маркера SUSD2 в железах эндометрия

Величина экспрессии SUSD2 ($N_{Positive}/N_{Total}$) в строме эндометрия пациенток с гипоплазией эндометрия составила 0,02 (0,01;0,09) против 0,16 (0,09;0,26) в контрольной группе (U критерий Манна-Уитни – 224,5; $p < 0,00$).

Диаграмма размаха экспрессии маркера SUSD2 в строме эндометрия по группам обследованных женщин представлена в рисунке 2.

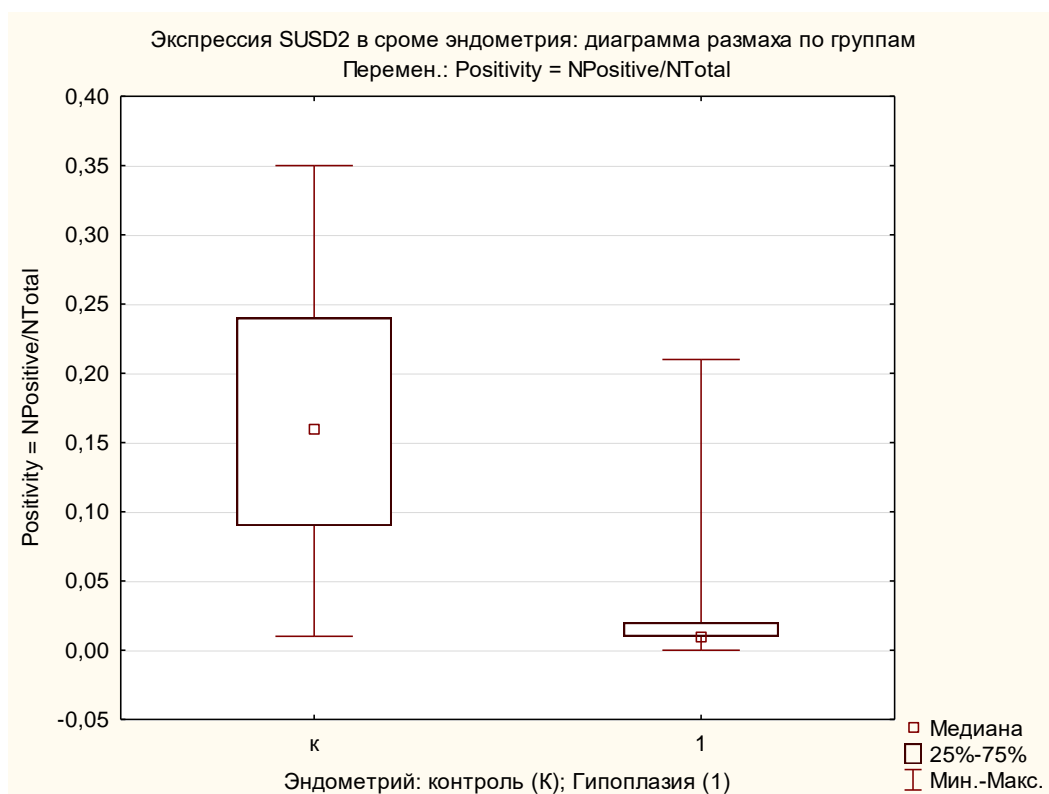


Рисунок 2 – экспрессия маркера SUSD2 в строме эндометрия

В доступной литературе мы не нашли данных, характеризующих величину экспрессии SUSD2 в железах и строме эндометрия при гипоплазии эндометрия. В нашем исследовании величина экспрессии SUSD2 в железах эндометрия пациенток с гипоплазией эндометрия была значительно меньше, чем у фертильных женщин группы контроля ($p < 0,00$), что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – результаты ИГХ исследования экспрессии SUSD2 в строме и железах эндометрия, Ме (25, 75%)

Группы обследованных	Экспрессия SUSD2 в железах	Экспрессия SUSD2 в строме
Основная	0,05 (0,01; 0,11) *	0,02 (0,01; 0,09) *
Контроль	0,41 (0,24; 0,52)	0,16 (0,09; 0,26)

Примечания: * – различия в сравнении с группой контроля достоверны ($p < 0,05$)

В строме пациенток, как с гипоплазией эндометрия, так и фертильных женщин контрольной группы поверхностный маркер ЭМСК SUSD2 выявлялся преимущественно около сосудов, поэтому можно предполагать характерную для ЭМСК периваскулярную локализацию в строме эндометрия, что показано на рисунке 3.

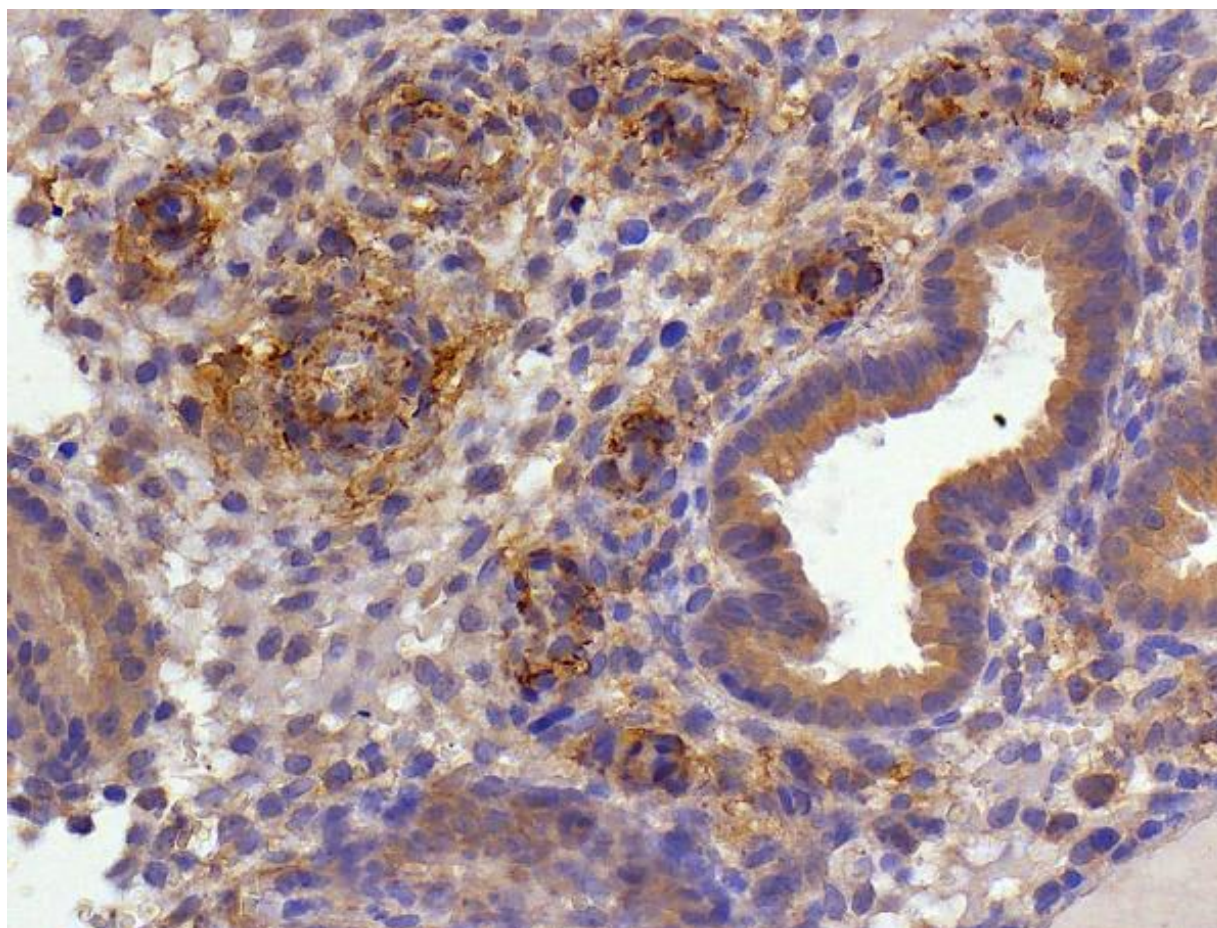


Рисунок 3 – расположение ЭМСК около сосудов стромы (иммуногистохимическое окрашивание с антителами к SUSD2 ЭМСК, хромоген DAB, контрокрасивание гематоксилином Майера – ув. x200)

Заключение. Таким образом, при иммуногистохимическом исследовании экспрессии поверхностного маркера эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток SUSD2 в здоровом и гипопластическом эндометрии установлено:

1. В отличие от фертильных женщин у пациенток с гипоплазией эндометрия отмечается выраженное снижение экспрессии SUSD2 как в железах, так и в строме эндометрия.

2. Эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки в строме эндометрия располагаются преимущественно около сосудов.

Литература

1. Zhang, X. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer / X. Zhang [et al.] // *Fertil Steril.* – 2005. – Vol. 83. – P. 336–40.

2. Макаренко, Т. А. Современные возможности в лечении синдрома Ашермана / Т. А. Макаренко, Д. Е. Никифорова // *РМЖ.* – 2016. – №5. – С. 1001–1004.

3. Masuda, H. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells / H. Masuda // *Cell Transplantation.* – 2012. – Vol. 21, №10. – P. 2201–2214.

4. Усольцева, Е.О. Прогнозирование эффективности ЭКО у женщин с повторными неудачами имплантации на основании иммуногистохимических параметров эндометрия / Е. О. Усольцева // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2017. – Т. LXVI, спец. выпуск. – С. 153–154.

5. Пономаренко, К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе / К. Ю. Пономаренко // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 90–97.

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF THE EXPRESSION OF THE SURFACE MARKER OF ENDOMETRIAL MESENCHYMAL STEM CELLS SUSD2 IN HEALTHY AND HYPOPLASTIC ENDOMETRIUM

Tsareva N. V.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Immunohistochemical study of the expression of the surface marker of endometrial mesenchymal stem cells SUSD2 in healthy and hypoplastic endometrium showed that, in contrast to fertile women, patients with endometrial hypoplasia have a pronounced decrease in the expression of SUSD2 both in the glands and in the endometrial stroma. It was found that endometrial mesenchymal stem cells in the endometrial stroma are located mainly near blood vessels.

Keywords: immunohistochemical studies, SUSD2 marker, endometrial hypoplasia.

Поступила 13.09.2021

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С МАТОЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ ПРИ ГИПОПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Царева Н.В., Курлович И.В.

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

Резюме. Характерными клинико-анамнестическими особенностями у пациенток, страдающих маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия, являются дисменорея и менее продолжительные месячные в сочетании с гипоменструальным синдромом. К факторам риска вторичного бесплодия при гипоплазии эндометрия относятся инфекции передающиеся половым путем и аборты в анамнезе. В структуре гинекологических заболеваний при гипоплазии эндометрия основное место занимают воспалительные заболевания органов малого таза. У пациенток с гипоплазией эндометрия при неэффективности стандартной терапии бесплодия чаще отмечались хронический аднексит и повторные неудачи в циклах экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: гипоплазия эндометрия, маточное бесплодие, факторы риска.

Введение. Патология эндометрия при маточном бесплодии встречается более чем у 80% женщин, что подтверждает его ключевую роль в процессе имплантации и последующей плацентации. Известно, что гипоплазия эндометрия вследствие его неполноценной секреторной трансформации в 60% случаев сопровождается маточным бесплодием и ранней потерей беременности [1]. Таргетная терапия маточного бесплодия у таких пациенток должна проводиться с учетом причин формирования тонкого эндометрия и оказывать комплексное воздействие, направленное патогенетические механизмы структурных и функциональных нарушений, происходящих в эндометрии во время менструального цикла. Однако все причины гипоплазии эндометрия по настоящее время окончательно не установлены. Основными этиологическими факторами считаются врожденное (на фоне генитального инфантилизма) или приобретенное (после воспаления, искусственного аборта, самопроизвольного выкидыша, травмы, хирургического вмешательства) нарушение кровоснабжения в матке и/или гормональный дисбаланс [2].

Накопленный фактический материал подтверждает важное значение нарушений гормональной регуляции фазовых процессов, протекающих в эндометрии при формировании гипоплазии эндометрия, а назначение женских половых гормонов по-прежнему остается основным методом лечения бесплодия у большинства пациенток [3]. Нарушение же выработки половых гормонов может возникать в результате заболеваний эндокринных органов, при бесконтрольном приеме гормональных препаратов или на фоне имеющихся заболеваний яичников. На сегодняшний день прогностические критерии наступления беременности у пациенток с гипоплазией эндометрия и маточным бесплодием учитывающие комплексную оценку клинико-анамнестических данных разработаны недостаточно. Патогенез маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия по-прежнему не совсем ясен, а клинико-анамнестические критерии отбора пациенток с тонким эндометрием для лечения маточного бесплодия используются недостаточно.

Цель работы: изучить особенности данных клинико-анамнестического обследования пациенток с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия.

Материал и методы. Все обследованные женщины были разделены на 3 группы:

1) пациентки с гипоплазией эндометрия у которых стандартная терапия по протоколам маточного бесплодия (гормональная и/или ЭКО) не дала результата (основная группа) – 59 женщин;

2) пациентки, страдавшие маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия, у которых после стандартной терапии наступила беременность (группа сравнения) – 16 женщин;

3) соматически здоровые фертильные женщины без функциональных нарушений репродуктивной системы (контрольная группа) – 23 женщины.

Критерии включения в исследование: добровольное согласие женщины; фертильный возраст; маточное бесплодие, обусловленное гипоплазией эндометрия; отсутствие приема гормональных препаратов на протяжении 3-х месяцев перед началом исследования.

Критерии исключения из исследования: наличие других причин бесплодия кроме гипоплазии эндометрия; гипер- или гипогонадотропная недостаточность функции яичников; гиперандрогемия любого происхождения; синдром гиперстимуляции яичников.

Все женщины были в возрасте от 19 до 43 лет. Их средний возраст в основной группе, группе сравнения и контрольной группах составлял 37,0 (35,0;41,0) лет, 36,6 (32,0;42,0) лет и 36,2 (32,0;39,0) лет соответственно. Достоверных различий по возрасту в обследованных группах не выявлено.

Изучался анамнез жизни и перенесенные соматические заболевания, акушерско-гинекологический анамнез (количество беременностей и родов, длительность бесплодия, количество попыток экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)). Кроме этого при изучении акушерско-гинекологического анамнеза оценивали жалобы пациенток, менструальный цикл, гинекологические заболевания в анамнезе, наличие медицинских аборт, паритет и невынашивание беременности, другие репродуктивные потери (выкидыши, замершая беременность, мертворождения).

Гинекологический статус определяли при осмотре наружных половых органов, исследовании влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальном влагалищном исследовании.

Лабораторное и инструментальное обследование включало: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение группы крови и резус принадлежности; реакцию Вассермана, иммуноферментные анализы на ВИЧ, гепатиты В и С, обследование на инфекции, передающиеся половым путем, антропометрию.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistical10.0. Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова-Смирнова и критерий Шапиро-Уилка. Данные описательной статистики указывали в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25% – q1, процентиль 75% – q3). Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна-Уитни. При сравнении нескольких групп переменных использовали Н-критерий Краскела-Уоллис. Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. По данным анамнеза длительность бесплодия у пациенток с гипоплазией эндометрия колебалась от 2 до 11 лет и в среднем составляла – 3,5 (3,0; 5,0) лет. Среди обследованных пациенток с гипоплазией эндометрия в основной группе чаще встречались случаи безрезультативных попыток ЭКО: 21 против 1 у пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 5,36$; $p = 0,021$). Две и более попытки наблюдались у 16 (27,1%) из пациенток основной группы против 1 (6,3%) в группе сравнения ($\chi^2 = 4,22$; $p = 0,04$), что с большой вероятностью можно объяснить преобладанием эндометриального фактора в патогенезе маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия. В 20 (26,7%) случаях при гипоплазии эндометрия бесплодие, преодоленное с помощью ЭКО, заканчивалось ранними репродуктивными потерями. У 26 (44,1%) из пациенток основной группы отмечалось первичное, а у 33 (55,9%) –

вторичное бесплодие. В группе сравнения – 6 (37,5%) и 10 (62,5%) случаев соответственно (различия не достоверны: $p = 0,637$).

Возраст начала месячных у пациенток с гипоплазией эндометрия варьировал в пределах от 11 до 16 лет, в среднем составил 14,1 (13,5; 14,7) года и был статистически незначимо больше в основной группе – 14,6 (13,6; 14,8). Поздние менархе имели 28 (47,5%) из пациенток основной группы, а в группе сравнения – 6 (37,5%). Продолжительность менструального цикла в этих подгруппах пациенток с гипоплазией эндометрия также статистически значимо не различалась и в среднем составляла 26,8 (22,0; 31,0) дня. Неэффективность стандартной терапии маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия характеризовалось такими нарушениями менструального цикла как скудные месячные (у 24,2%) и укорочение длительности менструального кровотечения (28,8%). Гипоменструальный синдром имел место у 21 (35,6%) женщин основной группы против 4 (25,0%) – в группе сравнения. Болезненные месячные присутствовали только при гипоплазии эндометрия – 16 (21,3%) случаев и не отмечались у женщин контрольной группы. В целом по данным акушерского анамнеза пациентки с гипоплазией эндометрия характеризовались, более скудными месячными и относительно короткой их продолжительностью, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – характеристика менструальной функции обследованных женщин

Группа	Начало менархе, лет	Продолжительность цикла, дни	Длительность менструации, дни	Скудный объем месячных, %	Дисменорея, %
Гипоплазия эндометрия	14,1	25,8	4,08	38 (50,6%)	16 (21,3%)
Контроль	13,2	28,8	5,61	0 (0,0%)	0 (0,0%)
P	>0,1	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Мы не выявили достоверных различий возраста начала половой жизни у пациенток основной группы, группы сравнения и контрольной группы: 17,8 (17,0; 24,0), 17,2 (17,0; 22,0) и 17,1 (16,0; 21,0) лет соответственно.

Частота и структура перенесенных гинекологических заболеваний у пациенток основной группы и группы сравнения представлена в таблице 2.

Таблица 2 – частота перенесенных гинекологических заболеваний

Перенесенные заболевания	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	P
Хронический аднексит	18 (30,5%)	2 (12,5%)	<0,05
Хронический цервицит	10 (16,9%)	2 (12,5%)	>0,05
Хронический эндометрит	8 (13,6%),	1 (6,3%)	>0,05
Эрозия шейки матки	6 (10,2%)	2 (12,5%)	>0,05
Полип эндометрия	3 (5,1%)	0 (0,0%)	>0,05
Киста яичника	8 (13,6%)	2 (12,5%)	>0,05
Кондиломатоз вульвы	3 (5,1%)	1 (6,3%)	>0,05
Папилломатоз вульвы	3 (5,1%)	0 (0,0%)	>0,05

В структуре хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у пациенток основной группы преобладали хронический аднексит и хронический

цервицит ($p < 0,05$). На ранее перенесенные инфекции, передающиеся половым путем (уреаплазмоз, хламидиоз, вирус папилломы и генитальный герпес) указывали 27 (36,0%) пациенток с гипоплазией эндометрия против 1 (6,3%) в контроле ($\chi^2 = 11,6$; $p < 0,001$). Все из этих пациенток страдали вторичным бесплодием, что можно расценивать, как фактор риска маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия. Самыми частыми оперативными вмешательствами у пациенток с гипоплазией эндометрия и вторичным бесплодием были выскабливание полости матки по поводу медицинского аборта у 13 (30,2%), выскабливание полости матки по поводу самопроизвольного выкидыша раннего срока и неразвивающейся беременности у 9 (20,9%) против 5 (15,6%) и 3 (9,4%) соответственно в группе пациенток с первичным бесплодием ($\chi^2 = 5,38$; $p = 0,021$). Причем неразвивающаяся беременность преобладала в структуре ранних репродуктивных потерь и отмечалась у 7 (58,3%) пациенток. Аборты в анамнезе, несомненно, необходимо рассматривать как фактор риска для вторичного бесплодия у пациенток с гипоплазией эндометрия. В целом при гипоплазии эндометрия на аборты в анамнезе указывало 30 (40,0%) пациенток против 2 (12,5%) случаев в контроле ($\chi^2 = 5,52$; $p = 0,019$). Различия по этому критерию в основной группе и группе сравнения пациенток с гипоплазией эндометрия были статистически незначимыми – 25 (42,3%) и 5 (31,3%) соответственно ($p = 0,416$).

Результаты анализа перенесенных экстрагенитальных заболеваний у пациенток с гипоплазией эндометрия основной группы и группы сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3 – частота перенесенных экстрагенитальных заболеваний

Перенесенные заболевания	Основная группа, n (%)	Группа сравнения, n (%)	P
Частые детские инфекции	8 (13,6%)	2(12,5%)	>0,05
Заболевания мочевыделительной системы	7 (11,8%)	1 (6,3%)	>0,05
Заболевания сердечно-сосудистой системы	10(16,9%)	2(12,5%)	>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта	7 (11,8%)	1 (6,3%)	>0,05
Заболевания щитовидной железы	6 (10,2%)	1 (6,3%)	>0,05
Ожирение	3 (5,1%)	1 (6,3%)	>0,05
ЛОР болезни	8 (13,6%)	2(12,5%)	>0,05
Доброкачественные заболевания молочных желез	6 (10,2%)	1 (6,3%)	>0,05

Нами не выявлено статистически значимых отличий в частоте встречаемости как отдельных соматических заболеваний, так и их суммы в основной группе и группе сравнения у пациенток с гипоплазией эндометрия ($p = 0,84$).

По данным общего осмотра в основной группе (при, в среднем, нормальном и приблизительно одинаковом индексе массы тела (ИМТ) во всех группах) визуально отмечалась тенденция к астеническому телосложению и меньшей выраженности вторичных половых признаков (молочные железы, оволосение и др.). Но только у 8 (10,7%) пациенток с гипоплазией эндометрия отмечался дефицит массы тела. По другим данным антропометрического обследования, как видно из таблицы 4, пациентки всех обследованных групп также статистически значимо не отличались.

Таблица 4 – данные антропометрического обследования пациенток основной группы и группы сравнения

Группа	Вес, кг	Рост, см	ИМТ, кг/см ²
Основная	66,0 (62,0; 74,0)	166,5 (164;171)	23,0(21,8;25,5)
Сравнения	65,0 (61,0; 68,0)	165,0 (163;173)	22,5(21,1;23,4)

Заключение. На основании выполненных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Характерными особенностями клинико-anamnestic данных у пациенток, страдающих маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия, являются дисменорея и менее продолжительные месячные в сочетании с гипоменструальным синдромом. В структуре гинекологических заболеваний при гипоплазии эндометрия основное место занимают воспалительные заболевания органов малого таза.

2. Факторами риска вторичного бесплодия при гипоплазии эндометрия являются инфекции передающиеся половым путем и аборт.

3. У пациенток с неэффективной стандартной терапией маточного бесплодия, в отличие от родивших женщин с гипоплазией эндометрия, чаще отмечаются хронический аднексит, более частые попытки и повторные неудачи при экстракорпоральном оплодотворении.

Литература

1. Шнейдерман, М. Г. Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения / М. Г. Шнейдерман, Е. А. Калинина, В. Ю. Смольникова [и др.] // Гинекология. – 2014. – №3. – С. 67–71.
2. Каткова, Н. Ю. Лечение гипопластического варианта хронического эндометрита: аргументация отказа от антибактериальной терапии / Н. Ю. Каткова, Г. О. Гречканев, Т. С. Качалина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Том 8, № 4. – С. 99 – 103.
3. Zeyneloglu, H. B. Remedies for recurrent implantation failure / H. B. Zeyneloglu, G. Onalan // Semin. Reprod. Med. – 2014. – Vol. 32, N 4. – P. 297–305.

RESULTS OF CLINICAL AND ANAMNESTIC EXAMINATION OF PATIENTS WITH UTERINE INFERTILITY IN ENDOMETRIAL HYPOPLASIA

Tsareva N.V., Kurlovich I.V.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Characteristic clinical and anamnestic features in patients suffering from uterine infertility with endometrial hypoplasia are dysmenorrhea and shorter periods in combination with hypomenstrual syndrome. Risk factors for secondary infertility in endometrial hypoplasia include sexually transmitted infections and a history of abortion. In the structure of gynecological diseases in endometrial hypoplasia, the main place is occupied by inflammatory diseases of the pelvic organs. In patients with endometrial hypoplasia with the ineffectiveness of standard infertility therapy, chronic adnexitis and repeated failures in in vitro fertilization cycles were more often noted.

Keywords: endometrial hypoplasia, uterine infertility, risk factors.

Поступила 13.09.2021

РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОК С ГИПОПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ И МАТОЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

Царева Н.В., Лемешевская Т.В.

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

Резюме. При УЗИ обследовании пациенток с гипоплазией эндометрия и маточным бесплодием толщина эндометрия и его объем были статистически значимо меньше, чем у фертильных женщин группы контроля. У этих пациенток чаще отмечалась неоднородность структуры эндометрия, а величина объема эндометрия чаще не соответствовала его толщине. У большинства из них жесткость эндометрия была выше аналогичного показателя здоровых женщин. Характерными УЗИ маркерами рецептивности эндометрия при его гипоплазии были наличие трехслойного паттерна структуры эндометрия и величина его объема. Величина объема эндометрия у пациенток с тонким эндометрием и маточным бесплодием представляется более информативным параметром рецептивности, чем толщина эндометрия.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, объем эндометрия, 3D УЗИ эластография, тонкий эндометрий, рецептивность.

Введение. Морфофункциональное состояние эндометрия определяет возможность наступления беременности, благополучное ее течение и успешное завершение. По мнению К.В. Краснопольской и соавт. (2016) эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) после переноса эмбрионов обусловлена именно рецептивностью эндометрия [1]. Хотя на сегодняшний день не существует общепринятого метода оценки рецептивности эндометрия, сказанное определяет актуальность исследований состояния его имплантационной способности. С этой целью в клинической практике чаще всего используется методика измерения толщины эндометрия при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Считается, что достаточная толщина эндометрия чрезвычайно важна для прогнозирования нормальной имплантации эмбриона [2].

Еще одним из УЗИ-критериев возможности наступления беременности является наличие трехслойного паттерна структуры эндометрия. При толщине эндометрия менее 7 мм и отсутствии его трехслойности статистически значимо чаще отмечались самопроизвольные выкидыши. В циклах ЭКО у таких женщин беременность наступала в 24,4% случаев, тогда как при отсутствии слоистости развития беременности не отмечалось [3]. С другой стороны, в отдельных работах не было продемонстрировано взаимосвязи между толщиной эндометрия и вероятностью развития беременности. Подобное отсутствие статистически значимой зависимости между возможностью зачатия и толщиной эндометрия по мнению А. Kasius и соавт. (2014) «остается непонятным» [4]. Предполагается, что 3D УЗИ исследование эндометрия позволит более точно измерить его объем и оценить вероятность наступления беременности [5]. Также наше внимание привлекла методика компрессионной соноэластографии, основанная на различной упругости нормальной и патологически измененной ткани. Хотя значение эластографии в комплексном УЗИ исследовании эндометрия все еще требует уточнения данный подход уже используется для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений эндометрия.

По данным Ю.А. Руденко и соавт. (2019) эхографическими критериями рецептивности эндометрия могут быть его толщина более 8 мм, структурное соответствие секреторной фазе цикла, М-эхо однородность эндометрия с отсутствием

включений (гипо- и гиперэхогенных), отсутствие во вторую фазу менструального цикла гемодинамических нарушений как в маточных сосудах, так и в сосудах малого таза [6]. Однако, по настоящее время, каких-либо комплексных исследований УЗИ параметров характеризующих рецептивность эндометрия при его гипоплазии не проводилось.

Цель работы. Оценка информативности и значимости УЗИ исследования эндометрия у пациенток с гипоплазией эндометрия и маточным бесплодием.

Материал и методы. На 20 – 22 день менструального цикла выполнено УЗИ обследование 50 пациенток с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия. Из них – 36 пациенток с гипоплазией эндометрия, у которых стандартная терапия по протоколам маточного бесплодия (гормональная и/или ЭКО) не дала результата вошли в основную группу, а 14 пациенток, у которых после стандартной терапии наступила беременность – в группу сравнения. Контрольную группу составили 23 соматически здоровые фертильные женщины без маточной патологии.

Все женщины были в возрасте от 20 до 43 лет. Их средний возраст в основной группе, группе сравнения и контрольной группах составлял 37,1 (36,0;40,0) лет, 36,5(33,0;42,0) лет и 36,2 (32,0;39,0) лет соответственно. Достоверных различий по возрасту в обследованных группах не выявлено.

УЗИ исследование матки проводилось на аппарате 3D/4D УЗИ Voluson E8 (США). Использовались несколько последовательных режимов эхо-сканирования. Вначале с целью оценки морфофункционального состояния матки проводилась эхография в двухмерном серошкальном и доплерографическом режимах с использованием стандартной схемы анализа нормы и патологии трансабдоминальным и трансвагинальным доступами. На следующем этапе после обязательного опорожнения мочевого пузыря с помощью трансвагинального датчика пациенткам проводилось исследование матки с использованием режима компрессионной соноэластографии. Переключение в режим эластографии производилось после получения оптимального изображения всех структурных элементов матки в серошкальном В-режиме.

Компрессионная эластография эндометрия выполнена у 32 женщин. При этом из основной группы было обследовано 14 женщин, из группы сравнения – 6 и из контрольной группы – 12 женщин. Определение жесткости эндометрия проводилось после проведенного стандартного УЗИ исследования с использованием внутривагинального трансвагинального датчика. В момент исследования на экране аппарата отображались две картинки, на одной из которых режим серой шкалы, на другой – данные соноэластографии. При стабилизации максимально покрашенной цветом эластографической карты в цветовом окне переходили к качественной визуальной характеристике эластограммы. В окне интереса оценивали качество эластографической карты и преобладающий цветовой фон по соответствующей цветовой шкале. Нами был использован тип цветовой эластографической карты, при котором происходило окрашивание более жестких структур в синий цвет, наименее жестких – в красный, а различные оттенки желто-зеленого цвета давали ткани с промежуточной жесткостью. Визуализация эластографического изображения достигалась путем небольшой компрессии датчиком в области интереса в виде цветового картирования тканей, путем наложения на изображения в стандартном В-режиме. Качественная оценка эластограмм по соответствующей цветовой шкале производилась после полного окрашивания окна интереса. Необходимое время для стабилизации цветовой эластографической карты составляло около 4 секунд.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistical10.0. Для проверки наличия либо отсутствия нормального распределения признаков использовали тест Колмогорова-Смирнова и критерий Шапиро-Уилка. Данные описательной статистики указывали в виде медианы

(Me) и квантилей (процентиль 25% – q1, процентиль 75% – q3). Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна–Уитни. При сравнении нескольких групп переменных использовали Н-критерий Краскела–Уоллис. Взаимосвязь между показателями определяли при помощи непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. УЗИ-обследование яичников у пациенток с гипоплазией эндометрия основной группы и группы сравнения не выявило достоверных различий в их размерах. Длина, толщина и ширина яичников были сопоставимы при гипоплазии эндометрия с размерами яичников и в группе контроля.

При УЗИ исследовании у 38 (76,0%) из пациенток с гипоплазией эндометрия тонкий эндометрий характеризовался неоднородной сонографической структурой в отличие от здоровых женщин контрольной группы, у которых неоднородность структуры эндометрия отмечалась в 7 (30,4%) случаях ($\chi^2 = 13,83$; $p < 0,001$). Трехслойный паттерн структуры эндометрия выявлялся у большинства (83,3%) обследованных женщин группы сравнения и лишь – у 16,7% пациенток основной группы ($\chi^2 = 7,84$ при $p = 0,006$). Эти результаты хорошо согласуются с данными литературы [1,2,3]. Можно утверждать, что наличие трехслойной структуры эндометрия при его гипоплазии является важным УЗИ признаком рецептивности, что представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 – трехслойная структура эндометрия

Средняя толщина эндометрия у пациенток с гипоплазией эндометрия основной группы и группы сравнения составила 5,3 (4,3; 6,7) мм и 5,6 (4,9; 6,1) мм соответственно против 11,7 (9,6; 13,1) мм в контроле ($p < 0,05$). Статистически значимые различия толщины эндометрия у пациенток основной группы и группы сравнения отсутствовали ($p = 0,841$).

В дополнение к традиционному УЗИ критерию рецептивности, которым является толщина эндометрия, нами был изучен такой прогностический параметр как объем эндометрия. Этот маркер появился в клинической практике относительно недавно как новый информативный предиктор ответа эндометрия на гормональную терапию. В работе Э. Ковачева и соавт. (2005) установлено, что при объеме эндометрия менее 2 см³ перенос эмбриона в циклах ЭКО характеризовался низкой восприимчивостью

к имплантации [7]. Причем этот критерий рецептивности оказался более информативным чем толщина эндометрия. Более значительная прогностическая ценность 3D УЗИ мониторинга объема эндометрия в отношении эффективности переноса эмбриона также отмечена другими авторами [8]. В нашем исследовании средний объем эндометрия в основной группе был 2,3 (2,1; 2,6) см³, а в группе сравнения – 3,4 (3,3; 4,0) см³ против 9,8 (5,1; 11,9) см³ в контрольной группе соответственно (p < 0,001). Отмечена не пропорциональность данных толщины эндометрия и величины его объема у 11 (22,0%) пациенток с гипоплазией эндометрия против 1 случая (4,3%) в контрольной группе (Chi² = 4,33; p = 0,038). Различия в объеме эндометрия между пациентками группы сравнения и основной группа были также статистически значимыми (p < 0,001). С учетом полученных данных можно согласиться, что объем эндометрия является более информативным УЗИ параметром рецептивности, чем толщина эндометрия. Диаграмма размаха величины объема эндометрия в подгруппах пациенток с гипоплазией эндометрия по данным УЗИ представлена на рисунке 2.

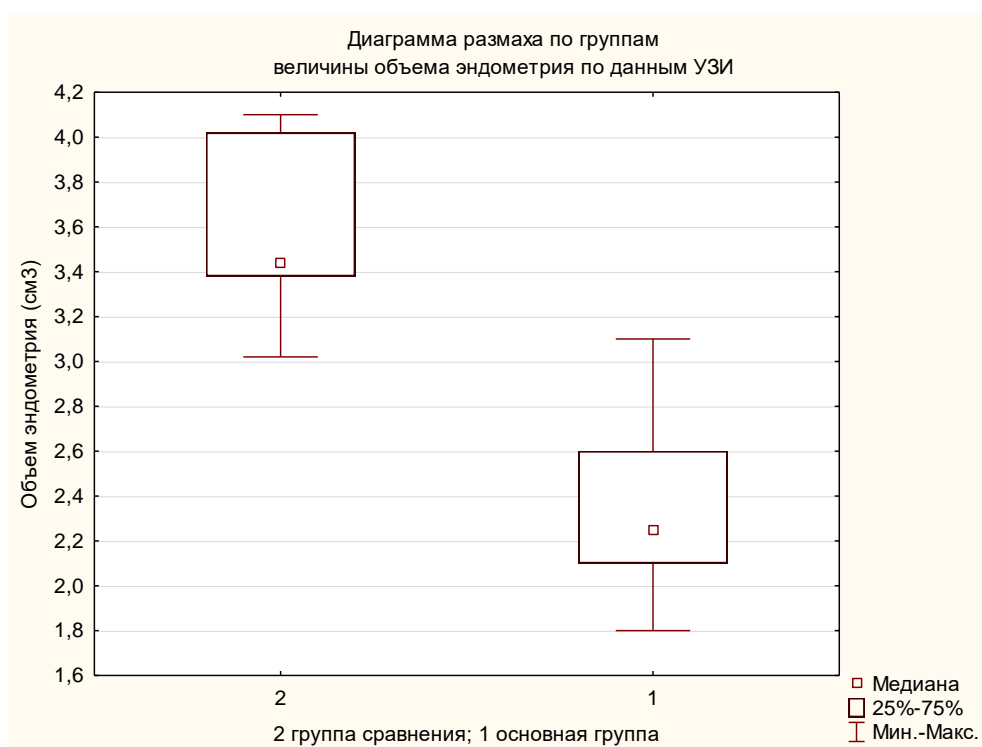


Рисунок 2 – диаграмма размаха величины объема эндометрия

С другой стороны – есть публикации, в которых отрицается наличие связи успешного зачатия с толщиной и объемом эндометрия [9]. По представленным авторами данным минимальный объем и толщина эндометрия, при которых отмечена беременность были 1,59 см³ и 6,9 мм соответственно. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования роли этих УЗИ параметров восприимчивости эндометрия как предикторов успешной имплантации при гипоплазии эндометрия.

При компрессионной эластографии у большинства пациенток с гипоплазией эндометрия качественные значения эластичности эндометрия приближались к характеристикам миометрия, что не всегда позволяло четко отслеживать границу между слоями. В контрольной же группе обследованных женщин в целом отмечалась менее выраженная жесткость эндометрия, а граница с миометрием прослеживалась достаточно четко. У 9 (75%) женщин контрольной группы эластичность эндометрия кодировалась преимущественно зеленым цветом или желтыми вкраплениями на зеленом фоне у 25% обследованных. Как видно из рисунка 3, при этом во всех случаях отмечалась более высокая жесткость миометрия и.

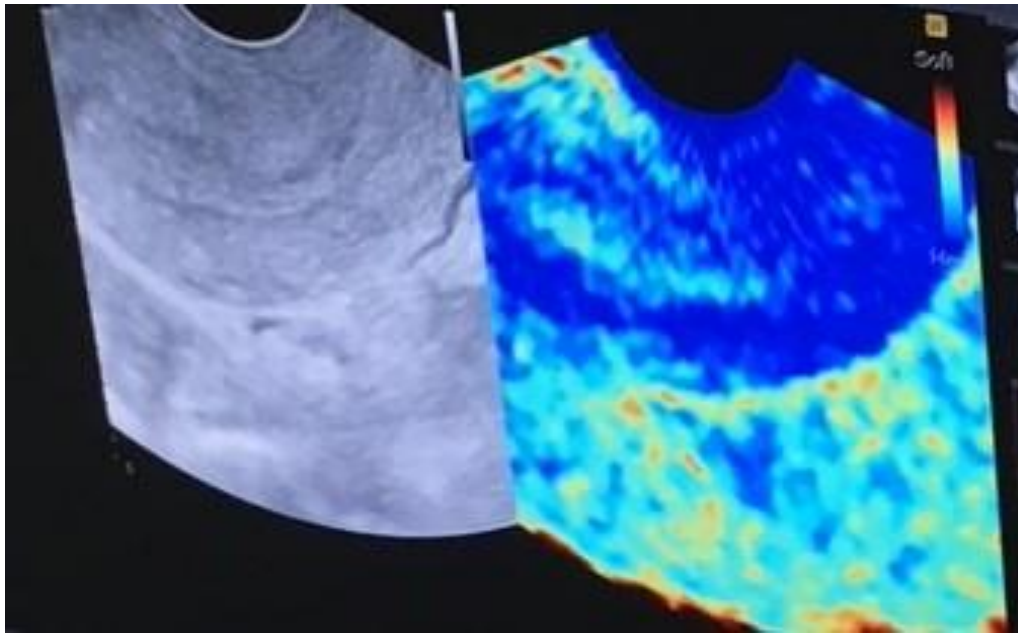


Рисунок 3 – УЗИ эластография эндометрия: преимущественно зеленый цвет окраски у пациенток контрольной группы

В эндометрии 9 (64,3%) пациенток с гипоплазией эндометрия на фоне синего цвета определялись светло-синие вкрапления или вкрапления зеленого цвета на синем фоне у 35,7% обследованных: различия с контролем достоверны – $p < 0,05$, что представлено на рисунках 4 и 5.

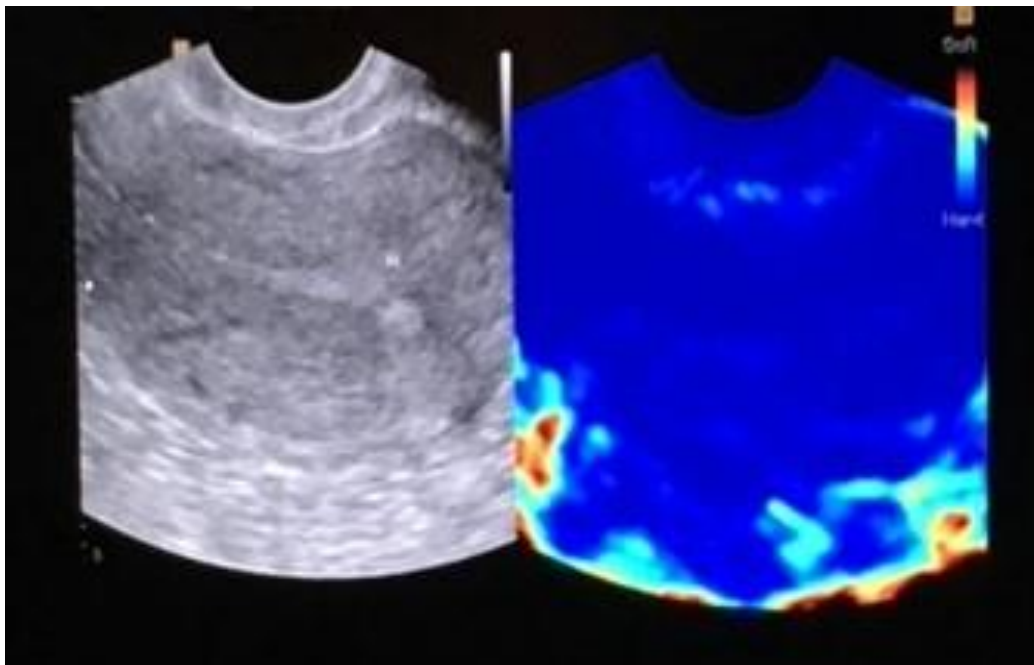


Рисунок 4 – УЗИ эластография эндометрия: преимущественно синяя окраска при гипоплазии эндометрия

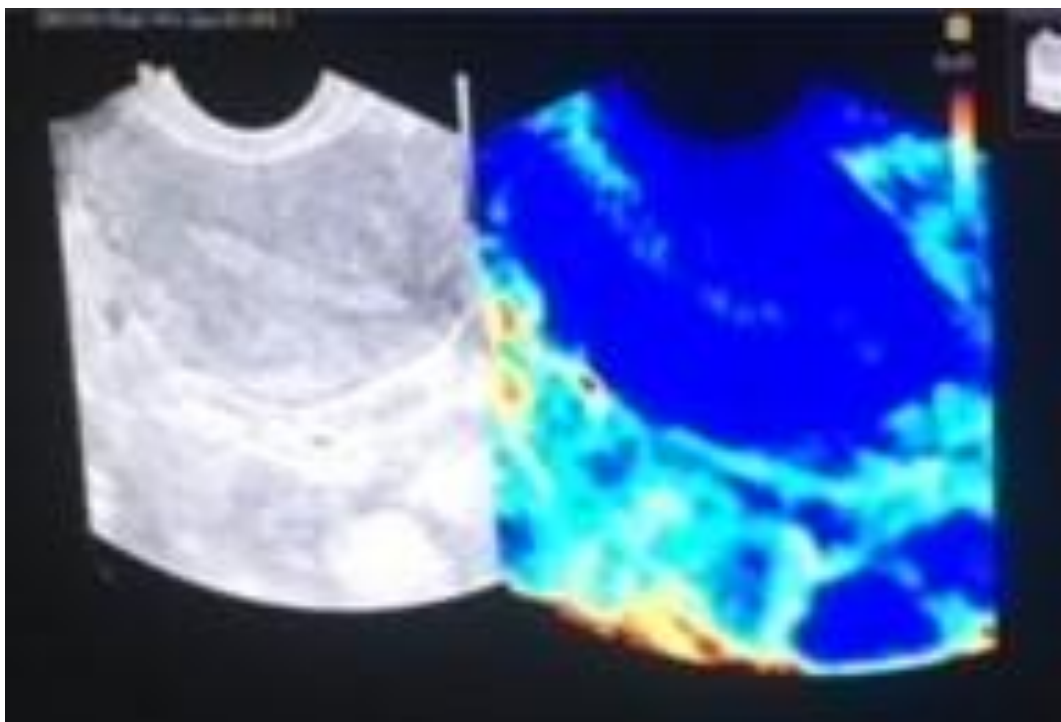


Рисунок 5 – УЗИ эластография эндометрия: синяя окраска со светлыми вкраплениями при гипоплазии эндометрия

Мы не нашли в доступной литературе публикаций по УЗИ исследованию эндометриальной эластичности при гипоплазии эндометрия. Известно, что показатели жесткости ткани зависят от степени кровоснабжения, характера перфузии в кровяном русле и наличия дегенеративных процессов [10].

Заключение. С учетом полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. По данным УЗИ органов малого таза у пациенток с гипоплазией эндометрия и маточным бесплодием толщина эндометрия и его объем был статистически значимо меньше, чем у фертильных женщин группы контроля и чаще отмечается неоднородность его структуры. У пациенток с гипоплазией эндометрия чаще, чем у здоровых женщин, величина объема эндометрия не соответствует его толщине. У большинства пациенток с маточным бесплодием при гипоплазии эндометрия жесткость эндометрия выше аналогичного показателя здоровых женщин.

2. Характерными УЗИ маркерами рецептивности эндометрия при его гипоплазии являются наличие трехслойного паттерна структуры эндометрия и величина его объема. Величина объема эндометрия представляется более информативным параметром рецептивности, чем толщина эндометрия.

Литература

1. Краснополяская, К. В. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия: обзор литературы / К.В. Краснополяская, Т. А. Назаренко, И. Ю. Ершова // Проблемы репродукции. – 2016. – Том 22, № 5. – С. 61–69.
2. Шнейдерман, М. Г. Проблема тонкого эндометрия: возможности комбинированного негормонального лечения при подготовке к процедуре экстракорпорального оплодотворения / М. Г. Шнейдерман, Е. А. Калинина, В. Ю. Смольникова [и др.] // Гинекология. – 2014. – №3. – С. 67–71.
3. Chen, S. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study / S. Chen, F. Wu, C. Luo // Reprod Biol Endocrinol. – 2010. – Vol. 24. – P. 30.
4. Kasius, A. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis / A. Kasius, J. Smit, H. Torrance et al. // Hum Reprod Update. – 2014. – Vol. 20. № 4. – P. 530–541.

5. Зароченцева, Н. В. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Н. В. Зароченцева, А. К. Аршакян, Н. С. Меньшикова, Ю. П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 5. – С. 21–27.
6. Руденко, Ю. А., Кулагина, Е. В., Кравцова, О. А. и др. Готовность эндометрия к экстракорпоральному оплодотворению: прогноз по данным ультразвукового и морфологического исследований / Ю. А. Руденко, Е. В. Кулагина, О. А. Кравцова [и др.] // Гены & Клетки. – 2019. – Том XIV, № 3. – С. 142–146.
7. Ковачев, Э. Измерение объема эндометрия и толщины эндометрия для оценки восприимчивости эндометрия при вспомогательных репродуктивных технологиях / Э. Ковачев, Ж. Ганчев, С. Чернева и др. // Акуш Гинеколь (София). – 2005. – № 44, приложение 2. – С. 27–33.
8. Martins, R. S., Oliani, A. H., Oliani, D. V. et al. Continuous endometrial volumetric analysis for endometrial receptivity assessment on assisted reproductive technology cycles / R. S. Martins, A. H. Oliani, D. V. Oliani [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol. 20, № 663. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03372-2>.
9. Schild, R. L. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. / R. L. Schild, C. Knobloch, C. Dorn [et al.] // Fertil Steril. – 2001. – Vol. 75, № 2. – P. 361–366.
10. Dechaud, H. Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation / H. Dechaud, E. Bessueille, P.J. Bousquet et al. // Repro BioMed Online. – 2008. – Vol. 16. – P. 368–375.

RESULTS OF ULTRASOUND EXAMINATION OF PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPOPLASIA AND UTERINE INFERTILITY

Tsareva N.V., Lemeshevskaya T.V.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

In ultrasound examination of patients with endometrial hypoplasia and uterine infertility, the thickness of the endometrial and its volume were statistically significantly smaller than in fertile women of the control group. They were more likely to have heterogeneity in endometrial structure. In patients with endometrial hypoplasia more often than in healthy women, the size of the endometrial volume does not correspond to its thickness. In most patients with uterine infertility with endometrial hypoplasia, endometrial stiffness was higher than that of healthy women. Characteristic ultrasound markers of endometrial receptivity in its hypoplasia are the presence of a three-layer pattern of the endometrial structure and the size of its volume. The value of the volume of the endometrium is a more informative parameter of receptivity than the thickness of the endometrium.

Keywords: ultrasound, endometrial volume, 3D ultrasound elastography, thin endometrium, receptivity.

Поступила 13.09.2021

ВРОЖДЕННАЯ ТОКСОПЛАЗМЕННАЯ И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ КАК ПРИЧИНА МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ

Юркевич Т.Ю.¹, Прибушеня О.В.¹, Клецкий С.К.², Рагимова Н.И.¹

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

²УО Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Младенческая смертность от тяжелых осложнений врожденной инфекции является часто следствием первичного инфицирования женщины одной из TORCH-инфекций во время беременности. В статье представлен анализ ретроспективных данных по частоте и структуре врожденной токсоплазменной, цитомегаловирусной инфекций в г. Минске. В основу исследования легли результаты заключений патологоанатомического вскрытия городского патологоанатомического бюро г. Минска за период 1999–2020 годы.

Ключевые слова: беременность, TORCH-инфекция, врожденная токсоплазменная инфекция, врожденная цитомегаловирусная инфекция, врожденные пороки развития

Введение. Младенческая смертность – это смертность детей в возрасте до года. Младенческая смертность – это один из важных маркеров здоровья населения в целом, уровня жизни, а также качества работы системы здравоохранения. Коэффициент младенческой смертности рассчитывается как отношение числа детей, умерших в течение года, на 1-м году жизни к числу родившихся живыми в данном календарном году и выражается обычно в промилле (‰). По статистическим данным в городе Минске показатель младенческой смертности снизился в период 2017–2020 годы с 3 до 2,6 ‰. В Беларуси в структуре младенческой смертности в 2020 году смертность от врожденных пороков развития (ВПР) находилась на 2 месте, от инфекционных заболеваний на – 7 месте.

Инфекции, особенно вирусные, во время беременности являются основной причиной заболеваемости у 10% новорожденных. Клинические проявления неонатальных инфекций варьируют в зависимости от вирусного агента и гестационного возраста. Риск внутриутробного заражения обычно обратно пропорционален сроку беременности, на котором беременная подверглась инфицированию. Возникающие на раннем сроке беременности инфекции могут привести к неразвивающейся беременности, самопроизвольному прерыванию беременности, мертворождению, формированию тяжелых пороков развития.

Инфекции, которые, как известно, вызывают врожденные пороки развития, были описаны аббревиатурой TORCH (токсоплазма, краснуха, цитомегаловирус, герпес и другие инфекции). Категория «другие» быстро расширилась, включив в себя несколько вирусов, которые, вызывают неонатальные заболевания. Эти «другие» вирусы вызывают врожденные инфекции, к ним относятся парвовирус В19, вирус ветряной оспы, вирус Западного Нила, вирус кори, энтеровирусы, аденовирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирус Зика.

Врожденный токсоплазмоз приводит к аборту или неонатальной смерти примерно в 10%. От тяжелой врожденной цитомегаловирусной инфекции погибает до 30% младенцев. Приобретение инфекции матерью в перинатальном периоде, в частности за 5 дней до родов или через 2 дня после них, создает риск тяжелой неонатальной ветряной оспы, которая влечет смертность 30% младенцев. Различные исследования

показали, что 3–14% внутриутробных смертей плода происходят в условиях инфицирования парвовирусом В19, особенно, если оно произошло в сроке 13–18 недель беременности. Плод инфицируется при первичном генитальном герпесе у матери интранатально примерно в 90% случаев. По данным из медицинских источников частота неонатального герпеса колеблется от 1,65 до 20–50 детей на 100 000 новорожденных. Генерализованная форма клинического проявления врожденного герпеса характеризуется высокой летальностью, при отсутствии лечения она достигает 80%. Во всем мире врожденная ВИЧ-инфекция в настоящее время является одной из основных причин младенческой и детской заболеваемости и смертности, на которую, по оценкам, приходится 4 миллиона смертей с начала пандемии ВИЧ. Грипп представляет значительную угрозу для здоровья матери и младенца. Во время пандемии H1N1 в 2009 году на беременных женщин приходилось 5% всех случаев смерти, и вероятность госпитализации была выше, чем население в целом [1, 2].

Цель работы. Провести анализ ретроспективных данных по частоте и структуре врожденной токсоплазменной, герпетической, цитомегаловирусной и парвовирусной инфекций в г. Минске за период 1999–2020 гг. Оценить структуру причин смерти и врожденных пороков развития (ВПР) у детей с врожденной токсоплазменной, герпетической, цитомегаловирусной и парвовирусной инфекций.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели нами были проанализированы результаты заключений патологоанатомического вскрытия городского патологоанатомического бюро г. Минска за период 1999–2020 гг. Показатели рождаемости и младенческой смертности по годам в г. Минске взяты из статистических сборников «Демографический ежегодник Республики Беларусь» национального статистического комитета Республики Беларусь и официальных статистических сборников Министерства здравоохранения республики Беларусь «Здравоохранение в Республике Беларусь».

Результаты исследования и обсуждение. По результатам исследования выявлено 61 случай врожденной внутриутробной инфекции: токсоплазменной – 21 (34,4%), цитомегаловирусной инфекции 37 (60,7%) и по 1 (1,6%) случаю смешанной токсоплазменно-цитомегаловирусной, токсоплазменно-герпетической и цитомегаловирусно-герпетической соответственно.

Согласно анализа полученных данных в 53 (86,9%) случаях беременность закончилась срочными родами, в 4 (6,5%) – преждевременными и в 4 (6,5%) – было проведено прерывание беременности по медико-генетическим показаниям. Частота преждевременных родов не отличалась от популяционных показателей за годы исследования, что косвенным образом говорит о том, что внутриутробное инфицирование не увеличивает частоту преждевременных родов. В 6 (9,8%) случаях произошла антенатальная гибель плода, из них – в 4 (66,6%) случаях в сроке доношенной беременности.

Медиана возраста смерти детей с врожденной TORCH-инфекцией составила 90 [37,5; 210] дней.

Структура заболеваемости врожденными TORCH-инфекциями с летальным исходом представлена на рисунке 1 в абсолютных значениях.

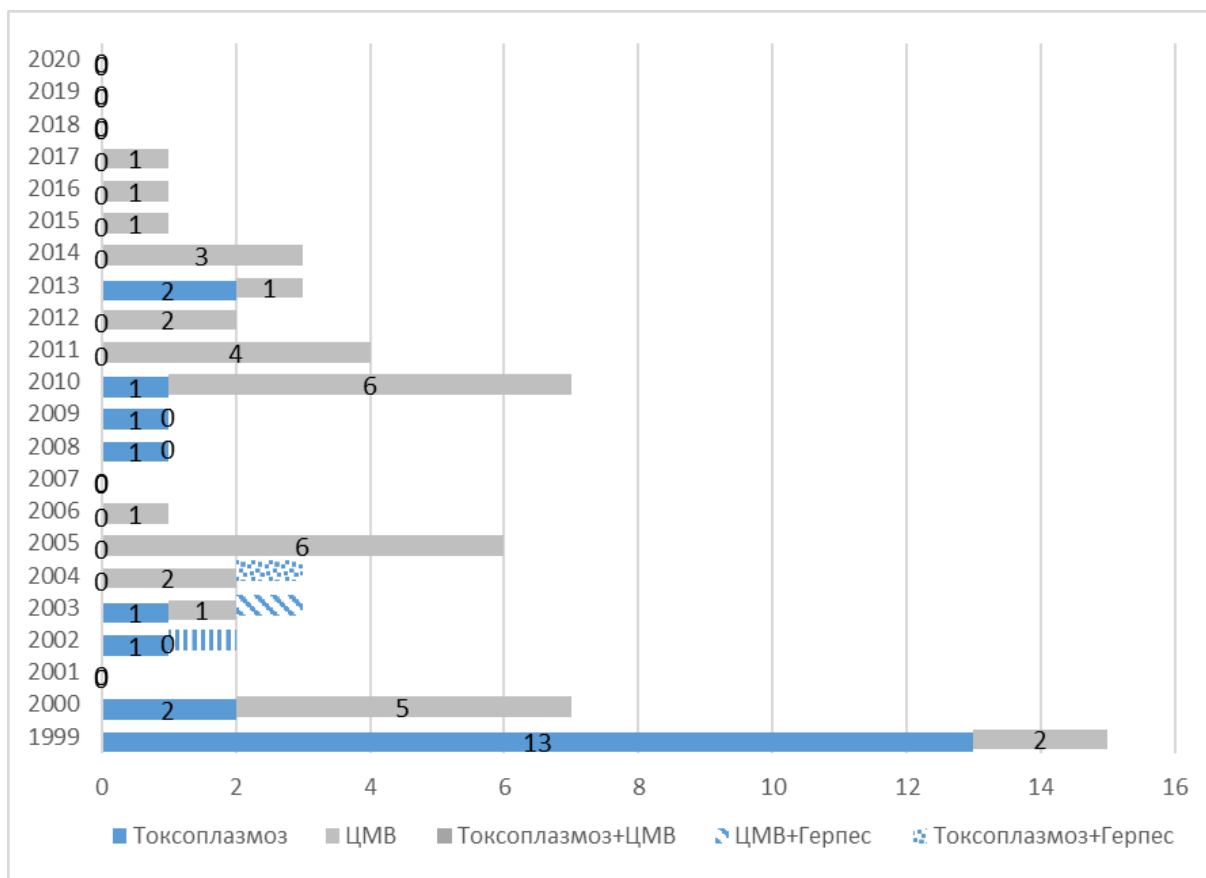


Рисунок 1 – Структура заболеваемости врожденными TORCH-инфекциями

Как видно из рисунка 1, в период с 1999 года по 2020 год наблюдается тенденция к снижению врожденной токсоплазменной инфекции с летальным исходом и превалирование врожденной цитомегаловирусной инфекции. Так в 1999 году зарегистрировано 13 случаев врожденной токсоплазменной инфекции и 2 случая врожденной цитомегаловирусной инфекции приведших к летальному исходу. В 2000 году установлено соответственно 2 случая врожденной токсоплазменной инфекции и 5 случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции. В 2001 году, в период с 2004 по 2008 год, с 2011 по 2012 год и с 2014 по 2020 год не было зарегистрировано ни одного случая врожденной токсоплазменной инфекции приведшей к летальному исходу в младенческом периоде. А вот случаи врожденной цитомегаловирусной инфекции не были зарегистрированы только в 2001, в 2007 и в 2009 годах. В 2005 и 2010 годах регистрировали по 6 случаев врожденной цитомегаловирусной инфекции. С 2015 по 2017 год – по 1 случаю. Эпизод смешанной токсоплазменно-цитомегаловирусной инфекции был зарегистрирован в 2002 году, цитомегаловирусно-герпетической в 2003 году, токсоплазменно-герпетической в 2004 году. Ни одного случая врожденной парвовирусной инфекции с летальным исходом не было выявлено за период наблюдения.

Смертность от врожденной TORCH-инфекции, приведшей к летальному исходу в г. Минске за период с 1999 по 2020 гг. на 1000 родившихся, представлена на рисунке 2.

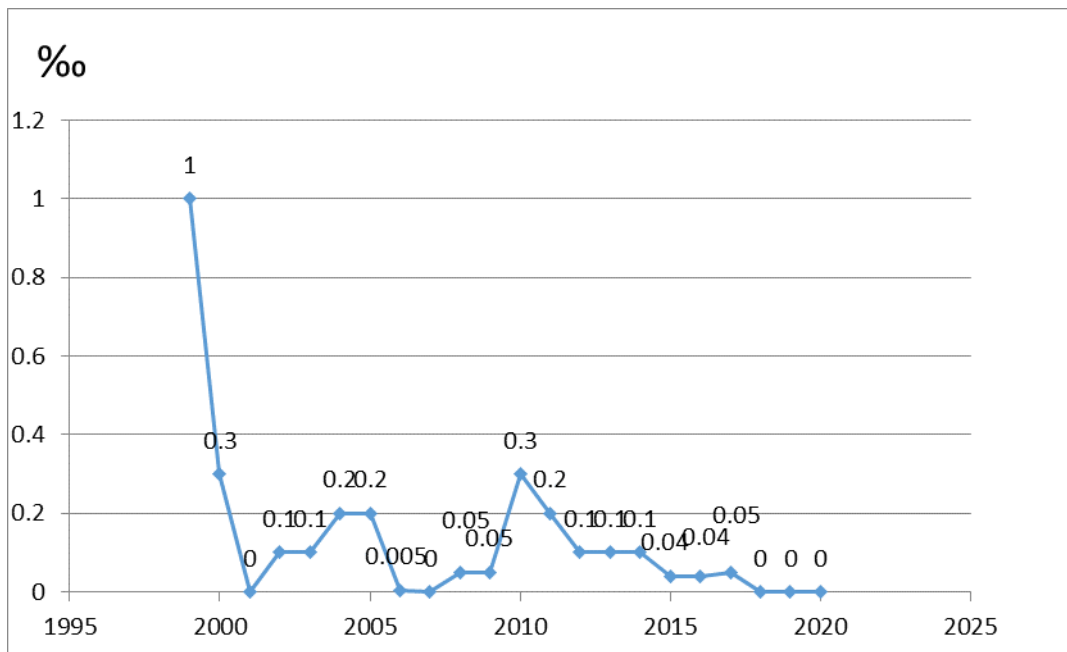


Рисунок 2 – Смертность от врожденной TORCH-инфекции, приведшей к летальному исходу в г. Минске

Из рисунка 2 следует, что смертность от врожденной TORCH-инфекцией снизилась с 1‰ в 1999 году до 0‰ в 2018–2020 годах. И колебалась в пределах от 0,3 до 0,04‰ в период с 2000 по 2017 годы. В среднем составляя 0,09‰. Подобная тенденция может объясняться введением скрининга беременных на выявление врожденного токсоплазмоза и цитомегаловирусной инфекции и проведение как первичной так и вторичное медицинской профилактики рождения детей с тяжелыми некурабельными состояниями связанными с внутриутробным инфицированием, включая прерывания беременности.

Вклад TORCH инфекции в структуру младенческой смертности в г. Минске за период с января 1999 по сентябрь 2020 гг., представлен на рисунке 3, выражен в процентах.

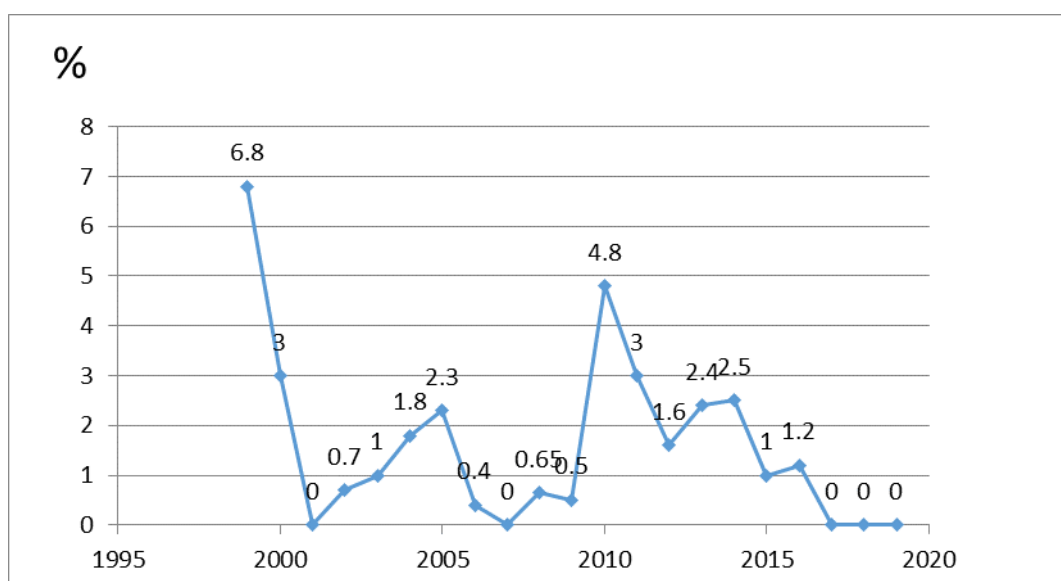


Рисунок 3 – Доля смертности от врожденной TORCH инфекции в структуре младенческой смертности в г. Минске

Согласно рисунку 3 в 1999 году в структуре младенческой смертности в г. Минске на долю врожденной TORCH инфекции приходилось 6,8% от всех причин. Уже в 2000 году показатель снизился до 3%. В дальнейшем наблюдалось колебание в пределах от 0,4 до 4,8%. И в среднем составило 1,3% в период с 2000 по 2020 год. Отметим подъем в 2010 году до 4,8%. В период с 2018 по 2020 год показатель составил 0%. Представленные выше рисунки 2 и 3 по своей форме (тенденции) совпадают. Такое снижение смертности от токсоплазменной инфекции помимо причин обсуждаемых ранее может быть связано со снижением общей инфицированности популяции токсоплазмой. Объясняться это может изменением образа жизни и досуга детей и подростков в последние две декады 21 века, снижением популярности домашних питомцев, активное применение в игровой практике электронных игрушек и гаджетов. Подобная гипотеза нуждается в дополнительном изучении.

Далее мы проанализировали вклад по отдельности токсоплазменной и цитомегаловирусной инфекций в младенческую смертность.

Доля смертности от врожденной токсоплазменной инфекции в структуре младенческой смертности в г. Минске за период с 1999 по 2020 гг. представлена на рисунке 4, выражена в процентах.

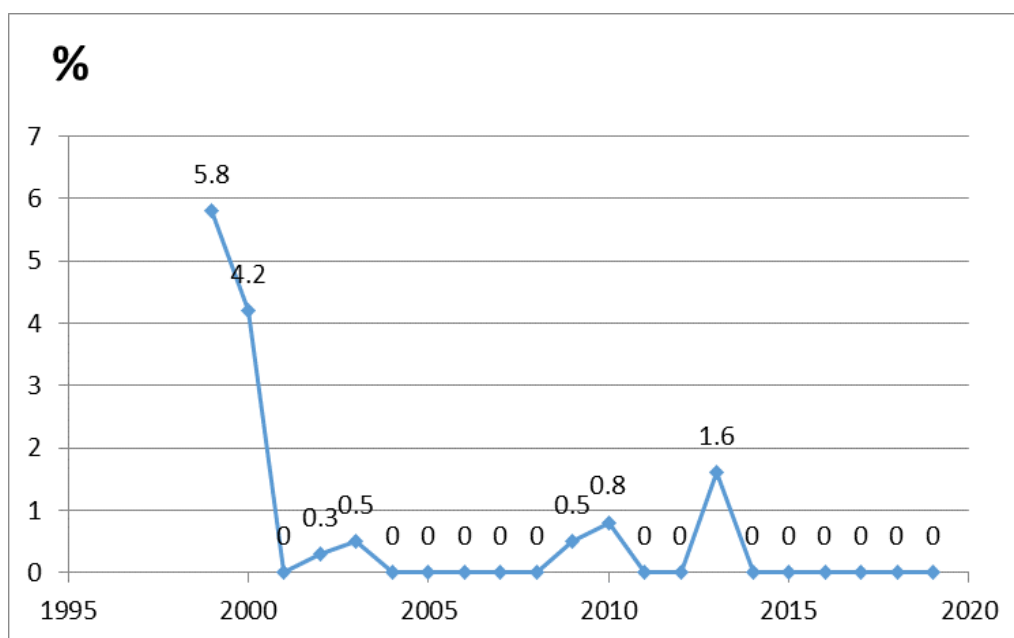


Рисунок 4 – Доля смертности от врожденной токсоплазменной инфекции в структуре младенческой смертности в г. Минске

Из представленных данных на рисунке 4 видно, что наибольшая смертность от врожденного токсоплазмоза была в 1999 году и составила 5,8% от всех причин. В 2000 году этот показатель снизился и составил 4,2%. Далее регистрировались небольшие подъемы чередующиеся с периодами полного отсутствия в структуре младенческой смертности. Так в 2001 и 2003 годах 0,3 и 0,5% соответственно. В 2009 и 2010 годах 0,5 и 0,8%. В 2013 году 1,6%. В 2000 году, в период с 2004 по 2008 годы, с 2011–2012 годы. С 2014 по 2020 годы случаи летального исхода от врожденной токсоплазменной инфекции не регистрировались.

Доля смертности от врожденной цитомегаловирусной инфекции в структуре младенческой смертности в г. Минске за период с 1999 по 2020 гг. представлена на рисунке 5, выражена в процентах.

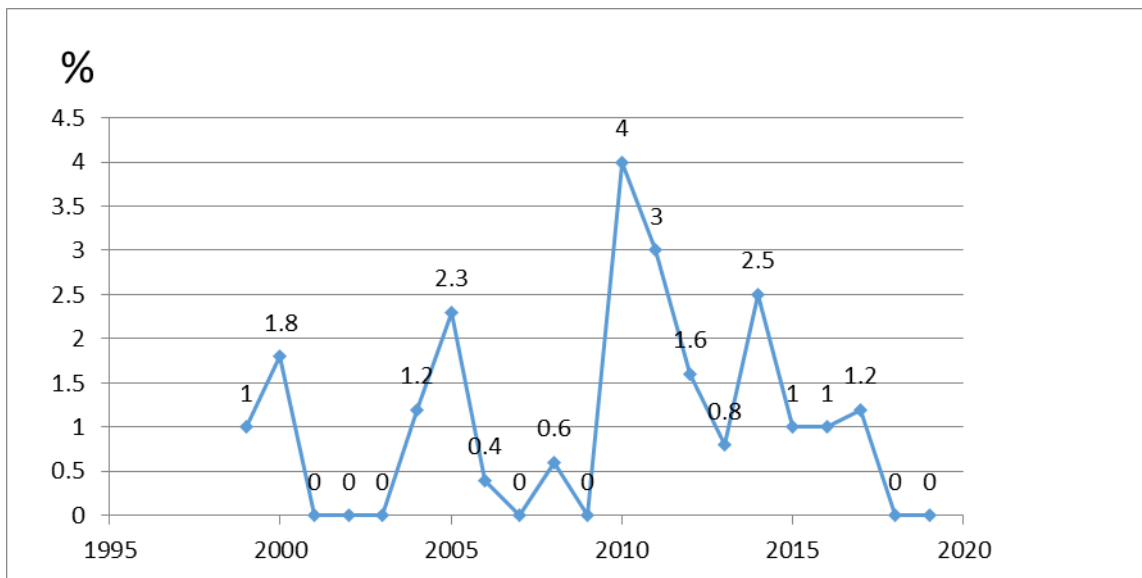


Рисунок 5 – Доля смертности от врожденной цитоплазменной инфекции в структуре младенческой смертности в г. Минске

Если сравнивать графики, представленные на рисунках 4 и 5, то можно сделать вывод, что врожденная цитоплазменная инфекция в младенческой смертности присутствует, если можно так сказать, более регулярно в отличие от врожденной токсоплазменной инфекции. За анализируемый период она не была зарегистрирована только с 2001 по 2003 год, в 2007 и 2009 годах. Наибольший подъем отмечен в 2010 году и составил 4%. В период с 2018 по 2020 годы случаи летального исхода от врожденной цитоплазменной инфекции не регистрировались.

Таким образом, в 2018, 2019 и 2020 годах не было зарегистрировано летальных исходов от анализируемых врожденных инфекций, что подтверждает нашу мысль о влиянии введения обязательного скрининга беременных на TORCH-инфекции в 2012 году и проведение профилактических лечебных мероприятий врожденного токсоплазмоза и парвовирусной инфекции.

Далее мы оценили структуру ВПР у детей с врожденной токсоплазменной, цитомегаловирусной инфекцией.

В 22 (36,0%) случаях были выявлены ВПР. Частота и структура ВПР представлена на рисунке 6.

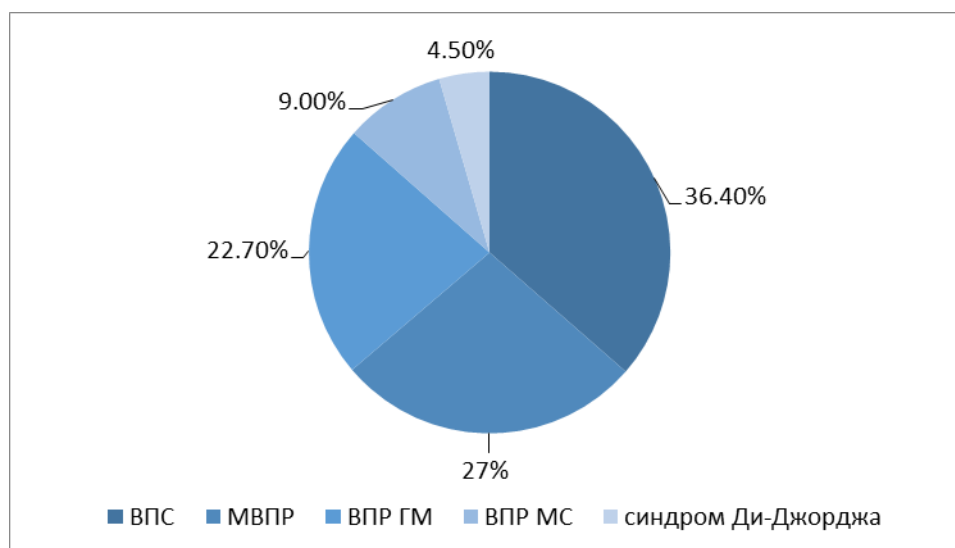


Рисунок 6 – Частота и структура врожденных пороков развития

Из диаграммы видно, что наиболее частыми ВПР являются врожденные пороки сердца (ВПС) – 8 случаев, которые представлены: дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП); дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП); умеренным стенозом устья аорты; сочетанным пороком клапана легочной артерии; предуктальной коарктацией аорты; выраженным комбинированным стенозом легочной артерии; дэкстрапозицией сердца; открытым аортальным протоком (ОАП) и функционирующим овальным окном (ООО).

Вторыми по частоте встречаемости являются множественные врожденные пороки развития (МВПР) – 6 случаев: сочетание ВПС и ВПР центральной нервной системы (ВПР ЦНС) (врожденная гидроцефалия); сочетание ВПС и ВПР лица (лицевой дизморфизм); ВПС и неклассифицируемый врожденный иммунодефицит (синдром Ди-Джорджа), сочетание ВПС и ВПР мочеполовой системы (ВПР МПС) (двусторонний гидронефроз).

ВПР ЦНС (5 случаев) представлен гидроцефалией, синдромом Денди – Уокера и лизэнцефалией. ВПР МПС (2 случая) – двустороннего гидронефроз, простая дисплазия почек.

В таблице 1 представлены данные по структуре ВПР в зависимости от врожденной инфекции.

Таблица 1 – Структура ВПР в зависимости от врожденной инфекции

ВПР	Вид врожденной инфекции
ВПС ВПС ЦНС МВПР	Токсоплазмоз
ВПС ВПР ЦНС МВПР ВПР МПС Синдром Ди-Джорджа	Цитомегаловирус

Из таблицы следует, что по структуре ВПР встречающихся при врожденной токсоплазменной и цитомегаловирусной инфекции различий нет. Ни в одном из случаев врожденной смешанной инфекции ВПР не было выявлено.

Выводы

С 1999 года по 2020 год наблюдается превалирование врожденной цитомегаловирусной инфекции и снижение токсоплазменной. Ни одного случая врожденной парвовирусной инфекции с летальным исходом не было зарегистрировано за период наблюдения.

В каждом третьем случае (36%) регистрируется ВПР. В структуре ВПР преобладают ВПС (36,4%) и МВПР (27%)

В 2018, 2019 и 2020 годах не было зарегистрировано летальных исходов от врожденной токсоплазменной и цитомегаловирусной инфекций, что может быть итогом введения обязательного скрининга беременных на TORCH-инфекцией в 2012 году и активное проведение профилактических и лечебных мероприятий врожденного токсоплазмоза и цитомегаловирусной инфекции.

Літэратура

1. Auriti, C., et al., Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. / C. Auriti, [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2021. – Vol. 1867, № 10. – P. 166198.

2. Mate, A., et al., Impact of maternal nutrition in viral infections during pregnancy. / A. Mate [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* – 2021. – Vol. 1867, № 11. – P. 166231.

CONGENITAL TOXOPLASMA AND CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AS A CAUSE OF INFANT MORTALITY

Yurkevich T.Y.¹, Pribushenya O.V.¹, Klets kij S.K.², Ragimova N.I.¹

*National medical center «Mother and child»,
Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

Infant mortality from severe complications of congenital infection is often a consequence of a woman's primary infection with one of the TORCH infections during pregnancy. The article presents an analysis of retrospective data on the frequency and structure of congenital toxoplasma, cytomegalovirus infections in Minsk. The study was based on the results of the conclusions of the pathoanatomical autopsy of the Minsk City Pathoanatomical Bureau for the period 1999–2020.

Keywords: pregnancy, TORCH infection, congenital toxoplasma infection, congenital cytomegalovirus infection, congenital malformations

Поступила 15.10.2021

УДК 616.831

NEUROLOGIC FEATURES AT THE PREMATURE CHILDREN WITH CEREBRAL ISCHEMIA

Aleksandrovich A.S.

*EE «Grodno State Medical University»,
Grodno, Belarus*

Summary. Determination of clinical and neurologic features of cerebral ischemia of various degrees of severity at premature newborns is carried out. In the course of the research, 110 premature newborn children who had cerebral ischemia were examined. As a result of a research it is established that signs of morphofunctional immaturity of the examined children, morphological changes on a neurosonography and neurologic symptomatology do not give full information on a brain damage rate at premature newborns. Encephalography characteristics at premature newborns cardinaly differ in comparison with the full-term children. Background encephalography patterns characteristic of bioelectric activity of a brain of premature children are pathological for the full-term newborns. At assessment of degree of cerebral ischemia, it is necessary to consider degree of morphofunctional immaturity of the examined newborn.

Keywords: newborn, prematurity, cerebral ischemia.

Introduction. Now there is no uniform world classification hypoxemic – ischemic damage of a brain. In foreign countries, the phasic principle in characteristic of a clinical picture hypoxemic – ischemic damage of a brain is generally used, in Republic of Belarus and the neighboring countries use syndromologic approach more often. The diagnostic reliability of these classifications causes difficulties, which are developed for the full-term newborn children and are not adapted for premature newborns. There is a constant discussion of the concepts of cerebral ischemia, hypoxic-ischemic encephalopathy and neonatal encephalopathy by leading neonatologists. Hypoxic-ischemic encephalopathy – acute or subacute process which etiology is caused by deficiency of oxygen and a blood-groove during the period after 34 weeks of a gestation and the loudspeaker of a demonstration is described by classification categories H.B.Sarnat and M.S.Sarnat (1976) [1; 2].

Hypoxic-ischemic encephalopathy in Republic of Belarus and the neighboring countries was transformed to cerebral ischemia. Considering long-term efficiency of use of classification Sarnat, researchers try to enter quantitative division of signs of a scale according to degree of manifestation; on time, passed from the moment of the birth which, in turn, for the first time began to divide characteristics for the full-term and premature newborns. Clinical inspection remains the most effective way of assessment of the neonatal neurologic status [3, 4]. Evaluating on a scale Sarnat is complicated by a number of the problems connected with a birth trauma, malformations at the full-term children, in turn, these problems amplify even more at premature children who show not only associated diseases of the neonatal period, but also morphofunctional immaturity of bodies and systems [5]. The scale Sarnat is used not only for diagnostics of the neurologic status of the child, a brain damage rate at cerebral ischemia, but also for forecasting of further psychomotor development of children [6, 7]. Classification Sarnat in modification of Stoll B., Liegman R. is the most often

used neurologic inspection for determination of severity of encephalopathy and indications for therapy of a hypothermia.

Work purpose. Determination of clinical and neurologic features of cerebral ischemia of various degrees of severity at premature newborns.

Materials and methods. The research was carried out based on healthcare institution «Grodno regional clinical perinatal center».

In the course of the research, 110 premature newborn children who had cerebral ischemia were examined. On gender accessory: girls – 48 (43.6%), boys – 62 (56.3%); on weight: 1500– 2500 – 39 (35.5%), 1000–1499 – 25 (22.7%), more than 2500 – 46 (41.8%). Children on the term of a gestation were distributed as follows: 34 weeks – 38 (34.5%), 35 weeks – 32 (29.2%), 36 weeks – 40 (36.3%).

Special researches were conducted according to appointment of the treating doctor-neonatologist and after the obligatory written informed consent of mother of the child.

According to a goal, the following methods of a research were used:

1. All-clinical inspection;
2. Tool methods;
3. Functional methods;
4. Statistical methods.

The neurologic status of premature newborns was determined by the modified scale Sarnat. The examined children after the delivery were estimated on a scale Apgar. Assessment on a scale Apgar was carried out in the first and fifth minutes after the birth. If necessary, also the third inspection in the tenth minute was carried out. The children who received assessment Apgar and symptoms of asphyxia on acid-base equilibrium is lower than 7 points on a scale, were surveyed on a scale Sarnat for assessment of degree of cerebral ischemia.

Results and their discussion. After assessment on a scale Sarnat premature children were distributed as follows on severity of cerebral ischemia: 1 degree – 38 (34.5%), the 2nd degree – 51 (46.4%), the 3rd degree – 21 (19.1%). Then the analysis of a clinical picture of the examined children when drawing the diagnosis is carried out cerebral ischemia in the main group according to their gestational age.

In premature infants at 34 weeks of gestation, the following clinical features were noted: moderate anemia – 28 (25.5%), normogram in the general blood test – 10 (9.1%); on ultrasound examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space – the size of the liver is not enlarged, moderately compacted, homogeneous – 38 (34.5%), the kidneys are located typically, the capsule and parenchyma are unremarkable, the pyelocaliceal system is not expanded – 38 (36.3%), ultrasound examination of the heart – an open oval window – 13 (11.8%), an additional chord of the left ventricle – 15 (13, 6%), the norm is 10 (9.1%), on electrocardiography: sinus rhythm, the electrical axis of the heart is displaced to the right, disturbances in the phase of ventricular repolarization – 38 (34.5%); neurosonography – signs of morphological and functional immaturity of the brain – 38 (34.5%); electroencephalography – interhemispheric asymmetry – 13 (11.8%), constant background activity with a predominant frequency of 1–2Hz and an amplitude of 25–100 μ V, with a predominance in the temporal-occipital – 38 (34.5%).

In premature infants at 35 weeks of gestation, the following clinical features were noted: mild anemia – 12 (10.9%), standard blood count – 20 (18.1%); on ultrasound examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space: the liver parenchyma is compacted, the vascular pattern is depleted at the periphery, in the abdominal cavity, dilated intestinal loops filled with chyme are visualized – 32 (29.1%), the kidneys are located typically, the capsule and parenchyma are unremarkable, the calyx-pelvic system is not dilated – 32 (29.1%); ultrasound examination of the heart: open oval window – 12 (10.9%), additional chord of the left ventricle – 10 (9.1%), norm -10 (9.1%); on electrocardiography: sinus rhythm, the electrical axis of the heart is displaced to the right, signs of the predominance of biopotentials of the right ventricular myocardium – 20 (18.1%), bradycardia

– 12 (10.9%); neurosonography – ventriculodilation – 12 (10.9%), morphofunctional immaturity of the brain – 20 (18.1%); electroencephalography – activity with a predominant frequency of 2–3 Hz and an amplitude of 30–60 μ V with a predominance in the occipital zones, periodically – brushes in the temporal leads – 32 (29.2%).

In premature infants at 36 weeks of gestation, the following clinical features were noted: moderate anemia – 15 (13.6%), polycythemia – 12 (10.9%), normogram – 13 (11.8%), ultrasound examination of the abdominal organs and retroperitoneal space: not enlarged, the parenchyma is dense, the vascular pattern is depleted at the periphery, gallbladder, spleen without features – 40 (36.3%), kidneys: blood supply is sharply depleted, the calyx-pelvic system is expanded, hyperechoic areas are visualized – 20 (18.1%); norm – 20 (18.1%); ultrasound examination of the heart: open foramen ovale – 13 (11.8%), additional chord of the left ventricle – 12 (10.9%), norm – 15 (13.6%); on electrocardiography: sinus arrhythmia, signs of abnormalities in the phase of ventricular repolarization, the predominance of biopotentials of the myocardium of the right atrium and right ventricle – 25 (22.7%), tachycardia – 15 (13.6%); neurosonography – a decrease in echo conduction in the perifocal zones of the right and left hemispheres – 15 (13.6%), signs of morphofunctional immaturity – 12 (10.9%); electroencephalography – background activity with a predominant frequency of 3 Hz and an amplitude of 50 μ V with a predominance in the occipital zones, the presence of frontal sharp waves – 40 (36.3%).

In the general analysis of blood in late premature infants with cerebral ischemia, moderate anemia was mainly observed 43 (39.1%). Ultrasound examination of the abdominal and retroperitoneal organs showed ischemic changes in the liver and kidneys in 72 (65.4%) patients. On ultrasound examination of the heart, an open oval window is noted – 38 (34.5%) children. On electrocardiography: cardiac arrhythmias in the form of tachycardia, bradycardia and arrhythmias were observed in 27 (24.5%).

When assessing the neurological status of a child, two main signs come out on top: a change in the level of consciousness of a newborn in the form of pronounced anxiety (14.5%) and pupillary reactions (10%), which demonstrate the state of the brain in a late premature newborn ($p = 0.001$). Among the neurological symptoms of grade 2 cerebral ischemia in late premature infants, changes in muscle tone in the form of hypotension (15%) and disturbances in the level of consciousness in the form of letargia (12%) prevail ($p = 0.01$). The main neurological signs in cerebral ischemia of grade 3 were evenly distributed in 2%, a slight predominance in symptoms is noted in a decrease in periosteal reflexes of 3.1% ($p = 0.001$). To determine the ratio of the Apgar score and the severity of cerebral ischemia, the average Apgar scores were analyzed. 46.4% of premature newborns with grade 2 cerebral ischemia in the study group had an Apgar score within 8 points, which corresponded to 36.3% and was noted in the group of children of 36 weeks of gestation ($p = 0.001$). Children in the control group had no signs of cerebral ischemia, and the average Apgar score was 9 points in 34.4% ($p = 0.01$). It is known that the Apgar scale makes it possible to assess the condition of a child at birth and is important in the choice of further medical tactics. The study noted that the severity of cerebral ischemia correlates with the Apgar score. A low Apgar score is directly proportional to a pronounced degree of cerebral ischemia – $r = 0.7$, $p = 0.01$ in premature infants.

Premature babies have differences in the development of basic reflexes, muscle tone and posture, which are controlled by the degree of maturity of the neuro-reflex arcs and centers of the brain. Incomplete reflex, ambiguous posture of a premature newborn can demonstrate an incorrect interpretation of the degree on the Sarnath scale. Flexion posture in the lower limbs is present at 32 weeks gestation, but fully develops in the upper limbs only at gestational age ≥ 36 weeks. In turn, the Moro reflex matures only by 37 weeks of gestation, so premature newborns show it incomplete. Pupillary reactions to light are fully formed by 32–35 weeks of gestational age. The clinical characteristics we obtained in the study indicate signs of morphofunctional immaturity of the examined children; morphological changes on the neurosonogram, neurological symptoms according to Sarnat do not provide complete

information on the degree of brain damage in premature infants. A similar situation arises when assessing encephalographic characteristics, which are fundamentally different in premature infants in comparison with full-term infants. Background electroencephalographic patterns characteristic of the bioelectrical activity of the brain of premature infants are pathological for full-term infants. In the study, premature infants have differences in the development of basic reflexes, muscle tone and posture, which are controlled by the degree of maturity of the neuroreflex arches and centers of the brain. Incomplete reflex, ambiguous posture of a premature newborn can demonstrate an incorrect interpretation of the degree on the Sarnath scale. Flexion posture in the lower limbs is present at 32 weeks gestation, but fully develops in the upper limbs only at gestational age ≥ 36 weeks. In turn, the Moro reflex matures only by 37 weeks of gestation, so premature newborns show it incomplete. Pupillary reactions to light are fully formed by 32–35 weeks of gestational age.

Conclusion. The results of the study lead to the following conclusions:

1. Signs of morphological and functional immaturity of the examined children, morphological changes on neurosonograms and neurological symptoms do not provide complete information about the degree of brain damage in premature infants.

2. Encephalographic characteristics in premature infants are dramatically different in comparison with full-term infants. Background electrocardiographic patterns characteristic of the bioelectrical activity of the brain of premature infants are pathological for full-term infants. In the study, preterm infants demonstrated bioelectrical activity in the brain characteristic of their gestational age, and no electroencephalographic patterns were obtained, indicating the stage of cerebral ischemia.

3. When assessing the degree of cerebral ischemia, one should take into account the degree of morphological and functional immaturity of the examined newborn.

4. The data obtained on the clinical and neurological status of premature infants can be used for further diagnostics and when choosing treatment tactics.

References

1. Заваденко, А. Н. Неонатальные судороги: особенности клинической диагностики / А. Н. Заваденко [и др.] // Детская больница. – 2013. – № 4. – С. 41–48.
2. Дворяковский, И. В. Ультразвуковая диагностика в неонатологии и педиатрии: Дифференц-диагност. критерии / И. В. Дворяковский. – М.: Аир-Арт, 2000. – 216 с.
3. Понятишин, А. Е. Электроэнцефалография в неонатальной неврологии / А. Е. Понятишин, А. Б. Пальчик. – СПб: СОТИС–Мед, 2010. – 172 с.
4. Улезко, Е. А. Ультразвуковая диагностика болезней новорожденных / Е. А. Улезко, Б. Б. Богданович, О. Е. Глицевич. – М.: ООО «Изд-во АСТ», 2001. – 80 с.
5. Barkovich, A. J. Neuroimaging in perinatal hypoxic-ischemic injury. / A. J. Barkovich, D. Hallam // Ment Retard Dev Disabil Res Rev. – 1997. – Vol. 3. – № 1. – P. 28–41.
6. Lai, Y. H. Prognostic factors of developmental outcome in neonatal seizures in term infants. / Y. H. Lai, C. S. Ho, N. C. Chiu // Pediatr Neonatol. – 2013. Vol. 54. – № 3. – P. 166–172.
7. Lawrence, R.K. Anatomic changes and imaging in assessing brain injury in the term infant. / R. K. Lawrence, T. E. Inder // Clin Perinatol. – 2008. Vol. 35. № 4. P. 679–693.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ЦЕРЕБРАЛЬНУЮ ИШЕМИЮ

Александрович А. С.

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

Проведено определение клинических и неврологических особенностей церебральной ишемии разной степени тяжести у недоношенных новорожденных. В процессе исследования было обследовано 110 недоношенных новорожденных детей, перенесших церебральную ишемию. В результате исследования установлено, что

признаки морфофункциональной незрелости обследованных детей, морфологические изменения на нейросонограмме и неврологическая симптоматика не дают полную информацию о степени повреждения головного мозга у недоношенных новорожденных. Энцефалографические характеристики у недоношенных новорожденных кардинально отличаются в сравнении с доношенными детьми. Фоновые энцефалографические паттерны характерные для биоэлектрической активности головного мозга недоношенных детей являются патологическими для доношенных новорожденных. При оценке степени церебральной ишемии следует учитывать степень морфофункциональной незрелости обследуемого новорожденного.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенность, церебральная ишемия.

Поступила 15.09.2021

УДК 616.831-005.1-053.2-036.8

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ИНСУЛЬТЫ У ДЕТЕЙ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ

Богданович И.П.¹, Жевнеронок И.В.², Медведева Е.С.¹

¹ РНПЦ «Мать и дитя»,

² Белорусская академия последипломного образования,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Последствия перенесенного геморрагического инсульта существенно различаются в зависимости от локализации процесса и объема поражения мозговой ткани. Поздняя обращаемость за помощью и отсутствие настороженности в отношении данной патологии приводит к поздней диагностике и усугубляет течение заболевания. Неспецифичность и разнообразие факторов риска также затрудняют постановку диагноза. Нарушения в неврологическом статусе в острый период заболевания не позволяют прогнозировать степень выраженности последствий геморрагического инсульта. Геморрагические инсульты это urgentные состояния, которые обуславливают необходимость в своевременном оказании квалифицированной медицинской помощи и длительной реабилитации, целью которой является уменьшение инвалидизирующих последствия и улучшение качества жизни пациентов.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, дети, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние.

Введение. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и в частности инсульты встречаются в любом возрасте, однако их частота значительно различается в педиатрической популяции и взрослой. Инсульты представляют собой медицинскую и социальную проблему, поскольку наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства.

В последние десятилетия отмечается прогресс в решении некоторых проблем цереброваскулярной патологии, прежде всего это связано с успехами в раскрытии механизмов регуляции и динамики мозгового кровообращения благодаря внедрению новых методов исследования (доплерографические методы, радионуклидное исследование мозгового кровотока, методы ядерно-магнитного резонансного изучения сосудов и компьютеризированного томографического исследования мозга (КТ)). Результаты этих исследований показали большую роль поражения сосудов головы, установили значение коллатерального кровообращения при окклюзии церебральных

сосудов, с их помощью выявлены своеобразные «синдромы обкрадывания», что в итоге позволило сформулировать положение о мозговой сосудистой недостаточности и предложить новые методы патогенетически обоснованного лечения.

Распространенность ОНМК у детей значительно реже, чем у взрослых, что приводит к низкой настороженности в отношении данной патологии. Однако, несмотря на более низкие показатели актуальность проблемы сохраняется из-за высокой смертности или последующей инвалидности. На 2017 год по данным Московского регистра частота ишемического инсульта преобладает (70,3%), по сравнению с геморрагическим (29,7%). Важно помнить, что помимо нейрохирургических причин и травм, приводящих к геморрагическим инсультам у детей, существуют и педиатрические заболевания, при этом особую группу составляют недоношенные дети с перинатальными поражениями нервной системы. Перинатальные поражения головного мозга у детей представляют собой многообразную группу нарушений нервной системы, включающую травматические повреждения, гипоксически-ишемические повреждения, инфекционные поражения мозга и/или его оболочек, врожденные аномалии развития мозга, дисметаболические поражения ЦНС. У недоношенных детей характер повреждения головного мозга обусловлен морфо-функциональной незрелостью, особенностями цереброваскулярной ауторегуляции и склонностью к ее быстрому нарушению, снижением активности антиоксидантных систем и метаболических процессов, значительным энергетическим дефицитом и низким уровнем пластических процессов [1]. Инсульт – это острое нарушение мозгового кровообращения, симптомы которого сохраняются более одних суток и проявляются стойким поражением центральной нервной системы. Все чаще инсульт признается важной причиной детской заболеваемости и смертности. По данным литературы он входит в первые 10 причин смерти детей [2]. Геморрагические инсульты значительно чаще встречаются у населения старших возрастных групп, тем не менее, хотя он и относится к редким состояниям в детском возрасте, является чрезвычайно важной и актуальной проблемой в связи с высоким уровнем инвалидности и смертности, которые влечет за собой. В настоящее время крупных реестров или когортных исследований геморрагического инсульта у детей не существует. Имеющиеся сведения об этом заболевании у детей основываются лишь на небольшом числе описанных случаев [4].

Цель работы. Привлечь внимание педиатров к проблеме геморрагического инсульта, не исключая вероятность его возникновения в раннем детском возрасте.

Материалы и методы. Проанализировали доступные данные медицинской литературы о геморрагическом инсульте в раннем детском возрасте. Мы отобрали группу из трех показательных случаев с различной локализацией и объема поражения геморрагического кровоизлияния у детей, которые проходили курс лечения в РНПЦ «Мать и дитя» в 2020 году. Все случаи геморрагического инсульта были подтверждены МРТ-исследованиями.

Результаты и их обсуждение. Согласно статистическим данным, частота инсультов в детском возрасте значительно варьирует и колеблется от 2,5 до 13 случаев на 100 000 в год [5], из которых до 38% – дети в возрасте до трех лет жизни [2]. Анализ данных, проведенных в 24 детских больницах США с 2003 по 2009 года показал, что когда первичным диагнозом при выписке был инсульт, а коды травм были исключены, 42% детей имели диагноз первичного геморрагического инсульта [4]. Исследования, проведенные в северной Калифорнии и США, показали, что геморрагический инсульт среди детского населения составил 39–54% от всех инсультов в детском возрасте, тогда как среди взрослого населения внутримозговое кровоизлияние составило от 6,5% до 13% всех инсультов [4]. Таким образом, геморрагический инсульт в детском возрасте является более серьезной причиной заболеваемости и смертности, чем у взрослых.

С наибольшей частотой инсульты встречаются в неонатальный период (первые 28 дней жизни), частота встречаемости которых сравнима с частотой инсультов в возрастной группе 50–55 лет [1]. Мальчики страдают от инсульта чаще, чем девочки. Распространенность геморрагического инсульта среди детей приблизительно в 2 раза выше в развивающихся странах [5].

По механизму развития выделяют два вида инсульта: ишемический и геморрагический. Важно отметить, что более высокий уровень смертности детей отмечается после геморрагического инсульта по сравнению с ишемическим [6]. До 25% детей подвергаются повторному инульту [6]. Более высокая вероятность рецидива геморрагического инсульта в первые 6 месяцев после начального кровоизлияния с объемом до 10% [4].

В своей практической работе мы наиболее часто сталкиваемся с последствиями геморрагического инсульта, поэтому решили остановиться именно на этой проблеме.

Геморрагический инсульт, т.е. кровоизлияния в головной мозг, приводит к сдавлению образовавшейся гематомой соседних тканей головного мозга, в том числе с расположенными сосудами головного мозга, что в свою очередь приводит к прекращению кровоснабжения близлежащих участков мозга.

Структура головного мозга ребенка имеет ряд физиологических отличий от мозга взрослых людей. У детей в возрасте до пяти лет отмечается более высокая метаболическая активность. Мозг ребенка в возрасте до пяти лет использует на 200% больше глюкозы, чем мозг взрослого человека. Повышенная потребность в мозговом кровотоке способствует большей восприимчивости к очаговым неврологическим нарушениям, возникающим во время гипогликемии [7]. В связи с этим и факторы риска, способствующие возникновению инсульта в детском возрасте существенно отличаются от факторов риска и причин возникновения инсульта у взрослого населения.

Как известно, существуют факторы риска геморрагических инсультов: внутричерепные сосудистые аномалии (аневризмы, артерио-венозные мальформации, кавернозные мальформации), составляя до 48% случаев, опухоли, заболевания сосудов головного мозга (болезнь Мойя-мойя) [6], гематологические заболевания (гемофилия, геморрагическая болезнь новорожденных, поздняя геморрагическая болезнь, серповидно-клеточная анемия, тромбоцитопенические и тромбоцитопатические заболевания), ДВС-синдром, инфекционные болезни (вирусный энцефалит), сепсис, болезни соединительной ткани, в том числе наследственные (Oster-Weber-Ren du Syndrome), дефицит витамина К, ВПС, осложнения полихимиотерапии и терапии антикоагулянтами и в 19% случаев причина внутричерепного кровоизлияния не установлена [4].

В соответствии с анатомическим расположением все внутричерепные кровоизлияния подразделяются на эпидуральные, субдуральные, субарахноидальные и внутримозговые. Излившаяся субдурально или эпидурально кровь образует и заполняет полости, которые в норме практически отсутствуют. Субарахноидальное кровоизлияние диффузно заполняет субарахноидальное (ликворное) пространство. Наиболее тяжелые последствия возникают при кровоизлиянии в паренхиму мозга, в результате которого происходит геморрагическое пропитывание мозговой ткани и образование полостей – гематом.

Симптомы геморрагического инсульта у детей ничем не отличаются от проявлений у взрослых. Сложность кроется в том, что ребенок не может передать словами свои ощущения, а родители и педиатр часто начинают искать причину в переутомлении, нейроинфекции и т.д. Клиническая картина при внутричерепных кровоизлияниях может быть от ясного сознания и минимальной симптоматики до грубого неврологического дефицита и глубокой комы. Выделяют несколько периодов

развития геморрагического инсульта у детей, однако они могут не иметь определенной последовательности, как и отдельные симптомы могут выпадать:

- острое (реже подострое) начало среди «полного здоровья»,
- нарушение поведения в виде возбуждения, либо вялости, беспокойства,
- внезапное нарушение чувствительности ноги или руки, лица,
- нарушения в произношении слов, понимания речи,
- потеря равновесия, головокружение,
- внезапное ухудшение зрения, чаще одного глаза, либо полностью пропадает зрение, либо появление двоения, о котором ребенок может дать знать прищуриванием, или закрывая один глаз ладошкой,
- потеря контроля над мочеиспусканием и дефекацией,
- ухудшение умственных способностей, снижение памяти,
- мозговой крик,
- угнетение сознания,
- очаговая симптоматика, проявления которой зависят от поражения определенных функциональных областей головного мозга,
- судороги, разновидность которых может варьировать в зависимости от уровня поражения головного мозга,
- рвота,
- геморрагический шок.

Несмотря на схожесть клинической картины, внутричерепные кровоизлияния имеют различия.

Субарахноидальные кровоизлияния характеризуются симптомами раздражения мозговых оболочек, т.е. явлением менингизма: напряженность мышц затылка, положительный симптом Кернига – невозможность разогнуть ногу, согнутую под прямым углом, симптом Брудзинского – при попытке поднять голову ноги непроизвольно сгибаются в коленных суставах. Для этого вида кровоизлияния характерны офтальмологические нарушения: парез глазодвигательного нерва, либо нарушение остроты зрения за счет компрессии зрительного нерва или хиазмы при кровоизлиянии из внутренней сонной артерии, передней мозговой, или соединительной артерии. Очаговая симптоматика при локальных кровоизлияниях может проявляться в виде дисфагии, слабости в конечностях и др.

Внутричерепное кровоизлияние чаще всего сопровождается тошнотой, рвотой, сильнейшей головной болью, повышением артериального давления, угнетением сознания с прогрессирующей симптоматикой вплоть до комы. Более выражена очаговая симптоматика, которая проявляется в виде гемипареза, потери чувствительности, гомонимной гемианопсии.

Нарушения функции глазодвигательного нерва при внутричерепном кровоизлиянии свидетельствует о вклинении мозга в большое затылочное отверстие.

По объему излившейся крови внутричерепные кровоизлияния делят на малые – до 10 см кубических, средние – 11–30 см кубических и большие – более 30 см кубических крови. Предельный объем гематомы, при котором возможно выживание «летальный объем» составляет 1/10 объема головного мозга.

Неотложная нейровизуализация помогает в быстрой диагностике заболевания.

Нарушения в неврологическом статусе в острый период заболевания не позволяют прогнозировать степень выраженности последствий геморрагического инсульта. Хотя отношение объема кровоизлияния к объему головного мозга положительно коррелирует с увеличением инвалидизирующих последствий и ухудшением качества жизни [4].

После перенесенного геморрагического инсульта дети нуждаются в многопрофильном обследовании, с целью предупреждения повторного кровоизлияния, с курсами повторной стационарной реабилитацией, адаптированной к данному

ребенку, и последующей амбулаторной терапии. Такой подход позволит не только оказать первичную помощь пациенту, но и продолжить корректировать восстановление утраченных функций организма.

Клинические наблюдения, проведенные в РНПЦ «Мать и дитя» подтверждают данные мировой литературы о взаимосвязи локализации и объема поражения мозговой ткани с последствиями перенесенного геморрагического кровоизлияния.

Ребенок С., поступил в отделение в возрасте 1 год и 7 месяцев с жалобами на миоклонические припадки, регресс психомоторного развития, ограничения движений правой руки, значительное снижение зрения правого глаза. Из анамнеза известно, что ребенок в возрасте 1 года и 1 месяца перенес нетравматическое субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние, подтвержденное МРТ-исследованием головного мозга, с поражением лобных, теменных, затылочных подкорковых отделов и левой гемисферы мозжечка, вследствие чего сформировался спастический тетрапарез с преимущественным поражением правой руки. Фоновым заболеванием у данного ребенка был синдром Ди-Джорджи (аплазия тимуса, гипопаратиреоз, гипокальциемия, ВПС: тетрада Фалло, хроническая артериальная гипоксемия).

Ребенок Т., поступил в отделение в возрасте 3 месяца с жалобами на то, что не фиксирует взгляд, не прослеживает движущиеся предметы, высокий мышечный тонус. Из анамнеза известно, что в дебюте заболевания в возрасте 1,5 месяцев отмечалось острое ухудшение состояния: вялость, сонливость, отказ от еды. МРТ-исследование выявило острую субдуральную гематому с компрессией и дислокацией срединных структур головного мозга. Было проведено оперативное лечение: удаление субдуральной гематомы, декомпрессия. При поступлении ребенка в отделение отмечалось грубое нарушение психомоторного развития, взгляд не фиксирует, не прослеживает движущиеся предметы, отсутствуют ответные реакции на общение, на окружающее. Формируется спастический тетрапарез. Сухожильно-периостальные рефлексy высокие. Опора на передние отделы стоп с тенденцией к перекресту.

Ребенок Т., поступил в отделение в возрасте 1 год и 3 месяца с жалобами на приступы тонико-клонических судорог. По результатам наблюдений нервно-психическое состояние ребенка соответствовало возрасту. МРТ-исследование выявило участок отложения гемосидерина в верхних отделах червя мозжечка справа, что позволило выставить диагноз: Кровоизлияние в червь мозжечка.

Заключение. Инсульт в детском возрасте встречается достаточно редко и зачастую диагностируется со значительным опозданием из-за значительного разнообразия его проявлений. Он создает неотложную ситуацию, которая требует высокой настороженности медработников, прежде всего участковых педиатров, которые первыми могут столкнуться с этой проблемой. Значимость этого состояния объясняется высоким уровнем смертности (до 10%), значительными инвалидизирующими последствиями, которые значительно ухудшают качество жизни и требуют существенных физических, моральных и материальных затрат на восстановительное лечение [3]. В этой ситуации то время, с которым отсрочено начало лечения, обратно пропорционально результатам лечения инсульта: чем быстрее будет оказана адекватная медицинская помощь, тем лучше будет исход заболевания.

Выводы. Геморрагический инсульт – важная причина детской инвалидности и смертности. Факторы, вызывающие инсульт у детей, не всегда выявляются, а признаки геморрагического инсульта не всегда сразу становятся понятными как для родителей, так и для медработников. Тяжесть последствий перенесенного геморрагического инсульта определяется его локализацией и объемом излившейся крови, своевременной диагностикой и назначенной терапией. Знания о факторах риска, особенностях проявления геморрагического инсульта может помочь в разработке профилактических мероприятий.

Литература

1. Жевнеронок, И. В., Шалькевич, Л. В., Лунь, А. В. Внутривентрикулярные кровоизлияния у недоношенных новорожденных / И. В. Жевнеронок, Л. В. Шалькевич, А. В. Лунь // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9. – № 6. – С. 729–737.
2. Асилбеков, У. Е. Геморрагический инсульт у детей до 1 года: клиника, диагностика и лечение. / У. Е. Асилбеков. // Цереброваскулярная патология и инсульт: материалы научно-практической конференции с международным участием / Городская детская больница №2. – Астана. – С. 69–70.
3. Lynch, J. K., Hirtz, D. G., DeVeber G., Nelson, K. B. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. / J. K. Lynch, D. G. Hirtz, G. DeVeber, K. B. Nelson // Pediatrics. – 2002. – Vol. 109. – P. 116–23.
4. Waren Lo. Childhood Hemorrhagic Stroke: An Important but Understudied Problem. / Lo. Waren // J. Child Neurol. – 2011 Sep. – Vol. 26, № 9. – P. 1174–1185.
5. Bonfert, M. V., Badura, K. et al. Childhood Stroke: Awareness, Interest, and Knowledge Among the Pediatric Community. / M. V. Bonfert, K. Badura [et al.] // Front Pediatr. – 2018. – Vol. 6, № 182.
6. Chiang, K.L., Q Cheng, C.Y. Epidemiology, risk factors and childhood stroke characteristic: nationwide population research. / K. L. Chiang, C. Y. Q Cheng // QJM. – 2018. – Vol. 111. – P. 445–454.
7. Greenham, M., Gordon, A., Anderson, V., Mackay, M. T. Outcome in childhood stroke. / M. Greenham, A. Gordon, V. Anderson, M. T. Mackay // Stroke. – 2016. – Vol. 47. – P. 1159–64.

HEMORRHAGIC STROKE IN CHILDREN AND THEIR CONSEQUENCES

¹Bogdanovich I, ²Zhauniaronak I, ¹Medvedeva E.

*The RSPC «Mother and Child»,
Belarussian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Belarus*

The consequences of suffering a hemorrhagic stroke are significantly different depending on the localization of the process and the extent of the damage to the brain tissue. Hemorrhagic pediatric strokes attract attention due to the frequent late demand for treatment and delayed diagnosis that aggravates the course of the disease and the irreversibility of the processes caused by it in the body and all that contributes to the high mortality rate of patients. Non-specificity and a variety of risk factors complicate the diagnosis of hemorrhagic stroke in children. Emergency neuroimaging helps quickly differentiate the disease among other conditions and provides timely qualified medical care. Violations in the neurological status in the acute period of the disease do not allow predicting the severity of the consequences of hemorrhagic stroke. However, qualified medical care provided in a timely manner can save the lives of young patients and reduce the disabling consequences. The destructive effect of hemorrhagic stroke on the body requires long-term continuous treatment with the purpose of reducing the degree of disability and improve patients quality of life.

Keywords: Hemorrhagic stroke, children, subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage.

Поступила 15.10.2021

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБНОСТИ К ПЕРЕДВИЖЕНИЮ

Галашевская А.А.¹, Почкайло А.С.¹, Водянова О.В.^{1,2}

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

² УЗ «Минская областная детская клиническая больница»,

г. Минск, Беларусь

Резюме. Проведен сравнительный анализ и представлена характеристика основных показателей, характеризующих состояние костной ткани, у 72 детей с детским церебральным параличом в возрасте от 5 до 18 лет. В зависимости от способности к самостоятельному передвижению пациенты были разделены на 2 группы. Установлена более высокая частота регистрации низкой минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника у пациентов, не способных к самостоятельному передвижению (IV–V уровни по GMFCS), достигающая 76,2%. Выявлена высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D у пациентов в обеих группах – в среднем до 91,7%.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, остеопороз, витамин D, минеральная плотность костной ткани, денситометрия.

Введение. Неуклонный рост инвалидизации среди детей, имеющих неврологическую патологию, а также прогнозируемый рост распространенности остеопороза во всем мире обосновывают актуальность изучения отдельных аспектов этой проблемы. Детский церебральный паралич (ДЦП) – это наиболее распространенная причина детской инвалидности, с мировыми показателями заболеваемости от 1,5 до 4 на 1000 живорождений [1]. ДЦП представляет собой симптомокомплекс ненаследственных двигательных нарушений, развившихся в результате повреждения центральной нервной системы в перинатальном периоде, часто сочетающийся с умственной недостаточностью, нарушением слуха, зрения, речи, а также судорогами [2]. Одной из возможных проблем у детей с ДЦП является нарушение минерализации костной ткани с развитием вторичного остеопороза [3].

К основным факторам риска развития нарушений костной минерализации и остеопороза при ДЦП относят ограничение двигательной активности вплоть до полной неподвижности, дефицит кальция и витамина D в питании, снижение воздействия солнечного света, задержку полового развития, предшествующий перелом, прием противосудорожных лекарственных препаратов [1, 3, 4]. Большинство из перечисленных факторов риска у детей с ДЦП присутствует с раннего детства, поэтому снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) в основном обусловлено не фактической потерей минерального состава кости, а снижением скорости минерализации кости по сравнению со здоровыми сверстниками [4, 5]. В ряде исследований было установлено, что дети с умеренным или тяжелым церебральным параличом подвергаются большему риску возникновения низкотравматичных переломов. При этом переломы возникают преимущественно в костях нижних конечностей и связаны с низкой МПК [6]. По данным кокрановского систематического обзора (2021г.) распространенность низкой МПК у детей с тяжелым церебральным параличом составляет 77%, а ежегодная частота переломов составляет 4% [1].

Следует также отметить, что снижение костной массы у детей чаще всего клинически протекает бессимптомно, а манифестация остеопороза начинается с возникновения перелома или серии повторных переломов. Следовательно, важное

значение приобретает выявление детей с высоким риском развития низкой МПК на ранней стадии развития, вероятно, в младенческом возрасте, чтобы создать оптимальные условия для достижения максимально возможной пиковой костной массы [3].

На сегодняшний день двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) является наиболее широко используемым методом оценки МПК и считается «золотым стандартом» исследования костной массы и диагностики остеопороза как у взрослых, так и у детей [3]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что диагноз «остеопороз» у детей не может быть верифицирован, как у взрослых, только на основании результатов денситометрического исследования. В соответствии с официальной позицией в педиатрии Международного общества клинической денситометрии (ISCD, 2019г.) современное определение остеопороза у детей включает одно из условий: наличие одного или нескольких компрессионных переломов позвонков при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы (независимо от показателей МПК) или наличие клинически значимого анамнеза переломов (два или более перелома длинных костей в возрасте до 10 лет или три и более перелома длинных костей в возрасте до 19 лет) в сочетании с низкой МПК по данным денситометрии (Z -критерий $\leq -2,0$ SD) [7]. При этом Z -показатель МПК > -2 не исключает повышенной ломкости костей, особенно у пациентов, страдающих расстройствами, которые способствуют вторичному остеопорозу [7].

В связи с вышеизложенным, становится очевидным, что проблема остеопороза при ДЦП вызывает интерес не только с научной точки зрения, но и имеет большое практическое значение, детерминируя необходимость разработки комплексной программы ранней диагностики, медицинской профилактики и лечения нарушений костной минерализации и остеопороза у детей с ДЦП [3].

Цель работы: изучить и представить характеристику сывороточных показателей 25-гидроксивитамина D, фосфорно-кальциевого обмена, маркеров костного метаболизма и денситометрических параметров МПК у детей с ДЦП в зависимости от их способности к передвижению.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнялось с февраля 2019 г. по июль 2021 г. в республиканском центре детского остеопороза, функционирующем на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ»). В исследование включено 72 пациента (37 мальчиков, 35 девочек) с ДЦП в возрасте от 5 до 18 лет. Медиана возраста обследованных детей составила 10,1 (8,1; 13,7) лет. Распределение пациентов на группы проводилось с использованием 5-уровневой системы классификации больших моторных функций (GMFCS – Gross Motor Function Classification System), которая позволяет определить функциональные возможности ребенка, потребности во вспомогательных устройствах (ходунки, костыли, трости, инвалидные коляски) и возможности передвижения в повседневной жизни. Согласно GMFCS выделяют пять уровней развития больших моторных функций: I – ходьба без ограничений; II – ходьба с ограничениями; III – ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения; IV – самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизированные средства передвижения; V – полная зависимость ребенка от окружающих (перевозка в коляске/инвалидном кресле) [2]. По способности к самостоятельному передвижению пациенты были распределены на 2 группы. В первую группу включены пациенты ($n=30$, из них 16 мальчиков, 14 девочек), способные ходить самостоятельно или с использованием ручных приспособлений для передвижения, что соответствует I–III уровням по GMFCS (4 пациента – с I уровнем, 24 – со II уровнем, 2 – с III уровнем). Во вторую группу включены пациенты ($n=42$, из них 21 мальчик, 21 девочка), не способные к самостоятельному передвижению (IV–V уровни по GMFCS: 8 пациентов –

с IV уровнем, 34 – с V уровнем). Характеристика обследованных групп детей представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных групп детей с ДЦП, Me (LQ₂₅; UQ₇₅)

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=42)	Статистическая значимость результатов
Возраст, лет	10,8 (8,1; 13,9)	9,5 (8,1; 13,1)	U=559; p=0,417
Масса тела, кг	35,9 (23,4; 49,6)	19,7 (15,6; 25,1)	U=300; p<0,001*
Длина тела, м	1,41 (1,26; 1,61)	1,23 (1,12; 1,34)	U=235; p<0,001*
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	18,35 (15,09; 19,71)	12,83 (11,45; 15,54)	U=192; p= p<0,001*

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

Пациенты в группах исследования были сопоставимы по возрасту и полу, но отличались по антропометрическим данным. У детей 2-й группы показатели массы тела, длины тела, ИМТ были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 1-й группы. При оценке нутритивного статуса установлено, что пациентов с недостаточность питания было значимо больше во 2-й группе по сравнению с 1-й группой: 25/42 (59,5%) и 2/30 (6,7%) соответственно (p<0,001).

Оценка нутритивного статуса в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) проводилась путем интерпретации значений Z-score ИМТ/возраст, рассчитанных с использованием антропометрического калькулятора программного обеспечения ВОЗ AnthroPlus. Показатели значений Z-score ИМТ/возраст <-2 SDS расценивали как недостаточность питания, значения от -2 до +1 SDS считали нормой, от +1 до +2 SDS – критериями избыточной массы тела, а значения >+2 SDS – критериями ожирения [8].

Следует также отметить, что пациенты 2-й группы по сравнению с 1-й группой чаще получали противоэпилептические лекарственные препараты по поводу имеющейся у них коморбидной патологии (эпилепсия, судорожный синдром): 57,1% (24/42) и 26,7% (8/30) соответственно ($\chi^2_{1df}=5,41$, p=0,0201). Не было выявлено статистически значимых различий между группами в частоте приема лекарственных препаратов на основе витамина D: в 1-й группе – 10,0% (3/30), во 2-й группе – 26,2% (11/42) (p>0,05).

Лабораторное обследование включало оценку биохимических параметров фосфорно-кальциевого обмена (уровня общего кальция, неорганического фосфора, активности общей щелочной фосфатазы), уровней 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), паратиреоидного гормона (ПТГ), а также маркеров костного метаболизма (остеокальцина (маркера костного формирования) и β -Cross Laps – C-концевых телопептидов коллагена I типа (маркера костной резорбции)). Исследование уровня общего кальция, неорганического фосфора, активности общей щелочной фосфатазы проведено в клинико-диагностической лаборатории УЗ «МОДКБ». Исследование уровня 25(OH)D, остеокальцина, β -Cross Laps, ПТГ в сыворотке крови проводилось в клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска с использованием метода электрохемилюминесценции. Оценка результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с международными рекомендациями «Practical guidelines for supplementation of Vitamin D and treatment of deficits in Central Europe» (2013 г.) [9]: дефицит витамина D определяли при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл, субоптимальный статус (недостаточность) – 20–30 нг/мл, оптимальный (адекватный) статус – 30–50

нг/мл, высокий уровень – 50–100 нг/мл. В соответствии с рядом международных и национальных руководств в диапазоне дефицита витамина D концентрация 25(OH)D в сыворотке крови менее 10 нг/мл нами интерпретировалась как тяжелый дефицит витамина D [10].

Денситометрическое исследование проводилось на базе УЗ «МОДКБ» методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (рентгеновский денситометр «Стратос», Франция) по педиатрическим программам исследования поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и всего тела без включения костей черепа (total body less head (TBLH)). Для оценки минерализации костной ткани анализировали показатели МПК (BMD – Bone Mineral Density, г/см²), а также интегральный показатель – Z-критерий (Z-score), который выражается в стандартных отклонениях (SD) и характеризует МПК обследуемого ребенка в сравнении с средневозрастной нормой для детей того же пола и возраста. В соответствии с рекомендациями ISCD показатели МПК при Z-score ≤ -2,0 SD расценивались как «низкая МПК» для данного пола и возраста ребенка [7].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0. Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали тест Шапиро-Уилка. Данные представлены в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ₂₅; UQ₇₅). Для сравнения двух независимых групп применен непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных признаков в двух независимых группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса (χ^2_{Y}), точный критерий Фишера – двусторонний тест (P). Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Сравнительный анализ показателей фосфорно-кальциевого обмена, уровней 25(OH)D, ПТГ и маркеров костного метаболизма в исследуемых группах представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели фосфорно-кальциевого обмена, уровней 25(OH)D, ПТГ и маркеров костного метаболизма у пациентов с ДЦП, Me (LQ₂₅; UQ₇₅)

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=42)	Статистическая значимость результатов
Общий кальций, ммоль/л	2,35 (2,30; 2,46)	2,32 (2,19; 2,39)	U=428; p=0,034*
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,47 (1,30; 1,58)	1,55 (1,32; 1,66)	U=447; p=0,089
Общая щелочная фосфатаза, Е/л	232 (172; 336)	223 (161; 283)	U=531; p=0,362
25(OH)D, нг/мл	15,30 (11,20; 17,29)	16,74 (12,08; 22,88)	U=515; p=0,187
ПТГ, пг/мл	25,50 (21,46; 36,19)	25,50 (19,16; 49,95)	U=352; p=0,263
Остеокальцин, нг/мл	73,2 (49,95; 99,45)	63,80 (49,95; 89,58)	U=398; p=0,406
β -Cross Laps, нг/мл	1,175 (0,808; 1,510)	1,155 (0,898; 1,450)	U=427; p=0,823

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

Как видно из таблицы 2, сывороточные показатели общего кальция в 1-й группе исследования были выше по сравнению с аналогичными показателями 2-й группы (p < 0,05). Не выявлено значимых различий в сывороточных уровнях неорганического фосфора, 25(OH)D, ПТГ, остеокальцина, β -Cross Laps и активности общей щелочной фосфатазы (p > 0,05).

В 1-й группе исследования гипокальциемия выявлена у 1/29 (3,4%), гипофосфатемия – у 4/28 (14,3%), гиперфосфатемия – у 1/28 (3,6%) пациентов

соответственно. У 1/25 (4,0%) ребенка отмечалось снижение уровня ПТГ ниже референсных значений. Во 2-й группе исследования гипокальциемия выявлена у 7/42 (16,7%), гипофосфатемия – у 7/42 (16,7%), гиперфосфатемия – у 11/42 (26,2%) пациентов. У 4/35 (11,4%) детей зарегистрировано снижение уровня ПТГ ниже референсных значений, у 3/35 (8,6%) – выше референсных значений. Следует отметить, что статистически значимые различия выявлены только в отношении частоты регистрации гиперфосфатемии. Частота гиперфосфатемии была выше у детей 2-й группы ($p < 0,05$).

Частота выявления дефицита и недостаточности витамина D в исследуемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Частота выявления дефицита и недостаточности 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с ДЦП, n (%)

Группа	Тяжелый дефицит (<10 нг/мл)		Дефицит (10–20 нг/мл)		Недостаточность (20–30 нг/мл)		Всего (<30 нг/мл)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Группа 1 (n=30)	5	16,7	22	73,3	2	6,7	29	96,7
Группа 2 (n=42)	8	19,0	18	42,9	11	26,2	37	88,1
Обе группы (n=72)	13	18,1	40	55,6	13	18,1	66	91,7

Данные таблицы 3 свидетельствуют о высокой частоте регистрации дефицита и недостаточности 25(OH)D в обеих группах: в 1-й группе – 96,7%, во 2-й группе – 88,1% (в среднем, в обеих группах – 91,7%). В то же время оптимальная обеспеченность витамином D (25(OH)D > 30 нг/мл) наблюдалась только у 6/72 (8,3%) детей. Не установлено значимых различий в частоте выявления дефицита и недостаточности 25(OH)D между сравниваемыми группами ($p > 0,05$).

Результаты денситометрического исследования по программам исследования всего тела без включения костей черепа (TBLH) и поясничного отдела позвоночника (L1–L4), а также частота выявления низкой МПК у обследованных пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Денситометрические показатели и частота выявления низкой МПК у детей с ДЦП, Me (LQ₂₅; UQ₇₅), n (%)

Показатель		Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=42)	Статистическая значимость результатов
TBLH	BMD, г/см ²	0,622 (0,575; 0,839)	0,520 (0,470; 0,605)	U=249; $p < 0,001$ *
	Z-score, SD	0,7 (-0,1; 1,6)	0,4 (-1,7; 1,9)	U=443; $p = 0,1285$
	Низкая МПК, n (%)	2/29 (6,9%)	8/39 (20,5%)	P=0,1706; $p > 0,05$
L1-L4	BMD, г/см ²	0,556 (0,446; 0,683)	0,419 (0,361; 0,477)	U=248; $p < 0,001$ *
	Z-score, SD	-0,6 (-1,7; 0,0)	-2,6 (-3,5; -2,0)	U=192; $p < 0,001$ *
	Низкая МПК, n (%)	6/30 (20,0%)	32/42 (76,2%)	$\chi^2_{11} = 22,17$, $p < 0,001$ *

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

Данные таблицы 4 свидетельствуют, что в обеих зонах исследования показатели МПК были статистически значимо ниже во 2-й группе. При этом по результатам исследования всего тела не выявлено различий между группами при оценке Z-критерия МПК и частоте регистрации низкой МПК. Однако при исследовании поясничного отдела позвоночника установлено, что во 2-й группе Z-критерий МПК был

статистически значимо ниже и отмечалась более высокая частота низкой МПК, достигающая 76,2%.

При сборе анамнеза установлено, что в 1-й группе у 3 (10,0%), а во 2-й группе у 8 (19,0%) пациентов отмечались переломы в анамнезе, при этом не выявлено значимых различий в частоте регистрации переломов в исследуемых группах ($p>0,05$). Тем не менее, не смотря на отсутствие статистически значимых различий, отмечается тенденция к увеличению числа переломов среди детей с утраченной функцией самостоятельной ходьбы. У детей 1-й группы отмечалось по 1 случаю переломов костей голени, плечевой кости и плюсневой кости. Во 2-й группе чаще наблюдались переломы костей нижних конечностей (переломы костей голени – 7 случаев, бедренной кости – 4 случая), а также встречались переломы плечевой кости – 2 случая, деформации и переломы позвонков – 2 случая.

На основании сочетания значимого анамнеза переломов и показателей денситометрического исследования в 1-й группе у 1 (3,3%) ребенка, а во 2-й группе у 6 (14,3%) детей верифицирован вторичный остеопороз (в среднем – у 9,7% пациентов в обеих группах). Данным пациентам были даны рекомендации по лечению выявленных нарушений и последующему динамическому наблюдению.

Заключение. В ходе проведения сравнительного анализа основных показателей, характеризующих состояние костной ткани, между пациентами с ДЦП, способными к самостоятельному передвижению (I–III уровни по GMFCS) и пациентами с ДЦП, не способными к самостоятельному передвижению (IV–V уровни по GMFCS), получены следующие результаты:

1. Не выявлено значимых различий между группами в сывороточных уровнях неорганического фосфора, 25(OH)D, ПТГ, остеокальцина, β -Cross Laps и активности общей щелочной фосфатазы ($p>0,05$). У пациентов с I–III уровнями по GMFCS выявлены более высокие показатели общего кальция в сыворотке крови ($p=0,034$).

2. Выявлена высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D у пациентов в обеих группах – в среднем, до 91,7%. Не установлено значимых различий в частоте выявления дефицита и недостаточности 25(OH)D между обследованными группами.

3. Установлена значимо более высокая частота низкой МПК в поясничном отделе позвоночника у пациентов, не способных к самостоятельному передвижению (IV–V уровни по GMFCS), достигающая 76,2%.

Литература

1. Bisphosphonate use in children with cerebral palsy [Electronic resource] / T. Hurley [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – № 7: CD012756. – Mode of access: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012756.pub2/full>. – Date of access: 29.08.2021.
2. Шалькевич, Л. В. Детский церебральный паралич: использование современных классификационных систем / Л. В. Шалькевич // Медицинские новости. – 2021. – №1. – С. 19–23.
3. Галашевская, А. А. Факторы риска и диагностика остеопороза у детей с детским церебральным параличом / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло // – Педиатрия. Восточная Европа. – 2020. – Педиатрия. Восточная Европа. – Т. 8, № 4. – С. 556–268.
4. Ko A. Bone health in pediatric patients with neurological disorders / A. Ko [et al.] // Ann Pediatr Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 15–23.
5. Yaşar, E. Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities / E. Yaşar [et al.] // Eur J Paediatr Neurol. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 17–26.
6. Mughal, M. Z. Fractures in Children with Cerebral Palsy / M. Z. Mughal // Curr Osteoporos Rep. – 2014. – Vol. 12. – P. 313–318.
7. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric [Electronic resource]. – Mode of access: <https://iscd.org/learn/official-positions/pediatric-positions/>. – Date of access: 29.08.2021.
8. World Health Organization [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>. – Date of access: 20.08.2021.
9. Płudowski, P. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // Endokrynol Pol. – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.

10. Почкайло, А. С. Дефицит витамина D в педиатрической практике: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению : учеб.-метод. пособие / А. С. Почкайло, И. А. Ненартович, А. А. Галашевская. – 2-е изд. доп. и перераб. – Минск: Профессиональные издания, 2020. – 64 с.

COMPARATIVE ANALYSIS OF BONE TISSUE CONDITION IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY DEPENDING ON THE ABILITY TO MOVE

Halasheuskaya A.A.¹, Pachkaila A.S.¹, Vadzianava V.U.^{1,2}

¹*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*

²*Minsk Regional Children's Clinical Hospital, Minsk, Belarus*

Children with cerebral palsy are at increased risk of developing osteoporosis, especially children with reduced gross motor function. A comparative analysis is carried out and the characteristics of the main indicators characterizing the state of bone tissue are presented in 72 children with cerebral palsy aged 5 to 18 years. The patients were divided into 2 groups depending on their ability to move independently. A higher frequency of registration of low bone mineral density in the lumbar spine in patients unable to independent movement (GMFCS levels IV–V) was established, reaching 76.2%. A high prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency was revealed in patients of both groups – on average up to 91.7%.

Key words: cerebral palsy, osteoporosis, vitamin D, bone mineral density, densitometry.

Поступила 10.09.2021

УДК 577.161.2-022.252:616.831-009.11-053.2]-036.2-037

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Галашевская А.А.¹, Почкайло А.С.¹, Дубоделова М.А.², Руденко Э.В.³

¹*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,*

²*УЗ «Минская областная детская клиническая больница»,*

³*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,*

г. Минск, Беларусь

Резюме. В статье представлены данные о содержании 25-гидроксивитамина D у 90 детей с детским церебральным параличом (ДЦП) в возрасте от 2 до 18 лет. Выявлена высокая распространенность различной степени выраженности дефицита и недостаточности витамина D среди детей с ДЦП – суммарно до 86,7%, при этом прием лекарственных препаратов на основе витамина D в анамнезе отмечен только у 27,8% обследованных пациентов. Установлено, что частота выявления дефицита и недостаточности 25-гидроксивитамина D зависит от возраста пациента и наличия медикаментозной дотации лекарственными препаратами на основе витамина D. Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения лекарственных препаратов на основе витамина D при ведении пациентов детского возраста с ДЦП.

Ключевые слова: дефицит витамина D, детский церебральный паралич, дети, противоэпилептические лекарственные препараты.

Введение. В настоящее время дефицит и недостаточность витамина D признаны глобальной проблемой здравоохранения, от которой страдает более одного миллиарда детей и взрослых во всем мире [1]. При этом сообщаемая частота дефицита витамина D зависит от различных демографических факторов (возраста, пола, этнической принадлежности), особенностей питания, образа жизни, наличия сопутствующей патологии, приема лекарственных препаратов, оказывающих негативное воздействие на метаболизм витамина D (антиконвульсанты, глюкокортикостероиды и другие), а также географической широты места проживания и сезона года.

В последние годы появляется все больше исследований относительно распространенности дефицита витамина D в педиатрической практике, однако существует недостаточно научных данных о распространенности дефицита витамина D у детей с ДЦП [2]. В то же время пациенты с ДЦП подвержены более высокому риску развития дефицита витамина D по сравнению со здоровыми детьми из общей популяции, так как имеют ряд значимых факторов, способствующих снижению синтеза или уровня потребления витамина D [2–4]. Так, многие пациенты с ДЦП из-за двигательных нарушений становятся менее мобильными и вынуждены больше времени проводить в помещении, подвергая себя недостаточному воздействию солнечного света и, следовательно, снижению естественного синтеза витамина D в коже. Кроме того, эти дети предрасположены к недостаточному потреблению витамина D с пищей, так как у них, нередко встречаются проблемы с жеванием и глотанием пищи, псевдобульбарные и бульбарные нарушения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, расстройства пищевого поведения, ведущие к снижению потребляемого объема пищи, недостаточному ее разнообразию и, как следствие, быстрому прогрессированию нутриентной недостаточности, включая развитие дефицита витамина D. Также необходимо отметить, что дети с ДЦП нередко страдают коморбидной эпилепсией, имеют сопутствующий судорожный синдром, и вынуждены принимать противоэпилептические лекарственные препараты, прием которых может оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм витамина D и статус обеспеченности им [2–4].

Вместе с тем исследования последних лет, несмотря на противоречивость некоторых результатов, показывают, что адекватная обеспеченность витамином D является необходимым условием не только для нормального развития и минерализации скелета, но и способствует снижению риска развития некоторых заболеваний [1, 5]. В связи с вышеперечисленным становится очевидным, что оценка распространенности дефицита витамина D и выявление факторов, способствующих данному состоянию у детей с ДЦП, имеют решающее значение для разработки эффективных мер медицинской профилактики.

В качестве наиболее информативного маркера обеспеченности организма витамином D в современной клинической практике используется лабораторное определение в крови одного из промежуточных метаболитов витамина D – общего 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), который отражает как поступление витамина D энтеральным путем (с пищей, лекарственными препаратами на основе витамина D), так и синтезированного в коже под воздействием УФ облучения [6, 7].

Цель работы: определить распространенность дефицита и недостаточности витамина D у детей с ДЦП и выявить факторы риска, связанные с дефицитом витамина D у этих детей.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнялось с февраля 2019 г. по июль 2021 г. в республиканском центре детского остеопороза, функционирующем на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница». В исследование включено 90 детей (45 девочек и 45 мальчиков) с ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет. Медиана возраста детей составила 9,0 (6,1; 13,0) лет. Характеристика обследованных детей представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных детей с ДЦП

Показатель		Группа обследованных детей, n=90
Возраст, лет		9,0 (6,1; 13,0)
Масса тела, кг		20,9 (14,7; 31,2)
Длина тела, см		123,5 (108,0; 142,0)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²		14,13 (12,46; 17,20)
Z-score ИМТ/возраст, SDS		-1,21 (-3,34; 0,12)
Нутритивный статус, n (%)	недостаточность питания	33 (36,7%)
	норма	47 (52,2%)
	избыточная масса тела	6 (6,7%)
	ожирение	4 (4,4%)
GMFCS, n (%)	I уровень	7 (7,8%)
	II уровень	27 (30,0%)
	III уровень	2 (2,2%)
	IV уровень	12 (13,3%)
	V уровень	42 (46,7%)
Прием антиконвульсантов, n (%)	да	41 (45,6%)
	нет	49 (54,4%)
Прием витамина D, n (%)	да	25 (27,8%)
	нет	65 (72,2%)

Применялись анамнестические, клинические, лабораторные методы обследования. При оценке антропометрических данных (массы и длины тела) дополнительно рассчитаны показатели индекса массы тела (ИМТ) и Z-score ИМТ/возраст с использованием антропометрического калькулятора программного обеспечения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Anthro и AnthroPlus. При оценке нутритивного статуса в соответствии с рекомендациями ВОЗ интерпретацию полученных значений Z-score ИМТ/возраст проводили по следующим критериям: показатели <-2 SDS расценивали как недостаточность питания, значения от -2 до $+1$ SDS считали нормой, от $+1$ до $+2$ SDS – критериями избыточной массы тела, а значения $>+2$ SDS – критериями ожирения [8].

Исследование уровня 25(OH)D в сыворотке крови проводилось в клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска с использованием метода электрохемилюминесценции. Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с международными рекомендациями «Practical guidelines for supplementation of Vitamin D and treatment of deficits in Central Europe» (2013 г.) [6]: дефицит витамина D определяли при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл, субоптимальный статус (недостаточность) – 20–30 нг/мл, оптимальный (адекватный) статус – 30–50 нг/мл, высокий уровень – 50–100 нг/мл. В соответствии с рядом международных и национальных руководств в диапазоне дефицита витамина D концентрация 25(OH)D сыворотки крови менее 10 нг/мл нами интерпретировалась как тяжелый дефицит витамина D [7].

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0. Данные представлены в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ₂₅; UQ₇₅). Для сравнения двух независимых групп применен непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Для оценки связи между переменными применяли непараметрический корреляционный анализ по критерию Спирмена (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Медиана сывороточной концентрации 25(ОН)D в общей когорте обследованных пациентов находилась в диапазоне дефицита витамина D и составила 16,43 (12,08; 22,91) нг/мл, при этом минимальное зарегистрированное значение составило 2,30 нг/мл, максимальное – 76,60 нг/мл.

При проведении корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между показателем 25(ОН)D и возрастом ($r_s=-0,37$, $p<0,001$), а также антропометрическими данными: массой тела, длиной тела, ИМТ и Z-score ИМТ/возраст ($r_s=-0,41$, $p<0,001$; $r_s=-0,31$, $p<0,001$; $r_s=-0,37$, $p<0,001$; $r_s=-0,25$, $p<0,01$ соответственно).

В последующем мы оценили содержание 25(ОН)D в группах детей в зависимости от возраста, пола, нутритивного статуса, способности к самостоятельному передвижению, приема антиконвульсантов и наличия медикаментозной дотации лекарственными препаратами на основе витамина D в анамнезе. Распределение на группы по способности к самостоятельному передвижению проводили с использованием уровней двигательной активности системы классификации больших моторных функций (GMFCS). Дети с I–III уровнями по GMFCS были определены как «ходячие», с уровнями двигательной активности IV–V – как «не ходячие». Данные анализа сывороточных концентраций 25(ОН)D в обследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сывороточная концентрация 25(ОН)D в обследованных группах детей с ДЦП в зависимости от возраста, пола, нутритивного статуса, способности к самостоятельному передвижению, приема антиконвульсантов и лекарственных препаратов на основе витамина D

Группа		n	Сывороточная концентрация 25(ОН)D, нг/мл				U; p	
			Me	LQ ₂₅ ; UQ ₇₅	min	max		
Пол	мальчики	45	17,19	12,08; 17,19	2,30	66,14	U=975,5; p=0,765	
	девочки	45	16,42	12,49; 20,94	3,31	76,60		
Возраст	1	2–6 лет	26	23,81	14,90; 35,91	4,80	76,60	U ₁₋₂ =271,0; p=0,051
	2	7–10 лет	30	16,32	12,08; 22,08	2,30	72,80	
	3	11–13 лет	14	15,38	11,20; 17,29	7,28	35,29	U ₁₋₃ =102,5; p=0,024*
	4	14–18 лет	20	15,67	10,19; 18,54	7,90	26,50	
Нутритивный статус	норма		47	17,00	11,52; 27,10	2,30	66,14	U _{н-нед} =680,0; p=0,351
	недостаточность питания		33	19,80	14,40; 25,81	3,00	76,60	
	избыточная масса тела		6	14,29	11,04; 14,71	11,00	15,96	U _{н-изб} =82,0; p=0,098
	ожирение		4	12,69	9,7; 17,55	9,50	19,61	U _{н-ожир} =65,0; p=0,310
Способность к самостоятельному передвижению	GMFCS I, II, III		36	18,05	13,00; 27,57	2,30	35,29	U=747,5; p=0,064
	GMFCS IV, V		54	15,85	11,27; 17,67	7,28	76,60	
Прием антиконвульсантов	да		41	17,21	14,40; 28,49	2,30	76,60	U=806,5; p=0,109
	нет		49	16,40	11,33; 19,61	3,00	66,14	
Прием витамина D	да		25	27,10	21,87; 35,91	12,49	72,80	U=212,0; p<0,001*
	нет		65	14,90	11,00; 17,48	2,30	76,60	

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

Представленные в таблице 2 данные демонстрируют низкие показатели сывороточной концентрации 25(OH)D во всех группах исследования. Наилучшие показатели кальцидиола наблюдались у детей младшей возрастной группы (23,81 (14,90; 35,91) нг/мл) и в группе пациентов, которым проводилась медикаментозная дотация лекарственными препаратами на основе витамина D в анамнезе (27,1 (21,87; 35,91), тем не менее, медианы 25(OH)D в этих группах свидетельствовали о недостаточности витамина D. Наиболее низкие показатели 25-гидроксивитамина D отмечались у детей с избыточной массой тела и ожирением – 14,29 (11,04; 14,71) нг/мл и 12,69 (9,7; 17,55) нг/мл соответственно.

Выявлены различия в показателях 25(OH)D в зависимости от возраста ребенка и наличия медикаментозной дотации лекарственными препаратами на основе витамина D в анамнезе. С возрастом наблюдалась тенденция к снижению сывороточной концентрации 25(OH)D, достигнув в группах детей 11–13 лет и 14–18 лет статистически значимо более низких значений по сравнению с возрастной группой 2–6 лет ($p < 0,05$).

Не было выявлено статистически значимых различий в содержании 25(OH)D в группах обследованных детей в зависимости от пола, нутритивного статуса, способности к самостоятельному передвижению, приема антиконвульсантов ($p > 0,05$).

Частота выявления дефицита и недостаточности витамина D в обследованных группах детей в зависимости от возраста, пола, нутритивного статуса, способности к самостоятельному передвижению, приема антиконвульсантов и лекарственных препаратов на основе витамина D, а также в общей когорте обследованных пациентов с ДЦП представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Частота выявления дефицита и недостаточности витамина D в обследованных группах детей с ДЦП в зависимости от возраста, пола, нутритивного статуса, способности к самостоятельному передвижению, приема антиконвульсантов и лекарственных препаратов на основе витамина D

Группа		n	Тяжелый дефицит (<10 нг/мл)		Дефицит (10–20 нг/мл)		Недостаточность (20–30 нг/мл)		Всего (<30 нг/мл)	
			n	%	n	%	n	%	n	%
Пол	мальчики	45	8	17,8	19	42,2	12	26,7	39	86,7
	девочки	45	5	11,1	27	60,0	7	15,6	39	86,7
Возраст	2–6 лет	26	1	3,8	11	42,3	7	26,9	19	73,1
	7–10 лет	30	5	16,7	15	50,0	6	20,0	26	86,7
	11–13 лет	14	3	21,4	8	57,1	2	14,3	13	92,9
	14–18 лет	20	4	20,0	12	60,0	4	20,0	20	100
Нутритивный статус	норма	47	7	14,9	25	53,2	9	19,1	41	87,2
	недостаточность питания	33	4	12,1	13	39,4	10	30,3	27	81,8
	избыточная масса тела	6	-	-	6	100	-	-	6	100
	ожирение	4	2	50,0	2	50,0	-	-	4	100
Способность к самостоятельному передвижению	GMFCS I, II, III	36	5	13,9	25	69,4	5	13,9	35	97,2
	GMFCS IV, V	54	8	14,8	21	38,9	14	25,9	43	79,6
Прием антиконвульсантов	да	41	5	12,2	17	41,5	10	24,4	32	78,0
	нет	49	8	16,3	29	59,2	9	18,4	46	93,9
Прием витамина D	да	25	-	-	3	12,0	14	56,0	17	68,0
	нет	65	13	20,0	43	66,2	5	7,7	61	93,8
Всего		90	13	14,4	46	51,1	19	21,1	78	86,7

Как видно из таблицы 3, суммарная распространенность дефицита и недостаточности витамина D во всей когорте детей составила 86,7%, при этом уровень 25(OH)D выше 30 нг/мл определялся лишь у 13,3% обследованных детей. Следует отметить, что в совокупности недостаточность и дефицит витамина D встречались в 100% случаев у подростков 14–18 лет, а также у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Результаты исследования, описанные в таблицах 2 и 3, свидетельствуют, что как концентрация, так и частота выявления дефицита и недостаточности 25(OH)D зависит от возраста пациента и наличия медикаментозной дотации лекарственными препаратами на основе витамина D в анамнезе. Более высокие показатели 25(OH)D и наименьшая распространенность дефицита/недостаточности витамина D у детей младшей возрастной группы, по-видимому, связаны с большей долей детей, получавших медикаментозную дотацию лекарственными препаратами на основе витамина D по сравнению с другими возрастными группами. Так, если в возрастной группе детей 2–6 лет витамин D получали 11/26 (42,3%) пациентов, то в 7–10 лет – 8/30 (26,7%), в 11–13 лет – 3/14 (21,4%), в 14–18 лет – 3/20 (15,0%) детей. При этом медиана возраста детей в группе пациентов, у которых отмечен прием витамина D в анамнезе, составила 7,6 (4,6; 10,15) лет, что статистически значимо ниже ($U=545,0$; $p=0,016$) возраста пациентов, не получавших витамин D – 9,6 (7,3; 13,5) лет.

Установлено, что статистически значимо более высокие уровни 25(OH)D наблюдались у детей, которым проводилась медикаментозная дотация лекарственными препаратами на основе витамина D. Тем не менее, несмотря на профилактический прием витамина D в дозах от 500 до 2000 МЕ/сут, медиана значений концентрации 25(OH)D у этих пациентов находилась в диапазоне субоптимальной обеспеченности витамином D; при этом на фоне приема витамина D в дозах от 500 до 1000 МЕ/сут у 3/25 (12,0%) детей выявлен дефицит, а у 14/25 (56,0%) – субоптимальный статус обеспеченности витамином D (суммарно 68,0%), что указывает на возможную недостаточность применявшихся пациентами с профилактической целью доз витамина D для поддержания адекватного уровня 25(OH)D в сыворотке крови и необходимость применения персонализированного подхода при подборе профилактической дозы витамина D с учетом всех имеющихся у пациента факторов риска. Вместе с тем, обращает на себя внимание низкая доля детей (27,8%), которым в целом проводилась любая медикаментозная дотация препаратами на основе витамина D. При детальном анализе было выяснено, что пациенты, которые получали лекарственные препараты витамина D, имели более тяжелое течение заболевания (80,0% (20/25) – с IV–V уровнями по GMFCS; 56,0% (14/25) – принимали антиконвульсанты) по сравнению с теми, которым дотация витамина D не проводилась (52,3% (34/65) – с IV–V уровнями по GMFCS; 41,5% (27/65) – принимали антиконвульсанты), что косвенно указывает на лучшую информированность о необходимости проведения медицинской профилактики дефицита витамина D как родителей, так и медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь этой группе пациентов.

Принято считать, что пациенты при состояниях, ограничивающих подвижность, включая ДЦП, склонны к наличию низких концентраций витамина D в сыворотке крови, так как часто вынуждены больше времени проводить дома и имеют меньшее воздействие солнечного света, который обеспечивает до 90% поступления витамина D в организм человека [2, 8]. В исследованиях Р. Акринар [2] и А. Seth и соавт. [9], проведенных на территории Турции и Индии соответственно, было показано, что лучший статус обеспеченности витамином D продемонстрировали дети с сохранной функцией самостоятельной ходьбы. Однако в норвежском исследовании А.К. Finbraten и соавт. [10], напротив, были выявлены более высокие средние значения 25(OH)D у детей, не способных к самостоятельному передвижению. Эти противоречия частично можно объяснить отличительными особенностями климатических и географических

условий проживания обследуемых пациентов и, следовательно, различным воздействием солнечного света. В нашем исследовании обнаружена более высокая частота встречаемости дефицита и недостаточности 25(OH)D в группе детей, способных к самостоятельному передвижению (GMFCS I–III), но не обнаружено в исследуемых группах статистически значимых различий в сывороточных концентрациях 25(OH)D. Более высокая распространенность дефицита и недостаточности 25-гидроксивитамина D, выявленная в нашем исследовании в группе детей, способных к самостоятельному передвижению, вероятно, связана с редкостью приема лекарственных препаратов на основе витамина D пациентами данной группы (только 13,9% (5/36) – получали витамин D) по сравнению с пациентами, не способными к самостоятельному передвижению (37,0% (20/54) – получали витамин D).

Большая распространенность дефицита и недостаточности витамина D в группе детей, не получающих противоэпилептические лекарственные препараты, по сравнению с группой детей, которым проводилось лечение с применением данной группы лекарственных средств, также, по-видимому, связана с дополнительным приемом лекарственных препаратов на основе витамина D. Выявлено, что в группе пациентов, в анамнезе у которых отмечен прием антиконвульсантов, медикаментозную дотацию лекарственными препаратами на основе витамина D получали 34,1% (14/41) детей, в то время как в группе пациентов без приема антиконвульсантов – 22,4% (11/49).

Таким образом, детальный анализ полученных в ходе исследования данных подтверждает точку зрения, что у ребенка с ДЦП ведущую роль в достижении и поддержании адекватной обеспеченности 25(OH)D играет медикаментозная дотация лекарственными препаратами на основе витамина D.

Заключение

1. Выявлена высокая распространенность различной степени выраженности дефицита и недостаточности витамина D среди детей с ДЦП – суммарно до 86,7%. Дети, которым проводилась медикаментозная дотация лекарственными препаратами на основе витамина D, имели значимо более высокие показатели 25(OH)D. Тем не менее, дефицит/недостаточность выявлены у 68,0% пациентов данной группы. У детей, не получавших лекарственные препараты на основе витамина D, дефицит/недостаточность зафиксированы в 93,8% случаев.

2. В ходе корреляционного анализа выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между сывороточной концентрацией 25(OH)D и возрастом обследуемых ($r_s = -0,37$, $p < 0,001$). Выявлено, что сывороточная концентрация 25(OH)D и частота выявления дефицита и недостаточности 25(OH)D ассоциированы с возрастом пациента и наличием медикаментозной дотации лекарственными препаратами на основе витамина D в анамнезе. Не установлено значимых различий в сывороточных концентрациях 25(OH)D в обследуемых группах в зависимости от пола, нутритивного статуса, способности к самостоятельному передвижению, приема антиконвульсантов.

3. Установлена редкость назначения медикаментозной дотации лекарственными препаратами на основе витамина D (лишь у 27,8% от всех пациентов), что может указывать на недостаточную осведомленность как врачей, так и родителей о необходимости проведения медицинской профилактики дефицита витамина D. Полученные данные детерминируют необходимость оптимизации мероприятий по профилактике дефицита витамина D, включая обязательную медикаментозную дотацию лекарственными препаратами на основе витамина D всем пациентам детского возраста с ДЦП.

Литература

1. Holick, M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention / M. F. Holick // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 153–165.
2. Акпинар, Р. Vitamin D status of children with cerebral palsy: Should vitamin D levels be checked in children with cerebral palsy? / Р. Акпинар // *North Clin Istanbul.* – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 341–347.
3. Галашевская, А. А. Факторы риска и диагностика остеопороза у детей с детским церебральным параличом / А. А. Галашевская, А. С. Почкайло // *Педиатрия. Восточная Европа.* – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 556–568.
4. Ко А. Bone health in pediatric patients with neurological disorders / А. Ко [et al.] // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 15–23.
5. Bouillon, R. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions / R. Bouillon [et al.] // *Endocr Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 1109–1151.
6. World Health Organization [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/toolkits/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>. – Дата доступа: 20.08.2021.
7. Płudowski, P. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // *Endokrynol Pol.* – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.
8. Почкайло, А. С. Дефицит витамина D в педиатрической практике: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению : учеб.-метод. пособие / А. С. Почкайло, И. А. Ненартович, А. А. Галашевская. – 2-е изд. доп. и перераб. – Минск: Профессиональные издания, 2020. – 64 с.
9. Seth, A. Effect of impaired ambulation and anti-epileptic drug intake on vitamin D status of children with cerebral palsy / A. Seth [et al.] // *Paediatr Int Child Health.* – 2017. – Vol. 37, № 3. – P. 193–198.
10. Finbråten, A. K. Bone mineral density and vitamin D status in ambulatory and non-ambulatory children with cerebral palsy / А. К. Finbråten [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2015. – Vol. 26, № 1. – P. 141–150.

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Halasheuskaya A.A.¹, Pachkaila A.S.¹, Dubadelava M.A.², Rudenka E.V.³

¹*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*

²*Minsk Regional Children's Clinical Hospital,*

³*Belarusian State Medical University,*

Minsk, Belarus

Vitamin D deficiency is a major public health problem worldwide in all age groups causing adverse effects on skeletal health and other health consequences. Children with cerebral palsy are at increased risk of developing vitamin D deficiency. The article presents serum 25-hydroxyvitamin D levels in 90 children with cerebral palsy aged 2–18 years, depending on age, gender, nutritional status, movement ability, use of antiepileptic drugs and vitamin D supplementation. High prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency was revealed (86.7%). The findings suggest that it is necessary to prescribe vitamin D for children with cerebral palsy.

Keywords: vitamin D deficiency, cerebral palsy, children, antiepileptic drugs.

Поступила 10.09.2021

ЧАСТОТА ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ СРЕДИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Гнедько Т.В., Берестень С.А.

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

Резюме. В Республике Беларусь доля детей на грудном вскармливании в возрасте до 3 месяцев жизни составляла более 80%, до 6 месяцев – более 65% с 2014 года, до 12 месяцев – более 34% с 2012 года.

Ключевые слова: дети, заболеваемость, алиментарно-зависимые состояния.

Введение. Одним из важнейших факторов, определяющих здоровье ребенка, начиная с периода новорожденности, является питание. Характер вскармливания младенца программирует особенности его метаболизма на протяжении всей последующей жизни, и, как следствие, предрасположенность к определенным заболеваниям и их течению [1]. Наилучший способ предоставления оптимального питания для здорового роста и развития новорожденных детей – грудное вскармливание. Материнское молоко имеет доказанные нутритивные, иммунологические, психологические и экономические преимущества [2].

Научно обосновано значение естественного вскармливания в обеспечении метаболического и иммунного программирования у детей, для профилактики инфекционных заболеваний, в том числе респираторного и желудочно-кишечного тракта [3–5], и неинфекционных проблем – от ретинопатии недоношенных до ожирения и гипертонической болезни [6–8]. Подтверждена взаимосвязь между грудным вскармливанием новорожденных и снижением риска развития сахарного диабета 2 типа у взрослых, которое достигает до 40% [9]. Популяционными исследованиями установлена прямая корреляция между ускоренными темпами роста ребенка в первые годы жизни и высоким риском возникновения у него избыточной массы тела, ожирения, сахарного диабета 2 типа, аллергических заболеваний [9, 10]. Исследователи связывают это с искусственным вскармливанием (ИВ) и потреблением избыточного количества белка, превышающего метаболические потребности ребенка раннего возраста.

Грудное вскармливание обеспечивает снижение длительности госпитализации, уровня заболеваемости и смертности детей [5, 11]. Дети, в том числе недоношенные, в рационе питания которых присутствовало грудное молоко (ГМ) в первые месяцы после рождения, имели значительно более низкий риск развития некротизирующего энтероколита [12, 13]. У детей на исключительно грудном вскармливании это заболевание встречалось реже в 3 раза, чем на смешанном вскармливании, и в 6–10 раз, чем на искусственной вентиляции [14].

ГМ обеспечивает лучшие потенциальные возможности для более продуктивного когнитивного развития ребенка [15]. Позитивное влияние грудного вскармливания на формирование здоровья ребенка связывают с его оптимальным обеспечением нутриентами. В процессе эволюции ГМ адаптировалось под специфику метаболизма и пищеварительных процессов раннего возраста, в том числе за счет разнообразия его биологически активных (функциональных) компонентов, способных влиять на процессы эпигенетической регуляции [17].

Практика грудного вскармливания включает комплекс мер, направленных на создание условий для формирования у ребенка адекватного пищевого поведения [16].

При этом совершенствование системы поддержки грудного вскармливания способствовало развитию индустрии производства детских молочных формул [18].

Возникновение ряда заболеваний в настоящее время во многом объясняют нарушением регуляторных механизмов в антенатальном и раннем постнатальном онтогенезе, когда происходит программирование метаболизма. Неадекватное в качественном и количественном отношении поступление в организм новорожденного нутриентов может формировать извращенные пищевые сигналы, приводящие к нарушению обмена веществ и влияющие на формирование риска возникновения социально значимых заболеваний [19].

В соответствии с физиологическими потребностями питание должно удовлетворять потребности детей не только в макронутриентах (белки, жиры и углеводы) и энергии, но и микронутриентах (витамины и минералы) [20]. Нарушения питания могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний, таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и некоторые другие, что подтверждается ростом частоты случаев, тяжестью течения и многочисленными неблагоприятными последствиями [21].

Эпидемиологические исследования показали, что распространенность аллергических реакций и заболеваний продолжает возрастать, особенно в развитых странах [22]. Одной из наиболее вероятных причин этого считается повышенное поступление сенсибилизирующих агентов с пищей. Важными факторами риска развития аллергии являются также изменения колонизации кишечника новорожденных детей за счет широкого использования антибиотиков, отсроченного первого прикладывания к груди матери, снижения микробной стимуляции организма на ранних этапах жизни ребенка, что ведет к задержке созревания иммунной системы [23]. Установлено, что общая распространенность пищевой аллергии составляет 1–2,5%. Наибольшая ее частота отмечалась среди детей первых 2 лет жизни, когда она достигала 6–8%. В старших возрастных группах ее распространенность уменьшалась и у взрослых она составляла около 2% [24]. Поражение кожи, известное как атопический дерматит, представляет собой хронически протекающее заболевание, характеризующееся зудом и воспалением кожи [25]. Исследования показали, что у 65% людей, страдающим этим заболеванием, ранняя симптоматика проявлялась еще в младенчестве [26]. Проведение профилактики аллергических заболеваний на первом году жизни возможно путем диетической коррекции, но эффект зависит также от генетических факторов.

Исходя из общности алиментарного фактора и времени манифестации заболеваний у детей первого года жизни, актуальным является изучение и мониторинг частоты грудного вскармливания на первом году жизни ребенка.

Цель работы. Определить частоту грудного вскармливания среди детей первого года жизни в Республике Беларусь и направленность многолетней динамики относительных показателей.

Материалы и методы исследования. Определен долевым показателем детей, находящихся на грудном вскармливании, в возрасте 3, 6 и 12 месяцев жизни за период 1997–2018 годы по данным государственной статистической отчетности («Отчет о медицинской помощи детям», форма 1 – дети (Минздрав). Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel.

Результаты исследования и обсуждение. Показатель общей заболеваемости детей первого года жизни в Республике Беларусь за анализируемый период уменьшился до 161317,63 на 100 000 детского населения к 2018 году ($R^2=0,86$). Данные и направленность динамических изменений этого показателя представлены на рисунке 1.

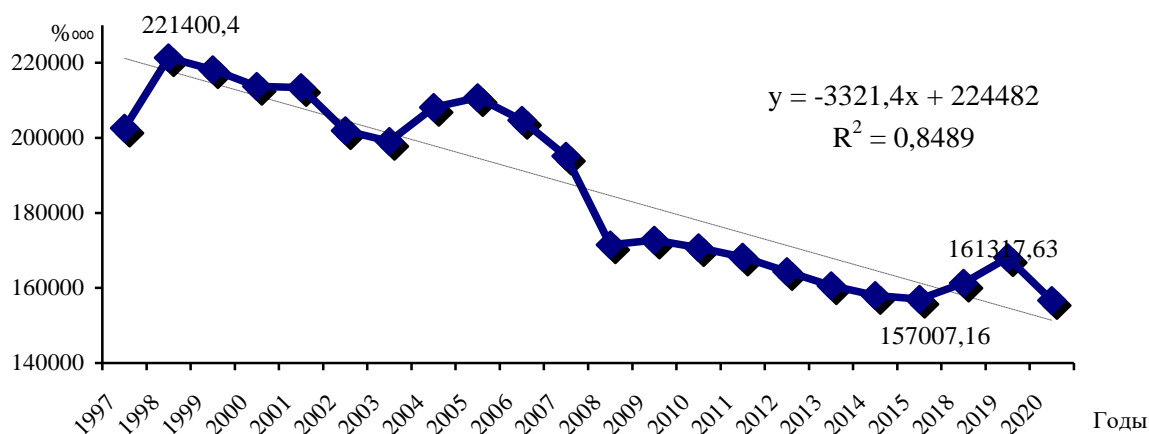


Рисунок 1 – Показатель общей заболеваемости детей первого года жизни в Республике Беларусь за 1997–2020 годы

Факторы риска развития целого ряда заболеваний, которые снижают качество жизни детей и взрослых, программируются в период внутриутробного развития и первого года жизни и связаны с питанием младенца [27].

Рекомендации ВОЗ и ЮНИСЕФ по оптимальному кормлению детей грудного и раннего возраста включают раннее начало грудного вскармливания в течение часа после рождения ребенка, исключительное грудное вскармливание в течение первых шести месяцев жизни, введение надлежащего питательного и безопасного прикорма в возрасте шести месяцев, наряду с продолжением грудного вскармливания до достижения ребенком возраста двух лет и больше. В Республике Беларусь удельный вес детей на грудном вскармливании в возрасте до 3 месяцев сохранялся на стабильном уровне и составлял более 80% при анализе его многолетней динамики. К 2018 году увеличивалась до 65,3% доля младенцев, находившихся на грудном вскармливании до 6 месяцев ($R^2=0,83$), наряду с тенденцией роста относительного числа детей с продолжением грудного вскармливания до 12 месяцев жизни ($R^2=0,64$). Динамика удельного веса детей первого года жизни, находившихся на грудном вскармливании, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Доля в % детей первого года жизни, находившихся на грудном вскармливании, в Республике Беларусь за период 2005–2020 гг.

Возраст	Годы														R ²
	2005	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	
До 3 мес.	80,2	81,7	82,6	82,6	82,3	84,0	83,6	83,6	84,9	84,6	83,2	82,5	83,1	82,4	0,43
До 6 мес.	53,2	56,9	58,0	58,6	60,5	64,1	64,5	65,4	66,1	66,0	65,3	65,3	66,0	65,6	0,83
До 12 мес.	28,5	31,0	32,3	32,9	33,2	34,8	34,3	34,3	35,0	34,9	33,8	34,5	35,2	34,6	0,64

В Российской Федерации среди детей, достигших возраста 1 год, доля находившихся на грудном вскармливании отличалась от показателей в Беларусь. Анализ опубликованных данных многолетней динамики свидетельствовал о более низкой частоте естественного вскармливания в возрастной группе младенцев от 3 до 6 месяцев и более высокой – от 6 до 12 месяцев жизни [28–30]. Сводные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Доля в % детей первого года жизни, находившихся на грудном вскармливании, в Российской Федерации за период 1995–2019 гг.

Возраст	Годы												R ²
	1995	2000	2005	2008	2010	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
От 3 до 6 мес.	45,1	42,3	40,1	40,8	39,9	42,1	42,0	42,5	43,4	43,2	44,4	43,6	0,08
От 6 до 12 мес.	32,5	29,5	35,9	39,3	40,4	40,7	41,1	40,1	41,2	40,4	40,3	40,3	0,59

Заключение. В Республике Беларусь доля детей на грудном вскармливании в возрасте до 3 месяцев жизни составляла более 80%, до 6 месяцев – более 65% с 2014 года, до 12 месяцев – более 34% с 2012 года при оценке многолетней динамики показателя. Ретроспективный анализ заболеваемости детей первого года жизни установил ее динамическое снижение до 161317,63 на 100 000 детского населения к 2018 году ($R^2=0,86$).

Литература

1. Захарова, И.Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Е.Н. Суркова // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – №4. – С.52–57.
2. Гнедько, Т. В. Современные технологии организации и поддержки грудного вскармливания [Текст] / Т. В. Гнедько, Д. С. Ковшун // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»; ред. колл.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2017. – Вып. 10. – С. 156–160.
3. Haschke F., Haiden N., Detzel P. et al. Feeding patterns during the first 2 years and health outcome/ Haschke F., Haiden N., Detzel P. [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2013. – Vol. 62, Suppl. 3. – P. 16–25.
4. Bowatte G., Tham R., Allen K. et al. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis / Bowatte G., Tham R., Allen K. [et al.] // Acta Paediatrica. – 2015. – Vol. 104, N 467. – P. 85–95.
5. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global burden of disease study 2013 collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / Vos T., Barber R.M., Bell B. [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 386, N 9995. – P. 743–800.
6. Horta B.L., Loret de Mola C., Victora C.G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Horta B.L., Loret de Mola C., Victora C.G. // Acta Paediatrica. – 2015. – Vol. 104, N 467. – P. 30–37.
7. Peres K.G., Cascaes A.M., Nascimento G.G. et al. Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis / Peres K.G., Cascaes A.M., Nascimento G.G. [et al.] // Acta Paediatrica. – 2015. – Vol. 104, N 467. – P. 54–61.
8. Tham R., Bowatte G., Dharmage S. et al. Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis / Tham R., Bowatte G., Dharmage S. [et al.] // Acta Paediatrica. – 2015. – Vol. 104, N 467. – P. 62–84.
9. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H. et al. Does breastfeeding influence risk of type 2 diabetes in later life? A quantitative analysis of published evidence / Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H. [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 84, N 5. – P. 1043–1054.
10. Melnik B.C. The potential mechanistic link between allergy and obesity development and infant formula feeding / Melnik B.C. // Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 10, N 1. – P. 37.
11. Jones G., Steketee R.W., Black R.E. et al. How many child deaths can we prevent this year? / Jones G., Steketee R.W., Black R.E. [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 362, N 9377. – P. 65–71.
12. Lucas A., Cole T.J. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis / Lucas A. // Lancet. – 1990. – Vol. 336, N 8730. – P. 1519–1523.
13. Sullivan S., Schanler R.J., Kim J.H. et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products / Sullivan S., Schanler R.J., Kim J.H. [et al.] // J. Pediatr. – 2010. – Vol. 156, N 4. – P. 562–567.
14. Herrmann K., Carroll K. An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis / Herrmann K., Carroll K. // Breastfeed Med. – 2014. – Vol. 9, N 4. – P. 184–190.
15. Syahrir L., Fadlyana E., Effendi S.H. Comparison of language and visual-motor developments between exclusively and non-exclusively breastfed infants through cognitive adaptive test/clinical linguistic and auditory milestone scale / Syahrir L., Fadlyana E., Effendi S.H. // Paediatr. Indones. – 2009. – Vol. 49. – P. 337–341.

16. Захарова И.Н., Лыкина Е.В. Последствия неправильного вскармливания детей / Захарова И.Н., Лыкина Е.В. // *Вопр. совр. педиатрии.* – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 40–46.
17. Verduci E., Banderali G., Barberi S. et al. Epigenetic effects of human breast milk / Verduci E., Banderali G., Barberi S. [et al.] // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6, N 4. – P.1711–1724.
18. Скидан И.Н., Пырьева Е.А., Конь И.Я. Развитие индустрии смесей заменителей грудного молока / Скидан И.Н., Пырьева Е.А., Конь И.Я. // *Вопр. питания.* – 2017. – Т. 86. № 5. – С. 91–98.
19. Скидан, И.Н., Пырьева, Е.А., Конь, И.Я. Белки грудного молока как целевой ориентир для совершенствования рецептур детских адаптированных молочных смесей / И. Н. Скидан, Е. А. Пырьева, И. Я. Конь // *Вопр. питания.* – 2017. – Т. 86. № 4. – С. 37–49.
20. Спиричев, В.Б. Недостаток микронутриентов в питании детского населения и пути его коррекции / В.Б. Спиричев, А.Н. Завьялова, С.А. Колесникова, Е.М. Булатова // *Клиническое питание.* – 2006. – №3. – С.18–20.
21. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – Москва: Союз педиатров России. – 2011. – С.5.
22. Bach, J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic disease / J.F.Bach // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – V.347. – P. 911–920.
23. Макарова, С.Г. Профилактика пищевой аллергии в раннем детском возрасте / С. Г. Макарова, Т. Э. Боровик, И. М. Гусева, Г. В. Яцък, О.Л. Лукоянова // *Вопросы современной педиатрии.* – 2006. – №5 (4). – С. 69–74.
24. Sicherer, S.H. Food allergy / S.H. Sicherer, H.A. Sampson / Sicherer, S.H. // *J.Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – V.117 (2 Suppl Mini-Primer). – P. 470–475.
25. US Department of Health and Human Services and National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease. Atopic Dermatitis. Bethesda, Maryland, National Institutes of Health. – 2003. – Report No: NIH Publication No 03–4272.
26. Niggemann, B. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis / B. Niggemann, B. Sielaff, K. Beyer et al. // *Clin. Exp. Allergy.* – 1999. – V.29. – P. 48–54.
27. Нетребенко, О.К. Профилактическая медицина: питание младенца и программирование / О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев, М.И. Дубровская // *Педиатрия.* – 2016. – Т.95. – №2. – С. 124–132.
28. Дети в России. 2009: Стат. сб./ЮНИСЕФ, Росстат. М.: ИИЦ «Статистика России», 2009. – 121 с.
29. *Здравоохранение в России. 2017: Стат.сб./Росстат.*
30. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2018-god>.

THE FREQUENCY OF BREASTFEEDING AMONG CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE

Gnedko T.V., Beresten S.A.

*State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

In the Republic of Belarus, the proportion of breastfed children under the age of 3 months of life was more than 80%, up to 6 months – more than 65% since 2014, up to 12 months – more than 34% since 2012.

Keywords: children, breastfeeding, morbidity.

Поступила 18.08.2021

СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ У НЕДОНОШЕННЫХ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Блыга З.В., Мезян С.М.

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

Резюме. У недоношенных новорожденных с неблагоприятным исходом заболевания наблюдались церебральные и респираторные расстройства на фоне врожденных аномалий и деформаций развития новорожденных, а также врожденной и приобретенной инфекции. В микробном спектре при рождении в каждом втором положительном результате исследования выявлялась грамположительная условно-патогенная микрофлора. В каждом четвертом случае выделенная флора была чувствительна к полимиксину В. В раннем неонатальном периоде преобладала грамотрицательная флора (грамотрицательные неферментирующие бактерии и *Acinetobacter lwoffii*) – 62,5 % положительных высевок. В возрасте старше 7 суток жизни в каждом втором случае (46,2 %) регистрировалась грамотрицательная флора

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, структура осложнений, микробиота.

Введение. Проблема эффективного выхаживания недоношенных детей с благоприятным прогнозом их дальнейшего развития остается сложной и многофакторной. Ее решение во многом определяется более широким и полноценным внедрением в практику здравоохранения усовершенствованных организационных, диагностических, лечебных и реабилитационных технологий.

Предупреждение прогрессирования имеющихся нарушений со стороны незрелых органов и систем, создание адекватных условий для их созревания (дозревания), восстановления и функционирования для благоприятного исхода является основной целью ранней и постреанимационной медицинской помощи недоношенных детей.

После стабилизации респираторного, гемодинамического, нутритивного статусов возникает проблема инфекционных осложнений, особенно у недоношенных новорожденных, длительно находящихся в неонатальном отделении реанимации и интенсивной терапии. Избыточное назначению антибиотиков оказывает влияние не только на микробиологический профиль ребенка, но и на экологический рельеф отделений реанимации новорожденных в целом. Избыточный антибактериальный пресс способствует селекции устойчивых штаммов, что требует еще более широкого использования антибиотиков резерва [1].

Проведение мониторинга возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у новорожденных позволяет оценить в динамике и сравнить распространенность условно-патогенных микроорганизмов в отделениях одного перинатального центра и других учреждений родовспоможения, в том числе находящихся в различных регионах страны [2].

Цель работы. Определить структуру осложнений и динамику микробиоты у недоношенных новорожденных с неблагоприятным исходом заболевания.

Материалы и методы исследования. Проанализированы структура осложнений и результаты бактериологического обследования у 20 недоношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) РНПЦ «Мать и дитя» с неблагоприятным исходом заболевания. Результаты обследования обработаны с использованием программного обеспечения Windows, Excel. При распределении, отличающемся от нормального, данные

представляли в виде Me (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и обсуждение. Среди обследованных недоношенных новорожденных было 8 (40,0 %) младенцев – с экстремально низкой массой тела при рождении и 7 (35,0 %) – с очень низкой массой тела. Недоношенные новорожденные родились в сроке гестации Me=29,5 (28,0–30,5) недель. Масса тела при рождении составила Me=1150,0 (977,5–1480,0) г, длина тела – Me=37,5 (35,0–40,0) см. Мальчиков было 15 (75,0 %), девочек – 5 (25,0 %).

Состояние младенцев при рождении оценивалось как очень тяжелое и тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена синдромом дыхательных расстройств и нарушением мозгового кровообращения. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила Me=4 (3–6) баллов, младенцы взяты на ИВЛ в течение первых минут жизни. В отделение анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) обследованные новорожденные переведены в течение Me=25,0 (22,0–30,0) минут жизни, где находились Me=21,50 (7,50–34,25) суток.

В структуре заболеваний недоношенных новорожденных с неблагоприятным исходом заболевания, по данным клинического диагноза по МКБ-10, геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50-P61) регистрировались в каждом третьем случае (30,9 %). Первое ранговое место занимал синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) – 14 (8,7 %) случаев, на втором месте – внутричерепное кровоизлияние – 12 (7,4 %) случаев. На третьем месте находилась тромбоцитопения – 8 (4,9 %) случаев. В 7 (4,3 %) случаях наблюдался анемический синдром, в 3 (1,9 %) случаях – перивентрикулярное кровоизлияние. Геморрагическая болезнь, анемия недоношенных, нетравматический разрыв подкапсульной гематомы печени, геморрагический синдром, внутрибрюшное кровотечение (гемоперитонеум), желудочно-кишечное кровотечение регистрировались в единичных случаях (по 0,6 %, соответственно).

На втором месте регистрировался класс дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений, характерных для перинатального периода (P20-P29), с удельным весом 23,5 %. В этой группе бронхолегочная дисплазия отмечалась в 11 (6,8 %) случаях. На втором месте была врожденная пневмония (9/5,5 % случаев), на третьем месте – асфиксия при рождении (8/4,9 % случаев), респираторный дистресс-синдром регистрировался в 7/4,3 % случаях, легочное кровотечение – в 3 (1,9 %) случаях.

На третьем месте в общей структуре заболеваний по МКБ-10 находились другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде (P90-P96), удельный вес которых составил 16,0 %. В этом классе заболеваний отмечались: мозговая кома (19/11,7 % случаев), другие уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде (3/1,9 %), судорожный синдром (2/1,2 %), перивентрикулярная лейкомаляция и энцефаломалация (по 1/0,6 % случаю, соответственно).

На четвертом месте был класс врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений (Q00-Q99) с удельным весом 7,4 %. В этой группе преобладала патология со стороны сердечно-сосудистой системы (врожденный порок сердца и открытое овальное окно – в 3/1,9 % случаях, соответственно; открытый артериальный порок и дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки – 2/1,2 % случаях, соответственно. Врожденный порок развития кишечника наблюдался в единичном (0,6 %) случае.

На пятом месте находились инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35-P39) – 6,1 %, в структуре которых внутриутробная инфекция неуточненная – 6 (3,7 %) случаев, сепсис новорожденного – в 3 (1,8 %) случаях, врожденная генерализованная инфекция – в одном (0,6 %) случае.

На шестом месте были болезни органов дыхания (J00-J99) – 5,6 %, среди которых отмечались пневмония новорожденного в 7/4,4 % случаев. В единичных случаях регистрировались пневмоторакс и гидроторакс (по 0,6 %, соответственно).

На седьмом месте регистрировались расстройства системы пищеварения у плода и новорожденного (P75-P78), удельный вес которых составлял 5,0 %. В этой группе отмечен некротизирующий энтероколит и перитонит (в 3/1,9 % случаях, соответственно), кишечная непроходимость – в 2/1,2 % случаях.

Восьмое место занимали прочие заболевания, характерные для перинатального периода – 5 (3,1 %) случаев. Среди них в 4 (2,5 %) случаях наблюдался иммунодефицит неуточненный, в одном (0,6 %) случае – задержка темпов общего развития.

Расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода (P05-P08), отмечались в 3 (1,9 %) случаях (ребенок маловесный для гестационного возраста (P05.1)).

Врожденная инфекция в структуре заболеваний недоношенных детей данной группы диагностирована в 17 (10,5 %) случаях: врожденная пневмония – 9 случаев, врожденная инфекция неуточненная – 6 случаев, по одному случаю – врожденный сепсис (септикопиемия) и врожденная генерализованная инфекция. Приобретенная инфекция регистрировалась в 15 (9,3 %) случаях: пневмония новорожденного – 7 случаев, сепсис новорожденного – 2 случая, некротизирующий энтероколит – 3 случая, перитонит – 3 случая.

В каждом четвертом случае наблюдалась многоплодная беременность (25,0 %). Полученное в 2 раза превышение нозологических форм над численностью детей данной группы свидетельствовало о наличии у них сочетанной патологии.

Проанализированы результаты бактериологического обследования 215 изолята, полученных из различных локусов у обследованных недоношенных с неблагоприятным исходом заболевания. Положительные результаты посева составили 62/28,8 % случаев, отсутствие роста отмечалось в 153/71,2 % случаев.

При распределении клинического материала по локусам регистрировались посевы из слизистой носа (19,5 %), слизистой зева (19,1 %), наружного слухового прохода (14,9 %), слизистой глаз и интубационной трубки (по 12,6 %, соответственно), крови (12,1 %), мочи (5,6 %), пупочной области (1,9 %), содержимого брюшной полости (1,4 %), содержимого желудка (0,5 %).

Проведен анализ частоты положительных высевок по локусам. Положительные высевы регистрировались в клиническом материале, полученном из слизистой зева (27,4 %), слизистой носа (21,0 %), наружного слухового прохода (16,1%), интубационной трубки (14,5 %), слизистой глаз и крови (по 6,5 %, соответственно), содержимого брюшной полости (3,2 %), пупочной области, мочи и содержимого желудка (по 1,6 %, соответственно).

При распределении локусов на стерильные и нестерильные выявлено, что общее количество положительных высевок из нестерильных локусов составило 46 (74,2 %) единиц, из стерильных локусов – 16 (25,8 %) единиц. При анализе структуры положительных высевок клинического материала из нестерильных локусов в каждом третьем случае (37,0 %) регистрировался рост флоры из слизистой зева, из слизистой носа – в каждом четвертом случае (28,3 %). В структуре положительных высевок из стерильных локусов в каждом втором случае (56,2 %) отмечался рост флоры из интубационной трубки. Данные структуры положительных высевок из нестерильного и стерильного материала представлены на рисунках 1, 2.

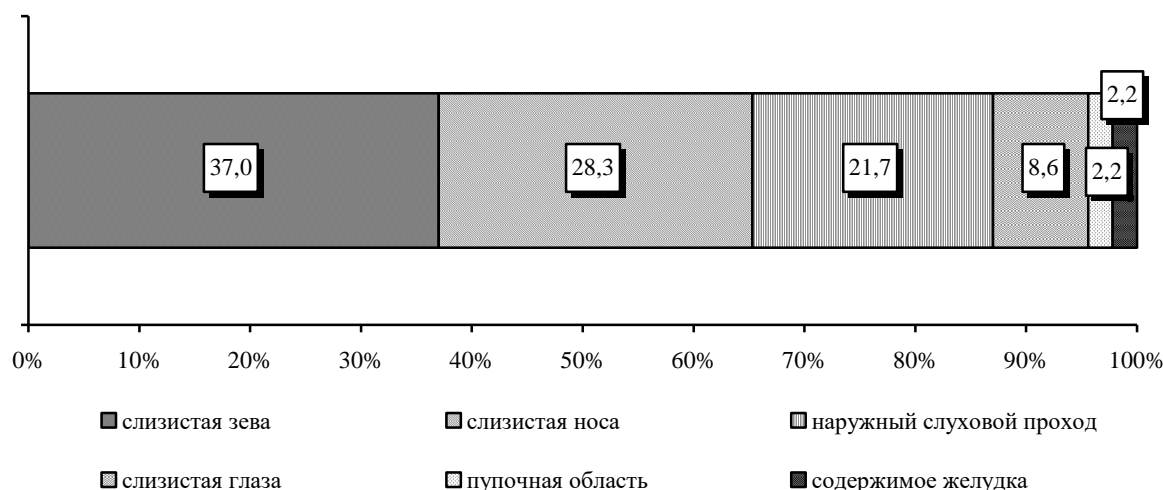


Рисунок 1 – Структура положительных высевов из нестерильных локусов у детей с неблагоприятным исходом заболевания

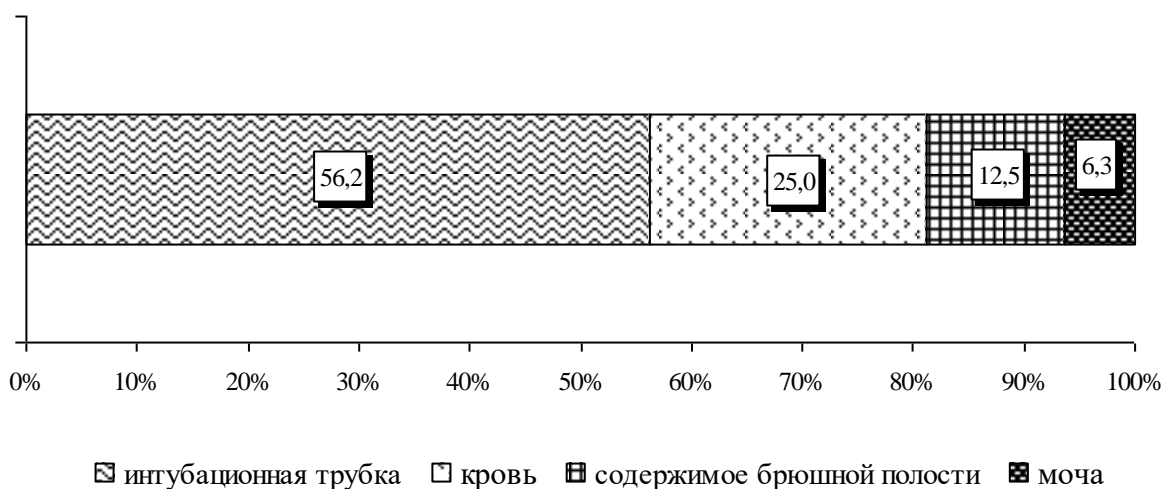


Рисунок 2 – Структура положительных высевов из стерильных локусов у детей с неблагоприятным исходом заболевания

При проведении системно-структурного анализа установлено, что в микробном спектре в половине случаев (50,0 %) выявлялась грамположительная микрофлора, представленная следующими основными микроорганизмами: *Staphylococcus epidermidis* (24,2 %), *Staphylococcus haemolyticus* (14,5 %), *Enterococcus spp.* (6,5 %), *Streptococcus spp.* (3,2 %), *Staphylococcus spp.* (1,6 %).

На долю грамотрицательной микрофлоры приходилось 46,8 %. Структура грамотрицательной микрофлоры, выделенной из различных локусов от обследованных детей, была представлена следующими основными микроорганизмами: gr-неферментирующие бактерии (25,8 %), *Acinetobacter lwoffii* (9,7 %), *Pseudomonas aeruginosa* (6,5 %), *Klebsiella pneumoniae* (3,2 %), *Escherichia coli* (1,6 %). Грибы рода *Candida* регистрировались в 3,2 % случаев.

При изучении чувствительности к антибиотикам выделенной флоры было установлено, что в 27,4 % случаев флора была чувствительна к полимиксину В, к ванкомицину – в 9,7 %, цефоперазону – в 4,8 %, к офлоксацину, левофлоксацину ампициллину сульбактаму в – 3,2 % случаев, соответственно, к амикацину и меропенему – в 1,6 % случаев, соответственно.

Микробиологический материал был проанализирован в зависимости от срока проведения исследования (при рождении, ранний неонатальный период, возраст старше 7 суток жизни). Как видно из таблицы 1, наиболее часто для исследования при

рождении был взят материал из наружного слухового прохода (26,3 %). В раннем неонатальном периоде – из слизистой зева, слизистой носа и наружного слухового прохода (по 16,2 %, соответственно), в возрасте более 7 суток – из слизистой глаз и слизистой носа (по 23,8 %, соответственно).

Таблица 1 – Структура локусов при бактериологическом обследовании новорожденных с неблагоприятным исходом заболевания (%)

Локус	При рождении	Ранний неонатальный период	Более 7 суток жизни
1	2	3	4
Нестерильные локусы			
Наружный слуховой проход	26,3	16,2	5,9
Слизистая носа	15,8	16,2	23,8
Слизистая глаза	15,8	13,5	23,8
Слизистая зева	15,8	16,2	22,8
Пупочная область	1,3	-	3,0
Содержимого желудка	-	-	1,0
Стерильные локусы			
Моча	7,9	10,8	2,0
Кровь	4,5	8,1	10,9
Интубационная трубка	2,6	16,2	18,8
Содержимого брюшной полости	-	2,7	2,0

При проведении структурного анализа микрофлоры установлено, что при рождении во всех случаях высевалась условно-патогенная грамположительная флора, представленная *Staphylococcus epidermidis*. В раннем неонатальном периоде преобладала грамотрицательная флора (грамотрицательные неферментирующие бактерии и *Acinetobacter lwoffii*) – 62,5 % положительных высевок. В возрасте старше 7 суток жизни в каждом втором случае регистрировалась грамотрицательная флора (46,2 %). Данные структуры микрофлоры, выделенной из различных локусов от обследованных детей, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Структура микрофлоры, выделенной из различных локусов у обследованных детей с неблагоприятным исходом заболевания (%)

Микрофлора	Ранний неонатальный период	Более 7 суток жизни
1	2	3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12,5	23,1
<i>Staphylococcus spp.</i>	-	1,9
<i>Streptococcus spp.</i>	12,5	1,9
Gr-неферментирующие бактерии	50,0	23,1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12,5	15,4
<i>Escherichia coli</i>	-	1,9
<i>Enterococcus spp.</i>	-	7,7
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	12,5	9,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	7,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	3,8
<i>Candida</i>	-	2,38

Как видно из таблицы 3, при анализе чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам наиболее чувствительна микрофлора на протяжении раннего неонатального периода и в возрасте старше 7 суток жизни была к полимиксину В (37,5 % и 26,9 %, соответственно).

Таблица 3 – Чувствительность к антибиотикам выделенной микрофлоры (%)

Антибиотики	Ранний неонатальный период	Более 7 суток жизни
1	2	3
Полимиксин В	37,5	26,9
Ванкомицин	12,5	9,6
Меропенем	12,5	-
Ампициллин сульбактам	12,5	1,9
Цефоперазон	-	5,8
Левифлоксацин	12,5	1,9
Амикацин	-	1,9
Офлоксацин	-	3,8

Таким образом, у новорожденных с неблагоприятным исходом наблюдались церебральные и респираторные расстройства на фоне врожденных аномалий и деформаций развития новорожденных, а также врожденной и приобретенной инфекции.

При проведении системно-структурного анализа результатов бактериологического обследования новорожденных с неблагоприятным исходом заболевания установлено, что в микробном спектре в каждом втором (50,0 %) положительном результате исследования выявлялась грамположительная условно-патогенная микрофлора. Грамотрицательная микрофлора составила 46,8 %. Грибы рода *Candida* регистрировались в 3,2 % случаев. В каждом четвертом случае (27,4 %) выделенная флора чувствительна к полимиксину В, далее по чувствительности – ванкомицин (9,7 %), цефоперазон (4,8 %).

Динамический анализ структуры микробиоты у новорожденных с неблагоприятным исходом заболевания показал, что при рождении во всех случаях высевалась условно-патогенная грамположительная флора, представленная *Staphylococcus epidermidis*. В раннем неонатальном периоде преобладала грамотрицательная флора (грамотрицательные неферментирующие бактерии и *Acinetobacter lwoffii*) – 62,5 % положительных высевок. В возрасте старше 7 суток жизни в каждом втором случае (46,2 %) регистрировалась грамотрицательная флора. Микрофлора, выделенная у новорожденных на протяжении раннего неонатального периода и в возрасте старше 7 суток жизни, была наиболее чувствительна к полимиксину В (37,5 % и 26,9 %, соответственно).

Заключение. У недоношенных с неблагоприятным исходом заболевания наблюдались церебральные и респираторные расстройства на фоне врожденных аномалий и деформаций развития новорожденных, а также врожденной и приобретенной инфекции. В микробном спектре при рождении в каждом втором положительном результате исследования регистрировались грамположительные условно-патогенные бактерии. При изучении чувствительности к антибиотикам было установлено, что в каждом четвертом случае выделенная флора была чувствительна к полимиксину В. В раннем неонатальном периоде преобладала грамотрицательная флора (грамотрицательные неферментирующие бактерии и *Acinetobacter lwoffii*) – 62,5 % положительных высевок. В возрасте старше 7 суток жизни грамотрицательная флора регистрировалась в каждом втором случае (46,2 %).

Литература

1. Ионов, О.В. Современные технологии интенсивной терапии в снижении летальности и инвалидизирующих осложнений у недоношенных новорожденных: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.08 / О. В. Ионов; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – М., 2021. – 47 с.

2. Припутневич, Т.В. Организация микробиологической диагностики и мониторинга инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях неонатального профиля / Т.В. Припутневич, Л.А. Любасовская, Н.Е. Шабанова, А.Р. Мелкумян, С.С. Трубинов, Е.Л. Исаева, И.В. Никитина, О.В. Ионов, В.В. Зубков // Акушерство и гинекология. – 2020. – №8. – С.177–186.

THE STRUCTURE OF COMPLICATIONS AND MICROBIOLOGICAL MONITORING IN PREMATURE INFANTS WITH AN UNFAVORABLE OUTCOME OF THE DISEASE

Gnedko T.V., Beresten S.A., Bliga Z.V., Mezyan S.M.

*State institution «Republican Scientific And Practical Center «Mother And Child»,
Minsk, Belarus*

In premature newborns with an unfavorable outcome of the disease, cerebral and respiratory disorders were observed against the background of congenital anomalies and deformities of the development of newborns, as well as congenital and acquired infections. In the microbial spectrum, gram-positive conditionally pathogenic microflora was detected in every second positive result of the study. In every fourth case, the isolated flora was sensitive to Polymyxin B. In the early neonatal period, gram-negative flora (gram-negative non-fermenting bacteria and acinetobacter lwoffii) prevailed – 62.5% of positive seeding. Gram-negative flora was registered in every second case (46.2%) over the age of 7 days of life

Keywords: premature newborns, structure of complications, microbiota.

Поступила 19.08.2021

УДК 616.3-008-07-053.3

ЧАСТОТА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ РАССТРОЙСТВ СИСТЕМЫ ПИЩЕВАРЕНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Мезян С.М.

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

Резюме. Расстройства системы пищеварения по данным заключительного клинического диагноза диагностировались у 70,3 % детей. У доношенных новорожденных расстройства пищеварения отмечались в 71,1 % случаев, у недоношенных – в 66,3 %. У недоношенных младенцев достоверно реже регистрировался синдром срыгиваний и рвоты у новорожденного ($\chi^2=11,8$, $p<0,001$) по сравнению с доношенными детьми. Длительность расстройств пищеварения у новорожденных в среднем составила $8,11\pm 5,19$ суток. У недоношенных детей длительность расстройств длилась значительно дольше ($P<0,05$) по сравнению с доношенными ($9,00\pm 6,08$ против $6,95\pm 3,48$ суток).

Ключевые слова: новорожденные, доношенные и недоношенные, расстройства пищеварения.

Введение. Питание играет ключевую роль в процессах роста и развития детей. К одной из важнейших составляющих частей комплексного лечения новорожденных с патологией перинатального периода относится организация их вскармливания. Для больного ребенка питание является важнейшим фактором, во многом определяющим активность течения воспалительного ответа, адекватность иммунного статуса, длительность и тяжесть заболевания. Недостаточное питание в качественном и количественном отношении в сочетании с заболеванием могут быть основой развития нарушений трофического статуса. Снижение и дисбаланс нутриентов делают его особенно чувствительным к развитию инфекционных заболеваний, которые могут иметь у этих детей длительный и затяжной характер. В то же время целый ряд инфекционных и паразитарных заболеваний вызывает глубокие нарушения трофического статуса, связанные с измененным потреблением нутриентов, нарушением их абсорбции и эндогенной потери. Наиболее сложным процессом в клинической практике является организация энтерального обеспечения недоношенных детей, включая особенности их базисного статуса при различных сроках гестации, а также оценка их физического развития и контроля эффективности вскармливания.

Таким образом, исследование частоты и длительности расстройств системы пищеварения у новорожденных при наличии сочетанных перинатальных заболеваний в госпитальных условиях является чрезвычайно актуальной проблемой детской нутрициологии, неонатологии и интенсивной терапии.

Цель работы: оценить частоту и длительность расстройств системы пищеварения у новорожденных.

Материалы и методы исследования. Для установления частоты и длительности расстройств системы пищеварения у новорожденных проанализированы 165 медицинских карт стационарного пациента, находившихся в РНПЦ «Мать и дитя» за период 2019 год – первое полугодие 2021 года.

Длительность расстройств пищеварения у новорожденных оценивалась с учетом следующих критериев: гестационный возраст; масса тела при рождении; последующая прибавка/убыль массы тела; вид вскармливания (усваивает/не усваивает питание); длительность зондового кормления; длительность парентерального питания; клинические показатели (характер перистальтики кишечника, стула, отсутствие/наличие срыгиваний, увеличение печени и селезенки); инструментальные методы исследования (рентгенологическое и ультразвуковое исследований органов брюшной полости); лабораторные методы исследования (копрограмма, посев кала на патогенную кишечную флору); антибактериальная терапия.

Результаты обследования внесены в созданную компьютерную базу данных и обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Различия между параметрами считали статистически достоверным при $p < 0,05$. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде Me (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе. Сравнение частотных характеристик проводили с использованием критерия χ^2 .

Результаты исследования и обсуждение. Проведен анализ 165 медицинских карт стационарного пациента, находившихся в педиатрическом отделении (для новорожденных детей) (100/60,6%), педиатрическом отделении (для недоношенных новорожденных детей) (46/27,9%) и инфекционном отделении (для новорожденных) (19/11,5%) РНПЦ «Мать и дитя». Девочек было 84/50,9%, мальчиков – 81/49,0%. Средний гестационный возраст младенцев составил $Me=37,0$ (34,0–39,0) недель.

В результате анализа медицинских карт установлено, что расстройства системы пищеварения по данным заключительного клинического диагноза диагностировались у 116/70,3% новорожденных. Без патологии было 49/29,7% детей.

Парез желудочно-кишечного тракта диагностировался в 38,8% случаев, синдром срыгиваний и рвоты у новорожденного – в 22,4%, лактазная недостаточность – в 17,2% случаев. Парез кишечника отмечался в 12,1% случаев, динамическая кишечная непроходимость – в 10,3% случаев, что представлено в таблице 1.

Превышение количества заболеваний системы пищеварения более чем в 1,9 раз над количеством новорожденных свидетельствовало о наличии у них сочетанной патологии. Сочетание двух диагнозов регистрировалось в каждом третьем случае (32,8%), один диагноз – в 67,2%.

Таблица 1 – Расстройства системы пищеварения у новорожденных по данным заключительного клинического диагноза

Обследованная группа (n=156)		
Клинический диагноз	Количество случаев	%
1	2	3
Парез желудочно-кишечного тракта	45	38,8
Синдром срыгиваний и рвоты у новорожденного	26	22,4
Лактазная недостаточность	20	17,2
Парез кишечника	14	12,1
Динамическая кишечная непроходимость	12	10,3
Стеаторея	6	5,2
Дисбиоз кишечника	5	4,3
Врожденная кишечная непроходимость	5	4,3
Патологическая убыль массы тела	5	4,3
Риск некротизирующего энтероколита	5	4,3
Белково-энергетическая недостаточность	4	3,4
Пневматоз кишечника	4	3,4
Инфекционное поражение желудочно-кишечного тракта	3	2,6
Транзиторная гипогликемия	3	2,6
Синдром мальабсорбции	2	1,7
Ферментопатия неуочненная	2	1,7
Эрозивно-геморрагическая гастропатия	2	1,7
Кистозное патологическое образование в брюшной полости	1	0,9
Синдром раздраженного кишечника	1	0,9
Геморрагический синдром (желудочное кровотечение)	1	0,9
Эзофагит	1	0,9

В тяжелом состоянии для дальнейшего лечения в РНПЦ детской хирургии были переведены 9/5,5% младенцев (врожденная кишечная непроходимость – 4 детей, риск некротизирующего энтероколита, болезнь Гиршпрунга – по 2 младенца, соответственно, кистозное патологическое образование в брюшной полости – один ребенок).

Все новорожденные были разделены на 2 группы: доношенные младенцы – 76/46,1% и недоношенные – 89/53,9%. Группы значительно отличались между собой по гестационной зрелости ($P < 0,05$).

Средний гестационный возраст доношенных новорожденных составил $Me = 39,0$ (38,0–40,0) недель. Мальчиков было 37/48,7%, девочек – 39/51,3%. Расстройства

пищеварения по данным заключительного клинического диагноза диагностировались у большинства (54/71,1%) младенцев, без патологии системы пищеварения был каждый четвертый (22/28,9%) ребенок.

Недоношенные новорожденные родились в сроке Ме=34,0 (32,4–36,0) недель гестации. Мальчиков было 44/49,4%, девочек – 45/50,6%. Расстройства пищеварения по данным заключительного клинического диагноза диагностировались у большинства (59/66,3%) детей, без патологии пищеварения был каждый третий (30/33,7%) ребенок, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Расстройства системы пищеварения у доношенных и недоношенных новорожденных по данным заключительного клинического диагноза

Обследованная группа (n=156)					
Клинический диагноз	Доношенные (n=76)		Недоношенные (n=89)		P
	Абсолютное количество случаев	%	Абсолютное количество случаев	%	
1	2	3	4	5	6
Парез желудочно-кишечного тракта	24	44,4	21	35,6	–
Синдром срыгиваний и рвоты у новорожденного	20	37,0	6	10,2	$\chi^2=11,8$ $p<0,001$
Лактазная недостаточность	13	24,1	7	11,9	–
Динамическая кишечная непроходимость	7	13,0	5	8,5	–
Патологическая убыль массы тела	5	9,3	–	–	–
Стеаторея	5	9,3	1	1,7	–
Парез кишечника	4	7,4	10	16,9	–
Врожденная кишечная непроходимость	2	3,7	3	5,1	–
Пневматоз кишечника	2	3,7	2	3,4	–
Риск некротизирующего энтероколита	1	1,9	4	5,8	–
Синдром раздраженного кишечника	1	1,9	–	–	–
Транзиторная гипогликемия	1	1,9	2	3,4	–
Синдром мальабсорбции	1	1,9	1	1,7	–
Ферментопатия неуточненная	–	–	2	3,4	–
Дисбиоз кишечника	1	1,9	4	6,8	–
Кистозное патологическое образование в брюшной полости	1	1,9	–	–	–
Эзофагит	1	1,9	–	–	–
Инфекционное поражение желудочно-кишечного тракта	1	1,9	2	3,4	–
Транзиторная гипогликемия	1	1,9	2	3,4	–
Белково-энергетическая недостаточность	–	–	4	5,1	–
Геморрагический синдром (желудочное кровотечение)	–	–	1	1,7	–
Эрозивно-геморрагическая гастропатия	–	–	2	3,4	–

Превышение количества заболеваний системы пищеварения более чем в 1,6 раз у доношенных новорожденных и в 1,9 раз у недоношенных над количеством детей свидетельствовало о наличии у них сочетанной патологии.

Длительность расстройств системы пищеварения у новорожденных была от 2 до 39 (8,11±5,19) суток. У недоношенных детей длительность расстройств длилась значимо дольше ($P<0,05$) по сравнению с доношенными (9,00±6,08 против 6,95±3,48 суток).

Выводы. Расстройства системы пищеварения по данным заключительного клинического диагноза диагностировались у 70,3% детей, в том числе парез желудочно-кишечного тракта – в каждом третьем случае (38,8%), синдром срыгиваний и рвоты у новорожденного – в каждом четвертом случае (22,4%). У доношенных новорожденных расстройства пищеварения отмечались в 71,1% случаев, у недоношенных – в 66,3%. У недоношенных младенцев достоверно реже регистрировался синдром срыгиваний и рвоты у новорожденного ($\chi^2=11,8$, $p<0,001$) по сравнению с доношенными детьми. Длительность расстройств пищеварения у новорожденных в среднем составила 8,11±5,19 суток. У недоношенных детей длительность расстройств длилась значимо дольше ($P<0,05$) по сравнению с доношенными (9,00±6,08 против 6,95±3,48 суток).

Литература

1. Мачулина, Л.Н. Питание детей первого года жизни /Л.Н.Мачулина, Н.В.Галькевич // Пособие для врачей. 2007. – С. 3–56.
2. World Health Organization: Infant and young child feeding 9 June 2021 Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect\Victoria, Cesar G et al. The Lancet, Volume 387 , Issue 10017 , 2021. – P. 475 – 490.
3. World Health Organization: Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices?/ Rollins, Nigel C et al. / The Lancet , Volume 387 , Issue 10017 , 2021. – P. 491 – 504.

FREQUENCY AND DURATION OF DIGESTIVE DISORDERS IN NEWBORNS

Gnedko T.V., Beresten S.A., Mezin S.M.

*State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Disorders of the digestive system according to the final clinical diagnosis were diagnosed in 70.3% of children. In full-term newborns, digestive disorders were observed in 71.1% of cases, in premature infants – in 66.3%. Premature infants were significantly less likely to have regurgitation and vomiting syndrome in a newborn ($\chi^2=11.8$, $p<0.001$) compared with full-term infants. The duration of digestive disorders in newborns averaged 8.11 ±5.19 days. In premature infants, the duration of disorders lasted significantly longer ($P<0.05$) compared to full-term infants (9.00±6.08 vs. 6.95±3.48 days).

Keywords: newborns, full-term and premature, digestive disorders.

Поступила 16.08.2021

ПЯТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА НЕОНАТАЛЬНЫХ ПОТЕРЬ СРЕДИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Гнедько Т.В.¹, Берестень С.А.¹, Паюк И.И.²

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

² УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. За период 2016–2020 годы смертность недоношенных новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, в Республике Беларусь достоверно не изменялась и в 2020 году составила 18,10 ‰. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, занимали ведущее место среди причин неонатальной смертности недоношенных младенцев (14,48 ‰ в 2020 году). Среди отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, наиболее частой причиной смертности в 2020 году были синдром кровотечения у плода и новорожденного (5,01 ‰), сепсис новорожденных (2,51 ‰), синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния (2,23 ‰).

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, смертность.

Введение. Внедрение новых организационных, диагностических и лечебных технологий способствовало повышению эффективности перинатальной помощи новорожденным детям в Республике Беларусь.

Для анализа клинической эффективности лечебно-диагностических мероприятий у недоношенных детей при заболеваниях перинатального периода используются показатели смертности, которые характеризуют тяжесть течения и качество лечения. При этом уровень выживаемости и смертности глубоко недоношенных новорожденных зависят не только от их массы тела и гестационного возраста, но и от пола, многоплодности, дородового применения кортикостероидов, а также тяжести дыхательных расстройств и индекса оксигенации [1–3]. По данным Росстата в 2018 году смертность новорожденных с массой тела 1000 г и более в родовспомогательных учреждениях (отделениях) Российской Федерации составила 10,5 на 1000 живорожденных недоношенных, а среди младенцев с массой тела 500–999 г в первые 0–6 суток – 141,9‰. Среди причин смерти недоношенных преобладали респираторные нарушения, включая дыхательное расстройство у новорожденных (дистресс), врожденную пневмонию, аспирационную неонатальную пневмонию, – 2,9‰, врожденные аномалии – 2,2‰, инфекции, специфичные для перинатального периода, – 2,1‰ [4].

За последние годы организация разноуровневой системы перинатальной помощи в Беларуси способствовала снижению показателей младенческой, неонатальной и перинатальной смертности. достижению в 2018 году показателя младенческой смертности 2,5‰ и минимального уровня неонатальной смертности – 1,1‰. В условиях низкой рождаемости и снижения количества женщин репродуктивного возраста актуальным направлением деятельности перинатальной службы является сохранение каждой беременности и каждого ребенка. Вместе с тем, анализ причин и оценка ежегодной динамики значений неонатальной смертности является основой для выявления дефектов медицинской помощи и определения резервов снижения смертности, инвалидности и заболеваемости рождающихся детей, т.е. укрепления общественного здоровья нации в целом.

Цель работы: определить уровень и направленность показателя неонатальных потерь среди недоношенных новорожденных в Республике Беларусь.

Материалы и методы исследования. Проведен эпидемиологический и структурный анализ неонатальных потерь среди недоношенных новорожденных за период 2016–2020 годы по данным статистической формы отчетности Форма 1 – помощь беременным (Минздрав) «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам». Структуру причин смертности составили нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: острые респираторные инфекции (J00-J06; J10-J11; J20-J22), пневмония (J12-J18), врожденные аномалии (Q00-Q99), отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96), замедление роста и недостаточность питания (P05), внутричерепная родовая травма (P10; P11.0-P11.2, P11.9-часть), внутрижелудочковое и субарахноидальное кровоизлияния травматического генеза (P10.2, P10.3), другая родовая травма (P11.3-P11.5, P11.9-часть; P13; P15), внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах (P20, P21), синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния (P22.0, P22.8, P22.9; P24-P28), врожденная пневмония (P23), инфекции, специфичные для перинатального периода (P35, P37, P39.2, P39.8, P39.9), сепсис новорожденных (P36), кровотечение у плода и новорожденного (P50-P52, P54), из общего числа кровотечений у плода и новорожденного внутричерепное нетравматическое кровоизлияние (P52), гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией (P55- P57), другие виды неонатальных желтух (P58-P59), эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ (P70-P74), перинатальные гематологические нарушения (P53, P60-P61), прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P04; P07-P08; P29; P75-P78; P80-P83; P90-P96), прочие болезни. В расчет показателей неонатальной смертности были включены дети, умершие в родовспомогательных учреждениях и других стационарах в возрасте от 0 до 28 суток. Относительный показатель рассчитывался на 1 000 живорожденных недоношенных за отчетный год (%). Для характеристики динамического ряда использовался расчет темпа роста и прироста в процентном отношении. Оценка направленности проводилась методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 . Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel.

Результаты и обсуждение. За анализируемый период времени в Республике Беларусь наибольшее количество недоношенных младенцев, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, умерло в 2016 году (113), в 2017 году – 96 новорожденных, наименьшее число детей – в 2018 и 2019 годах (по 61 ребенку, соответственно). В 2020 году умерло 65 младенцев.

Относительный показатель смертности недоношенных новорожденных детей, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, в Республике Беларусь за период 2016–2020 годов находился на стабильном уровне (в 2020 году – 18,10 % против 22,69 % – в 2016 году). Средний темп изменения показателя составил – 7,08 %, что представлено на рисунке 1.

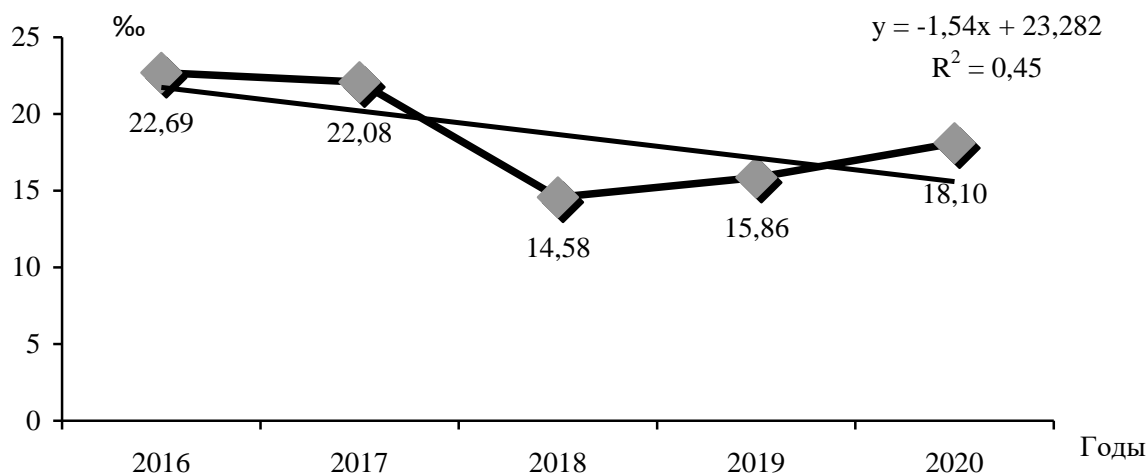


Рисунок 1 – Показатель смертности недоношенных новорожденных (‰), находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, в Республике Беларусь за 2016–2020 гг.

Проанализированы темп роста и прироста показателя смертности среди недоношенных младенцев за анализируемый период. Как видно на рисунке 2, наибольшее значение темпа роста отмечалось в 2019 году – 100,0 %, наименьшее – в 2018 году (63,54 %).

Отрицательные значения темпа прироста регистрировались с 2016 по 2018 годы (-1,74 %, -15,04 %, -36,46 %, соответственно), в 2020 году – 6,56 % без значимых изменений ($R^2=0,09$).

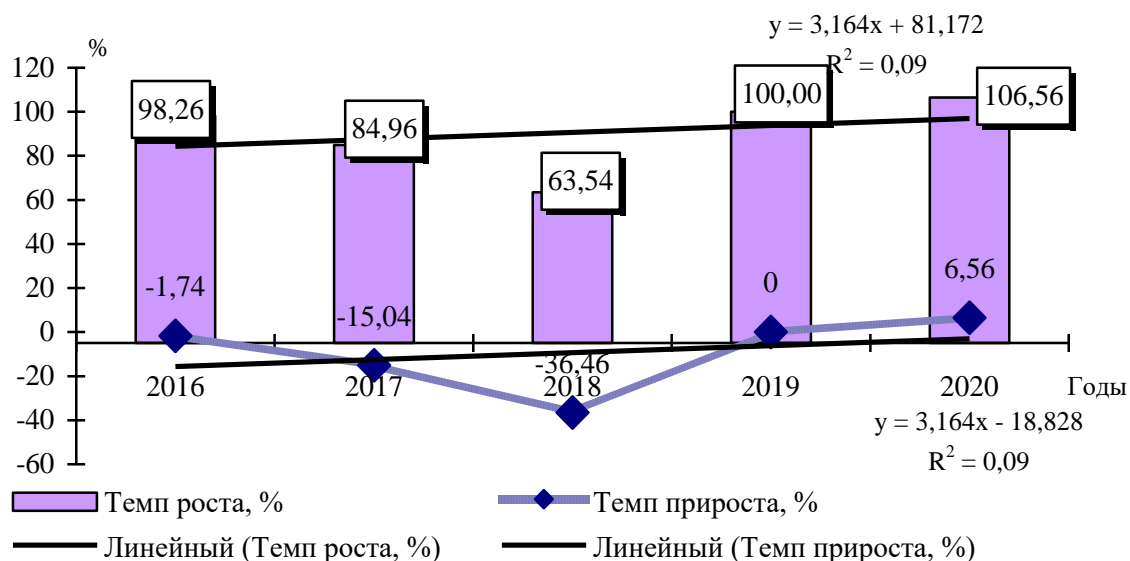


Рисунок 2 – Показатели темпа роста и прироста смертности среди недоношенных новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, в Республике Беларусь за 2016–2020 гг.

Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, занимали первое место в структуре смертности недоношенных новорожденных. В 2020 году данный показатель составил 14,48 ‰ против 19,07 ‰ в 2016 году (коэффициент R^2 -0,78, средний темп изменения показателя -7,83 %).

Второе место приходилось на долю врожденных аномалий, которые в 2020 году регистрировались на уровне 3,34 ‰ против 3,01 ‰ в 2016 году (коэффициент R^2 составил -0,10, средний темп изменения показателя -1,74%).

Третье место занимали прочие болезни с показателем 0,28 ‰ в 2020 году против 0,60 ‰ в 2016 году (коэффициент R^2 составил -0,24, средний темп изменения показателя -9,0 %), что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Причины смертности и их уровень среди недоношенных новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенные в другие стационары, в Республике Беларусь (‰) за 2016–2020 годы

Причина	Годы				
	2016	2017	2018	2019	2020
Врожденные аномалии	3,01	3,22	1,67	2,08	3,34
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	19,07	18,63	12,91	13,26	14,48
Прочие болезни	0,60	0,23	0	0,52	0,28

Проанализирована структура отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, среди причин смертности новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары.

За анализируемый период первое место в структуре смертности недоношенных новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, по причине отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, занимало кровотечение у плода и новорожденного. В 2020 году данный показатель составил 5,01 ‰ против 3,81 ‰ в 2016 году, в 2017 году – 3,91 ‰, в 2018 – 3,35 ‰, в 2019 – 1,04 ‰ (коэффициент R^2 составил -0,05, средний темп изменения показателя -1,35 %).

Максимальный темп прироста данного показателя регистрировался в 2020 году (350 %), минимальный – в 2019 году (-71,43 %), что представлено на рисунке 3.

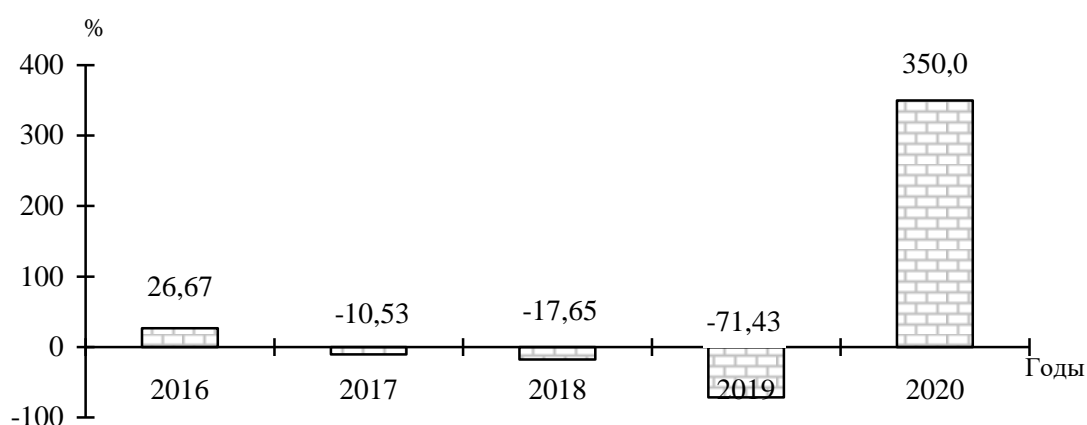


Рисунок 3 – Показатель темпа прироста неонатальной смертности недоношенных новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, в Республике Беларусь от кровотечений у плода и новорожденного за 2016–2020 годы

Второе место в структуре смертности новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, среди отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, занимал сепсис новорожденных. В 2020 году данный показатель составил 2,51 ‰ против 2,61 ‰

в 2016 году, в 2017 году – 2,76 ‰, в 2018 – 3,35 ‰, в 2019 – 4,42‰ (коэффициент R^2 за анализируемый период – 0,29, средний темп изменения показателя – 5,12 %).

Максимальный темп прироста данного показателя регистрировался в 2019 году (21,43 %), минимальный – в 2020 году (-47,06 %), что представлено на рисунке 4.

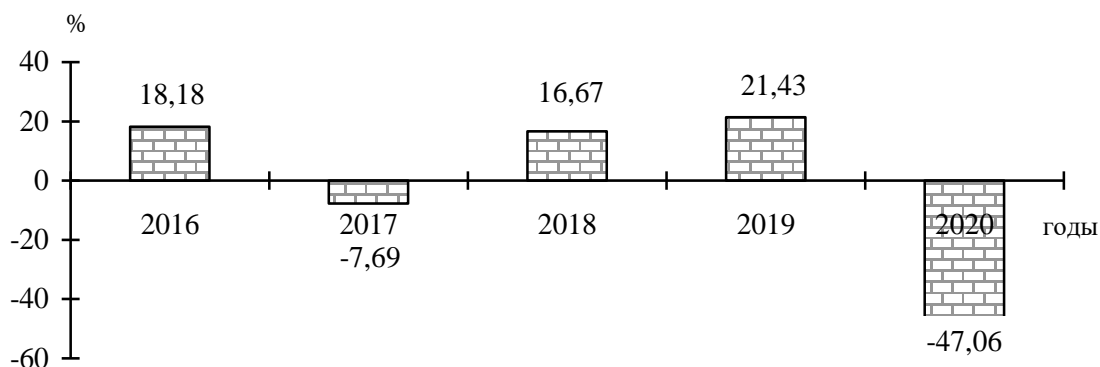


Рисунок 4 – Показатель темпа прироста неонатальной смертности недоношенных новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, в Республике Беларусь от сепсиса новорожденных за 2016–2020 годы

Третье место занимал синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния. В 2020 году данный показатель составил 2,23 ‰ и снизился в 2,5 раза по сравнению с 2016 годом (5,62 ‰), в 2017 году – 5,06 ‰, в 2018 – 2,63 ‰, в 2019 – 3,64 ‰. Коэффициент R^2 за анализируемый период составил -0,88, средний темп изменения показателя -14,99 %.

Проанализирован темп прироста синдрома респираторных расстройств и других респираторных состояний у новорожденных за анализируемый период. Как видно на рисунке 5, максимальное снижение данного показателя регистрировалось в 2018 году (-50,0 %), максимальное увеличение – в 2019 году (27,27 %).

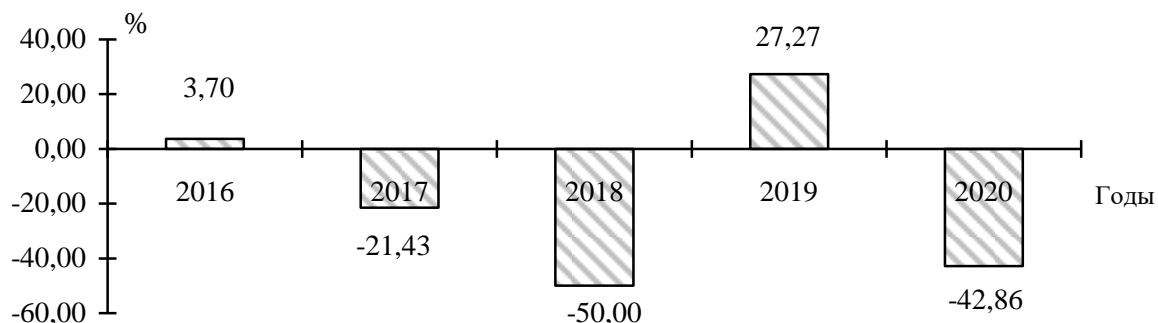


Рисунок 5 – Показатель темпа прироста неонатальной смертности недоношенных новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, в Республике Беларусь от синдрома респираторных расстройств и других респираторных состояний за 2016–2020 годы

Далее в порядке убывания регистрировались инфекции, специфичные для перинатального периода. В 2020 году данный показатель составил 1,95 ‰ против 2,41‰ в 2016 году, в 2017 году – 2,76 ‰, в 2018 – 0,72 ‰, в 2019 – 1,04 ‰ (коэффициент R^2 за анализируемый период -0,48, средний темп изменения показателя -11,46 %).

Показатель смертности от врожденной пневмонии в 2020 году регистрировался на уровне 1,39 ‰ против 1,81‰ в 2016 году, в 2017 году – 1,84 ‰, в 2018 – 0,48 ‰, в 2019 – 1,30 ‰ (коэффициент R^2 за анализируемый период -0,39, средний темп изменения показателя -8,36 %).

Гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией, за анализируемый период снизилась в 2,8 раз (в 2020 году – 0,56 ‰ против 0,20 ‰ в 2016 году), в 2017–2018 годах – отсутствовала, в 2019 – 0,52 ‰ (коэффициент R^2 за анализируемый период – 0,72).

Внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах в 2020 году составила 0,28 ‰ против 0,20 ‰ в 2016 году, в 2017 году – 0,23 ‰, в 2018 – 0,48 ‰, в 2019 – 0,26 ‰ (коэффициент R^2 за анализируемый период – 0,27, средний темп изменения показателя – 7,35 ‰).

Перинатальные гематологические нарушения отмечались в 2020 году в 0,28 ‰ против 0,0 ‰ в 2016 году, в 2017 году – 0,46 ‰, в 2018 – 0,48 ‰, в 2019 – 0,26 ‰ (коэффициент корреляции за анализируемый период – 0,29, средний темп изменения показателя – 15,94 ‰).

Прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде, в 2020 году уменьшились в 7,9 раз (0,28 ‰ против 2,21 ‰ в 2016 году), в 2017 году – 1,61 ‰, в 2018 – 1,43 ‰, в 2019 – 0,78 ‰ (коэффициент R^2 за анализируемый период -0,99, средний темп изменения показателя -21,32 ‰).

Эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ регистрировались только в 2016 году (0,20 ‰).

За анализируемый период смертность недоношенных новорожденных от внутричерепной родовой травмы, замедления роста и недостаточности питания, другой родовой травмы не регистрировалась.

Заключение. Смертность недоношенных новорожденных, находившихся в родовспомогательных учреждениях и переведенных в другие стационары, в Республике Беларусь за период 2016–2020 гг. достоверно не изменялась и составила в 2020 году 18,10 ‰. Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде, занимали ведущее место среди причин неонатальной смертности недоношенных младенцев (14,48 ‰ в 2020 году). Среди отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, наиболее частой причиной смертности в 2020 году были кровотечение у плода и новорожденного (5,01 ‰), сепсис новорожденных (2,51 ‰), синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния (2,23 ‰).

Литература

1. Tyson, J.E. et al. Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age / J.E. Tyson [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 6. – P. 1672–1681.
2. Ambalavanan, N. et al. Outcome trajectories in extremely preterm infants / N. Ambalavanan [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130, № 1. – P. 115–125.
3. Medlock, S. et al. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. / S. Medlock [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 9. – P. 234–241.
4. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Стат.сб. – Росстат, 2018. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god> (in Russ.).

FIVE-YEAR DYNAMICS OF NEONATAL LOSSES AMONG PREMATURE NEWBORNS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Gnedko T.V., Beresten S.A., Payuk I.I.

*State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Educational Institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Belarus*

The mortality rate of premature newborns who were in maternity facilities and transferred to other hospitals in the Republic of Belarus for the period 2016–2020 did not change significantly and amounted to 18.10% in 2020. Individual conditions occurring in the perinatal

period occupied a leading place among the causes of neonatal mortality in premature infants (14.48% in 2020). Among the individual conditions that occur in the perinatal period, the most common cause of death in 2020 was bleeding in the fetus and newborn (5.01%), neonatal sepsis (2.51%), respiratory disorder syndrome and other respiratory conditions (2.23%).

Keywords: premature newborns, mortality.

Поступила 18.08.2021

УДК 616.24-002-053.2:616.98-036

ОЦЕНКА УРОВНЯ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА В КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ

Голубева А.Д.

*Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»,
г. Витебск, Беларусь*

Резюме. Последние годы сопровождаются сохраняющимся числом рождения детей с компрометированными функциями дыхательной системы. Ведущим патологическим состоянием остаются респираторный дистресс-синдром и врожденная пневмония.

Целью исследования послужило определение и оценка уровня человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в сыворотке крови детей, для определения возможности ранней постановки диагноза «Врожденная пневмония» и определения прогноза заболевания.

Результаты этого исследования дают новое заключение о том, что концентрация человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора может оказывать влияние на барьерную функцию эпителия легких. Данный цитокин может служить параметром для контроля функции эпителиального барьера в здоровом и поврежденном легком, что, в конечном итоге, может привести к улучшенным вентиляционным и терапевтическим стратегиям, которые могут снизить тяжесть острой легочной травмы.

Ключевые слова: новорожденные дети, острый респираторный дистресс-синдром новорожденных, врожденная пневмония, цитокин, человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Введение. Анализируя структуру показателей сроков рождения детей, анамнез матерей во время беременности и способ родоразрешения, а так же состояние новорожденных в неонатальном периоде можно заключить, что сохраняется тенденция преждевременного рождения на поздних сроках гестации. За период 2002 – 2018 гг. заболеваемость этих детей. остается в диапазоне от 1783,2 до 3297,1‰ [1], [2]. Новорожденные 34–36 недель гестации подвержены угрозе респираторных нарушений, а так же патологии инфекционного генеза, влияющих на повышенную заболеваемость и смертность, по сравнению с доношенными зрелыми новорожденными [1], [3].

Инфекционная патология женщин и их детей часто приводит к манифестации врожденной пневмонии в первые 72 часа жизни ребенка, несмотря на применяемые меры профилактики и прогнозирования данного состояния [2], [3]. Одной из

сохраняющихся трудностей остается ранняя постановка диагноза, по причине отсутствия специфических характеристик, своевременное применение лечебных стратегий и прогноз течения заболевания.

Несмотря на широкое использование антибиотиков, смертность от врожденной пневмонии (ВП) остается достаточно высокой. Возникновение бактериальной инфекции в нижних дыхательных путях вызывает противовоспалительный ответ: резко повышается уровень провоспалительных цитокинов (ФНО, ИЛ-1) и увеличивается число полиморфоядерных нейтрофилов (ПМН). Нейтрофилы являются основным фактором обеспечивающим борьбу с бактериями в легких путем фагоцитоза [4], [5].

Клинические особенности ВП могут иметь стертую картину по многим причинам. К ним относится малый гестационный возраст пациента, вариабельность аускультативных легочных звуков в первые сутки жизни, наличие аппаратной вентиляционной поддержки, а так же сопутствующие заболевания [3], [4], [6].

Даже при комплексном лечении респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДС) и ВП в отделении интенсивной терапии, включая стратегию искусственной вентиляции легких, процент не благоприятных исходов остается неприемлемо высоким и составляет 40–60%. [5].

Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (чГ-КСФ) – один из гемопоэтических факторов, играющих важную роль в организме. Этот цитокин способствует выживанию клеток-предшественников нейтрофильных гранулоцитов, стимулирует их деление, последующую дифференцировку и созревание, необходим для активации зрелых нейтрофилов. чГ-КСФ способен увеличивать количество нейтрофилов в периферической крови и усиливать их противоинфекционные свойства – хемотаксис и фагоцитоз. чГ-КСФ экспрессируется в основном моноцитами и макрофагами, а также астроцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами. [1], [5]. Эндогенный чГ-КСФ стимулирует выход полиморфоядерных нейтрофилов из костного мозга, их деление и активацию. Показано, что этот цитокин ингибирует апоптоз ПМН, увеличивая время жизни и функционирования этих клеток [6].

Цитокины являются важными медиаторами врожденного и приобретенного иммунного ответа. Многочисленные исследования выявили значительное повышение уровня цитокинов во время легочной инфекции, которые могут предсказывать исходы у пациентов с РДС и пневмонией [7].

Исследуется способность чГ-КСФ ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов, в частности, он ослабляет продукцию интерлейкина-1, интерлейкина-12, интерферона- γ , интерлейкина-18 и фактора некроза опухоли-альфа, стимулированной липополисахаридами, цельной кровью или моноцитами [8].

Противовоспалительные свойства чГ-КСФ, его способность переключать профили цитокинов Т-клеток, а также способствовать развитию толерогенной дифференцировки клеток, побудили провести их терапевтическую оценку в экспериментальных моделях аутоиммунных заболеваний. [7], [8].

Сверх физиологические уровни чГ-КСФ обеспечивали преимущество в выживании, останавливали ухудшение механики легких и снижали содержание белковых экссудатов в бронхоальвеолярной жидкости до уровня, близкого к исходному [6], [9].

Избыток чГ-КСФ во время инфекции вызывает экспрессию противовоспалительных медиаторов и замедляет провоспалительную передачу сигналов макрофагов интерфероном II типа [7], [9]. Эти результаты указывают на возможную терапевтическую стратегию при пневмонии, связанной с респираторными вирусами и при остром повреждении легких.

В исследованиях описаны наблюдения о том, что отсутствие чГ-КСФ повышает восприимчивость к инфекции, в то время как надфизиологические уровни чГ-КСФ,

достигаемые конститутивной сверхэкспрессией или экзогенным введением, являются благоприятными [8], [10].

Исследование уровней чГ-КСФ у детей при воспалительных заболеваниях дыхательной системы малочисленны, а при пневмониях – единичные. Участие в патогенезе заболеваний легочной ткани делает их актуальной исследовательской стратегией.

Цель работы. Определение и оценка уровня человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в образцах сыворотки венозной крови на 1 и на 7–15 сутки жизни новорожденных детей, которые в неонатальном периоде перенесли респираторный дистресс-синдром и/или врожденную пневмонию, для поиска возможности ранней постановки диагноза и определение прогноза заболевания.

Материалы и методы исследования. Период проведения исследования 2020–2021 год. Наблюдение за новорожденными, анализ медицинской документации и сбор биологического материала проходили в УЗ «Витебский городской клинический родильный дом № 2» и «Витебский областной детский клинический центр». В исследовании приняли участие 40 новорожденных детей. Основную группу составили пациенты с признаками респираторной патологии в раннем неонатальном периоде (10 детей с РДС 1 типа, 10 – с диагнозом ВП). Контрольная группа состояла из 20 новорожденных, соответствующих по гестационному сроку, половому распределению и весу опытной группе, однако, без респираторной компрометации.

Дизайн исследования. Наблюдение за новорожденными в неонатальном периоде имеет проспективный характер. Анализ истории беременности и родов женщин (n=40) выполнялся ретроспективно.

Критерии включения: в основную группу вошли новорожденные дети, которые имели признаки РДС и ВП в первые 72 часа жизни. Группа контроля состоит из пациентов (n=20) без признаков дыхательных нарушений, но находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных в связи с признаками церебральной депрессии/возбудимости новорожденного. Все пациенты имели показания для перевода на второй этап выхаживания в УЗ «Витебский областной детский клинический центр».

В основной группе срок гестации составлял 35–37 недель, масса тела 1970–2840 г., длина 42–49 см. Дети из контрольной группы рождены на 35–37 неделе беременности, масса тела составила 1850–2980 г., длина 40–48 см. Группы статистически однородны по полу.

Перед проведением включением детей в исследовательскую работу было получено письменное информированное согласие у законных представителей пациентов.

Материалом для исследования являлась – сыворотка венозной крови новорожденных детей. Забор материала выполнялся на 1 и 7–15 сутки жизни соответственно. Биологический материал хранился при температуре «-20°C».

Определение чГ-КСФ производилось путем иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «WuhanFineBiotechCo., Ltd» (China) Cat. No: EH0149 BatchNo: H0149F123Y, Exp. 20210611. Учет реакции – фотометр Ф300 ТП (ОАО «Витязь», Беларусь), при $\lambda=450$ нм. Результат представлен в пг/мл.

Произведен анализ соматического, акушерско-гинекологического статуса, а так же течение настоящей беременности и способ родоразрешения женщин. Осмотр и последующее наблюдение за клиническим состоянием ребенка начиналось с момента рождения и продолжалось до момента выписки из стационара. Все дети проходили клиничко-лабораторное исследование в объеме, соответствующем диагнозу и клиническому состоянию (протокол диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии – приказ МЗ РБ № 81 от 28.01.2011 года).

Статистическая обработка исследуемых параметров выполнена с использованием программы StatTech v. 2.1.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

Результаты и их обсуждение. Ретроспективный анализ медицинских данных женщин позволил определить признаки, ведущие к повышенному риску возникновения пневмонии новорожденных детей. К этим признакам относятся: эпизоды искусственного прерывания беременности в анамнезе, инфекционные заболевания генитальной и экстрагенитальной области, истмико-цервикальная недостаточность с коррекцией экзогенными методами, угрозы прерывания беременности, длительный безводный промежуток. Данные признаки чаще приводили к случаям хронической плацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, внутриутробному инфицированию, преждевременным родам, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели, регистрируемые у новорожденных детей

Клинические и лабораторные показатели	Пациенты с РДС (n=10)	Пациенты с ВП (n=10)	Группа контроля (n=20)
Гестационный возраст, нед.	34.7±1.5	34.3 ± 1.6	34.5 ± 1.4
Оценка по шкале Апгар на 1 мин.	4 [3–6]	5 [4–6]	7 [6–8]
Оценка по шкале Апгар на 5 мин.	6 [5–7]	7 [5–8]	7 [6–9]
Масса при рождении, г.	2265.4 ± 353.4	2382.6 ± 343.5	2410.5 ± 432,5
Оперативное родоразрешение(%).	7 (70)**	4 (40)	11 (55)
pH крови после рождения	7.18 ± 0.04*	7.21 ± 0.02	7.32± 0.04
Применение сурфактанта	5 (50)	3 (30)	-
ИВЛ	4 (40)	3 (30)*	-
Сопутствующая инфекционная патология матери	6 (60)	7 (70)***	3(15)
Длительный безводный период (%)	3 (30)*	6 (60)	1 (5)
Пренатальная профилактика РДС (%)	5 (50)	2 (20)	10 (50)

Примечание: *P 1–2 < 0,001; **P 1–3 < 0,01; ***P 2–3 < 0,001.

Из данных таблицы 1 следует, что у новорожденных с более низким сроком гестации, оценкой по шкале Апгар на 5 минуте 6 и ниже баллов, рожденные оперативным методом без профилактики РДС достоверно чаще диагностировались признаки РДС. У матерей, которые имели генитальную и экстрагенитальную инфекционную патологию во время беременности и родов без проведения элиминирующей терапии, с преждевременным излитием околоплодных вод и длительным безводным периодом, достоверно чаще рождались дети, которым в последующем выставлялся диагноз ВП.

На искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находились дети, дыхательная функция которых не удовлетворяла потребности организма: 4 ребенка находились

на ИВЛ после рождения, 3 детей – в последующем из-за нарастания дыхательной недостаточности и/или неэффективности неинвазивной ИВЛ в 1–2 сутки жизни. Продолжительность ИВЛ 7 и более дней ($8 \pm 4,3$) наблюдалась у детей с ВП, дети с РДС находились на ИВЛ $3,8 \pm 1,7$ дня, ($p < 0,01$).

Выполнен анализ крови новорожденных детей на 1 сутки жизни, что показано в таблице 2.

Таблица 2 – Анализ крови детей на первые сутки жизни

Исследуемые показатели	Пациенты с РДС (n=10)	Пациенты с ВП (n=10)	Группа контроля (n=20)
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	22,3 [8,4–24,8]	23,6 [15,3–27,6]	14,6 [12,5–21,3]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5,1 [3,2–7,3]	6 [4,7–7,9]***	4 [3,2–6,3]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	56,5 [34,7–72,1]	59,3 [37,3–67,7]	44,6 [36,7–56,9]
Лимфоциты (%)	25,7 [23,4–39,4]	26,2 [24,3–39,6]	21,8 [20,7–33,8]
СРБ (мг/л)	6,2 [3,5–7,3]**	6,7 [4–8,6]***	4,3 [3,5–6,1]
Нейтрофильный индекс	0,24 [0,23–0,26]	0,28 [0,27–0,3]	0,22 [0,2–0,23]
Прокальцитонин (нг/мл)	3 [0,5–5]	4 [3–6]	2 [0,5–3]

Примечание: **P 1–3 < 0,05; ***P 2–3 < 0,05

Оценивая данные таблицы 2 определены отличия в уровнях палочкоядерных нейтрофилов, нейтрофильного индекса, С-реактивного белка (СРБ) и уровня прокальцитонина у пациентов основной группы, а именно незначительное повышение у детей с РДС и ВП в сравнении с группой контроля.

Поскольку комплекс клинических проявлений пневмонии, а так же применяемые диагностические критерии, направленные на раннюю постановку диагноза не имеют достоверных специфических характеристик, был проведен ИФА уровня чГ-КСФ в образцах сыворотки венозной крови на 1 и на 7–15 сутки жизни новорожденных детей, что отображено в таблице 3.

Таблица 3 – Концентрация ч Г-КСФ в сыворотке крови у детей в 1 день и на 7–15 день жизни, пг/мл.

Срок исследования	Пациенты с РДС (n=10)	Пациенты с ВП (n=10)	Группа контроля (n=20)
1 сутки жизни	68,9 [32,3 – 194,6]	33,9 [28,5 – 119,1]***	72,25 [41,54–89,92]**
7–15 сутки жизни	73,86 [45,99 – 245,25]	47,82 [41,72 – 128,7]***	85,75 [51,65–127,14]**

Примечание: *P1–2<0,01; **P1–3<0,05; ***P2–3<0,001.

Анализ крови в первые сутки жизни определил сниженную концентрацию чГ-КСФ у пациентов с ВП (33,9 [28,5 – 119,1]) по сравнению с детьми контрольной группы (72,25 [41,54–89,92]) и детьми с РДС (68,9 [32,3 – 194,6]). Установлено, что детям, которым требовалась вентиляционная поддержка с 1-го дня жизни имела место положительная корреляция с уровнем чГ-КСФ в сыворотке крови ($p < 0,05$) ($R = 0,34$, $p = 0,02$).

Статистически значимого отличия в концентрации чГ-КСФ в подгруппах исследуемой группы (дети с РДС (73,86 [45,99 – 245,25]) и ВП (47,82 [41,72 – 128,7])).получить не удалось. В группе сравнения данный маркер имел повышенное значение, что свидетельствует о более благоприятном протекании неонатального периода с удовлетворительными функциями респираторной системы.

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателя чГ-КСФ на 1 день жизни и показателя «Срок гестации», что показано в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя чГ-КСФ на 1 день жизни и показателя «Срок гестации»

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	р
Уровень чГ-КСФ на 1 день жизни, пг/мл. – срок гестации	-0,289	Слабая	0,217

Наблюдаемая зависимость срока гестации от уровня чГ-КСФ на 1 день жизни, описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Срок гестации}} = -0,003 \times X_{\text{Уровень чГ-КСФ на 1 день жизни, пг/мл.}} + 35,982$$

Таким образом, при уменьшении показателя «Срок гестации» снижается показатель чГ-КСФ на 1 пг/мл.

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателя чГ-КСФ на 7–15 день жизни и показателя «Срок гестации», что описано в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя чГ-КСФ на 7–15 день жизни и показателя «Срок гестации»

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	Р	Теснота связи по шкале Чеддока	р
Уровень чГ-КСФ на 7–15 день жизни – срок гестации	-0,269	Слабая	0,252

Наблюдаемая зависимость показателя «Срок гестации» от показателя чГ-КСФ на 7–15 день жизни описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Срок гестации}} = -0,003 \times X_{\text{Уровень чГ-КСФ на 7–15 день жизни, пг/мл.}} + 36,025$$

Заключение

1. Уровень чГ-КСФ сыворотки крови может применяться как прогностический маркер воспалительного процесса респираторного тракта у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде.

2. Уровень чГ-КСФ сыворотки пуповинной крови и цельной сыворотки крови, не может являться ранним критерием для постановки диагноза «Врожденная пневмония», а так же для дифференцировки вида патологии респираторной системы.

3. При врожденной пневмонии уровень чГ-КСФ в сыворотке крови понижен и коррелирует с тяжестью воспалительного процесса.

4. Повышение концентрации чГ-КСФ к 7–15 дню у новорожденных с инфекционной патологией легочной ткани имеет благоприятное влияние на элиминацию воспаления, в частности врожденной пневмонии.

Литература

1. Akanda, M. R. Ferritin-triggered redox cycling for highly sensitive electrochemical immunosensing of protein / M. R. Akanda, H. Ju. // *Analytical Chemistry*, 90(13) – 2018 – P 8028–8034.
2. Sood, B. G. Cytokine profiles of preterm neonates with fungal and bacterial sepsis / B. G. Sood, S. Shankaran, R. L. Schelonka, S. Saha, D. K. Benjamin, W. A. Carlo // *Pediatric Research*, 72(2) – 2012 – P212–220.
3. Zhang, X. Plasmacytoid dendritic cells engagement by influenza vaccine as a surrogate strategy for driving t-helper type1 responses in human neonatal settings / X. Zhang, N. Casartelli, S.Lemoine, B. Mozeleski, E. Azria C. Le Ray // *The Journal of Infectious Diseases*, 210(3) – 2014 – P424–434.
4. Todd, E. M. Inhaled G-CSF in neonatal mice provides durable protection against bacterial pneumonia / E. M. Todd, R. Ramani, T. P. Szasz S. C. Morley // *Science Advances*, 5(8) – 2019 – P 33–38.
5. Chousterman, B. G. Innate response activator B cells: origins and functions / B. G. Chousterman, F. K. Swirski // *International Immunology*, 27(10) – 2015 – P537–541.
6. Mehta, A. J. Alveolar Macrophage and Pneumonia / A. J. Mehta, D. M. Guidot, K. T. Weber // *The American Journal of the Medical Sciences*, 343(3) – 2012 – P244–247.
7. Halstead, E. S.G-CSF overexpression after influenza a virus infection prevents mortality and moderates M1-like airway monocyte/macrophage polarization / E. S. Halstead, T. M. Umstead, M. L. Davies, Y. I. Kawasaki, P. Silveyra, J. Howyrlak, Z. C. Chronos // *Respiratory Research*, 19(1) – 2018 – P 24–27.
8. Haugen, J. Cytokine concentrations in plasma from children with severe and non-severe community acquired pneumonia / J. Haugen, R. K. Chandyo, K. A. Brokstad, M. Mathisen, M. Ulak, S. Basnet, T. A. Strand // *PLOS ONE*, 10(9) – 2015.
9. Liu, M. Differences in inflammatory marker patterns for adult community-acquired pneumonia patients induced by different pathogens / M. Liu, H. Li, C. X. Xue, L. Gu, J. X. Qu, M.X. Yu, B. Cao // *The Clinical Respiratory Journal*, 12(3) – 2017 – P974–985.
10. Schüller, S. S. Preterm neonates display altered plasmacytoid dendritic cell function and morphology / S. S. Schüller, K. Sadeghi, L. Wisgrill, A. Dangl, S. C. Diesner, A. R. Prusa, E. Förster-Waldl // *Journal of leukocyte biology*, 93(5) – 2013 – P 781–788.

ASSESSMENT OF THE LEVEL OF HUMAN GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR IN THE BLOOD OF NEWBORN CHILDREN WITH MANIFESTATIONS OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND CONGENITAL PNEUMONIA

Golubeva A.D.

*EI «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»,
Vitebsk, Belarus*

Recent years have been accompanied by a continuing number of births of children with compromised respiratory system functions. Respiratory distress syndrome and congenital pneumonia remain the leading pathological condition.

The aim of the study was to determine and evaluate the level of G-CSF in the venous blood serum of children, to determine the possibility of early diagnosis of congenital pneumonia.

The results of this study provide a new conclusion that G-CSF shows an effect on the barrier function of the lung epithelium and that the concentration of this cytokine can serve as a critical parameter for controlling the function of the epithelial barrier in a healthy and damaged lung, which, ultimately, can lead to improved ventilation and therapeutic strategies that can reduce the severity of acute pulmonary injury.

Keywords: newborn children, acute respiratory distress syndrome of the newborn, congenital pneumonia, cytokine, human granulocyte colony-stimulating factor

Поступила 15.09.2021

ЗАМЕДЛЕННЫЙ РОСТ И НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ ПЛОДА: ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА ПЕРИОД 2010–2020 гг.

Гомолко К. А.^{1,2}, Шишко Г. А.¹, Артюшевская М. В.¹

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

² УЗ «Клинический родильный дом Минской области»,

г. Минск, Беларусь

Резюме: Проанализированы динамика и уровень заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь за период 2010–2020 гг. Установлено, что данный показатель составляет от 34,2% в 2010 году до 28,4% в 2020 году. Выявлена выраженная тенденция к изменению весовой структуры новорожденных, входящих в группу с замедленным ростом и нарушением питания, в сторону снижения доли новорожденных с массой тела при рождении более 2500 граммов ($R^2 = 0,8583$). Удельный вес недоношенных в структуре новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода остается практически неизменным, на уровне от 16,7% в 2010 году до 16,3% в 2020 году.

Ключевые слова: новорожденные дети, заболеваемость, замедленный рост и нарушение питания плода, маловесные к сроку гестации

Введение. Вопросы обеспечения демографической безопасности являются приоритетными для Республики Беларусь. Для оценки состояния здоровья новорожденных необходим систематический анализ данных о динамике заболеваемости детей различных нозологических групп.

Одной из актуальных проблем современной перинатальной медицины является невынашивание беременности и рождение детей с низкой массой тела (вес менее 2500 граммов независимо от срока гестации) в результате преждевременных родов или внутриутробной задержки развития плода. По данным экспертов ВОЗ, частота ЗВУР в Центральной Азии достигает 31,1%, в США – 10–15%, в России – 2,4–17%. В Европе частота младенцев с низкой массой тела при рождении составляет от 3,0% (Исландия) до 8,8% (Кипр) [3]. Из 135 миллионов детей, родившихся в странах с низким/средним уровнем дохода в 2010 году, 29,7 миллиона родились в срок с признаками внутриутробной задержки роста, и 2,8 миллиона из них родились преждевременно [1].

Ежегодно по всему миру около 30 млн детей рождается с низкой массой – это определение включает как недоношенных новорожденных, так и доношенных детей, родившихся маленькими/маловесными к гестационному сроку [1]. Темп развития современной медицины привел к тому, что наиболее уязвимую категорию новорожденных детей с низкой массой тела при рождении и задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) успешно выхаживают с малыми потерями. Показатель низкого веса при рождении является одним из важных маркеров неблагоприятного течения внутриутробного периода для плода, а также развития возможных, как краткосрочных, так и отдаленных последствий для здоровья ребенка [2].

Эта категория новорожденных определяет группу высокого риска по формированию перинатальной заболеваемости и смертности, а также стойких нарушений здоровья детей в последующие годы жизни, таким образом, вносит существенный вклад в развитие хронической формы патологии и детской инвалидности [3, 3]. Осложнения неонатального периода включают: рождение в асфиксии, аспирационный синдром, персистирующую легочную гипертензию, гипотермию, гипогликемию, гипергликемию, гипокальциемию, полицитемию, перинатальную энцефалопатию, неонатальную желтуху, трудности кормления,

непереносимости пищи, некротический энтероколит, легочные кровотечения и другие. Кроме того, снижение роста плода имеет пожизненные последствия для здоровья, включая более высокий риск развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [3]. В силу незрелости иммунного статуса эти дети представляют группу высокого риска реализации перинатальных инфекций и их осложнений. Кроме того, дети с малой массой тела при рождении составляют группу высокого риска по развитию геморрагической болезни новорожденных в силу выраженного дефицита витамина К1 и особенностей системы гемостаза в целом.

Отдаленные последствия внутриутробной задержки роста – это нарушения физического развития, как правило, замедление темпов роста, а также различные неврологические нарушения такие как: двигательные нарушения различной степени, когнитивные нарушения, снижение интеллекта, проблемы с социальной адаптацией и другие [5].

Цель. Проанализировать основные тенденции и структуру заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь за период 2010 – 2020 гг.

Материалы и методы исследования. Анализ показателей уровня и динамики заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь был проведен на основании данных государственной статистической отчетности: формы 1-помощь беременным «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» за 2010–2020 годы.

Статистический анализ полученных материалов проводился с использованием методов описательной статистики. Анализ динамики и частоты регистрации новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода осуществлялся с использованием показателей динамического ряда. Оценка тенденции развития данных показателей осуществлялась с применением коэффициента аппроксимации (R^2), рассчитанного на основе модифицированной формулы Чеддока, в соответствии с которой при $R^2 = 0,1-0,29$ – нет динамики; $R^2 = 0,3-0,69$ – умеренная динамика; $R^2 = 0,7-0,99$ – выраженная динамика. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета анализа данных Excel и программы «Statistica 10».

Работа выполнена в рамках ГПНИ: «Трансляционная медицина», государственная программа: «Приоритетное направление научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы», задание «Разработать методы диагностики и медицинской профилактики нарушений физиологического развития детей раннего возраста, перенесших отдельные состояния в перинатальном периоде», № госрегистрации: 20210139, дата регистрации: 19.02.2021

Результаты исследования и обсуждение. На протяжении последних пяти лет в нашей стране ежегодно снижается рождаемость. В 2016 году этот показатель составлял 12,4 родившихся на 1000 населения, в 2019 году 9,3‰, а в 2020 -8,8 родившихся на 1000 населения, и «борьба» за каждого нового жителя нашей страны – его здоровье, качество и продолжительность жизни входят в круг приоритетных задач, стоящих перед работниками системы здравоохранения нашей страны.

На фоне снижающейся рождаемости сохраняется на достаточно высоком уровне удельный вес новорожденных с задержкой внутриутробного развития среди всех новорожденных Республики Беларусь. Динамика заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг. представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 –Динамика заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг. (на 1000 живорожденных детей)

Значения данного показателя колебались от 34,2% в 2010 году, 31,4% в 2015 году до 28,4 % в 2020 году. На графике отражено то, что тренд данного показателя в Республике Беларусь имеет выраженную динамику к снижению ($R=0,8088$). По данным Государственной статистической отчетности Республики Беларусь – замедленный рост и нарушение питания на протяжении анализируемого периода является одной из приоритетных причин, формирующих заболеваемость в течение неонатального периода у новорожденных.

Существуют разные подходы к классификации ЗВУР. В практической медицине диагнозы формируются согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): раздел P05-P08 расстройства связанные с продолжительностью беременности и ростом плода, подраздел P05 – «Замедленный рост и недостаточность питания плода», который включает рубрики P05.0 – «Маловесный для гестационного возраста плод»; P05.1 – «Малый размер плода для гестационного возраста».

К категории маловесных новорожденных относятся:

- новорожденные с малой массой тела – менее 2500 г (2499–1500 г);
- новорожденные с очень малой массой тела – менее 1500 г (1499–1000 г);
- младенцы с чрезвычайно (экстремально) малой массой тела при рождении – менее 1000 г (999–500 г).

С учетом гестационного возраста – доношенные и недоношенные маловесные новорожденные.

Сочетание низкого веса при рождении, замедленного роста и нарушения питания и недоношенности является более сложной ситуацией с клинической и прогностической точки зрения.

Проведен анализ весовой структуры новорожденных из группы замедленного роста и нарушения питания за период 2010–2020 гг. Установлена выраженная тенденция к изменению весовой структуры новорожденных, входящих в группу с замедленным ростом и нарушением питания, в сторону снижения доли новорожденных с массой тела при рождении более 2500 граммов ($R^2 = 0,8583$). На графике, где представлена весовая структура новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода за период 2010–2020 гг., что показано на рисунке 2, видна выраженная динамика ($R^2 = 0,8628$) увеличения доли детей с низким весом при рождении (менее 2500 граммов).

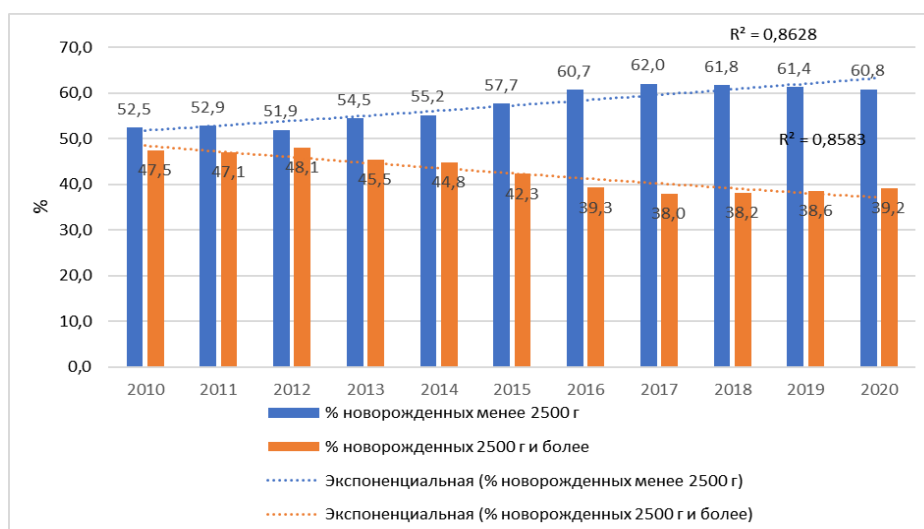


Рисунок 2 – Весовая структура новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода за период 2010–2020 гг.

Исходя из представленных данных, можно было бы предположить, что увеличивается удельный вес недоношенных детей в структуре ЗВУР, однако в результате проведенной работы данная гипотеза не подтвердилась.

Проведен анализ удельного веса недоношенных детей среди новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг. Соотношение доношенных и недоношенных новорожденных в структуре ЗВУР остается практически неизменным на протяжении анализируемого периода и составляет: четыре доношенных с ЗВУР и один недоношенный с ЗВУР. Данные приведены на рисунке 3.

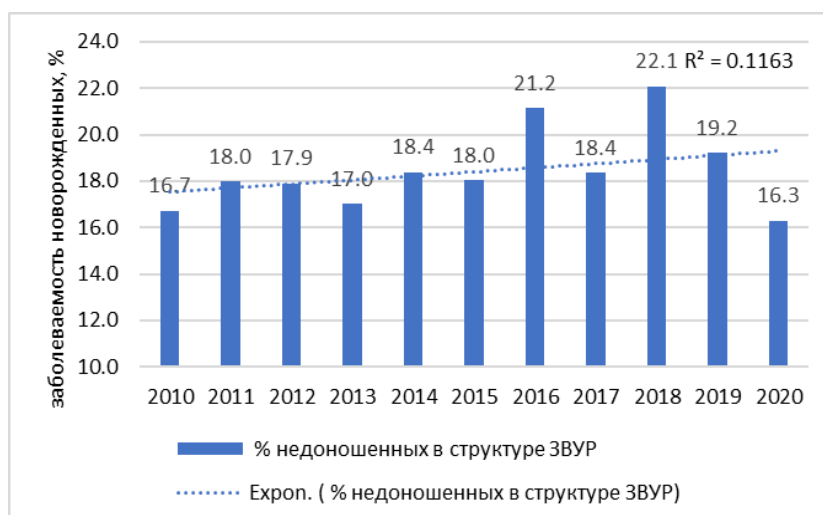


Рисунок 3 – Удельный вес недоношенных детей в структуре новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода в Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг.

Приведенные на рисунке 3 данные демонстрируют, что удельный вес недоношенных в структуре новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода остается приблизительно на одном уровне: в 2010 году он составил 16.7%, в 2020 году -16.3%. Наиболее высокие уровни данного показателя наблюдались в 2016 году-21.2% и в 2018 году -22.1%. Удельный вес недоношенных в структуре ЗВУР незначительно изменяется на протяжении анализируемого периода ($R^2=0,1163$).

Проведенный анализ основных тенденций и особенностей структуры заболеваемости новорожденных с замедленным ростом и нарушением питания плода

представляет основу для разработки мероприятий по повышению эффективности и качества лечебно-диагностической помощи данной группе младенцев.

Выводы

1. Установлено, что в Республике Беларусь за период с 2010 по 2020 гг. имеет место снижение уровня заболеваемости новорожденных с задержкой внутриутробного развития с 34,2‰ в 2010 до 28,4 ‰ в 2020 году (снижение на 5,8%). Тренд демонстрирует выраженную тенденцию ($R^2 = 0,8088$) к снижению данного показателя.

2. За период с 2010 по 2020 год изменилась весовая структура новорожденных из группы с замедленным ростом и нарушением питания: установлено снижение числа новорожденных, имеющих массу при рождении более 2500 граммов. Имеется выраженная тенденция ($R^2 = 0,8583$) к снижению показателя в динамике последних 10 лет.

3. Удельный вес недоношенных в структуре новорожденных с замедленным ростом и нарушения питания плода остается на уровне 16,7% в 2010 году и 16,3% в 2020 году.

Литература

1. Cardoso-Demartini, A.A, Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age. / A.A. Cardoso-Demartini, [et al] // J Pediatr (Rio J) –2019. –Vol. 95. – P. 23–29
2. Белоусова, Т.В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья детей в последующие периоды жизни. Возможности нутритивной коррекции // Белоусова Т. В., Андрюшина И. В. // Вопросы современной педиатрии. –2015. – Том 14 (1). –С. 23–30
3. Blencowe, H. National, regional, and worldwide estimates of low birthweight in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. / H. Blencowe // Lancet Glob Health. – 2019. – Vol. 7. – P. 849–60. Published Online May 15, 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30565-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30565-5).
4. Katz, J. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: A pooled country analysis / J. Katz, A. C. Lee [et al.] // Lancet. – 2013. – Vol. 382, №9890. – P. 417–425.
5. Sharma, D. Intrauterine growth restriction: antenatal and Postnatal aspects / D. Sharma [et al.] // Clinical Medicine Insights: Pediatrics.–2016. – Vol.10. –P. 67–83 doi: 10.4137/CMPed.S40070.
6. Zeitlin, J. Preterm birth timetrends in Europe: A study of 19 countries. / J, Zeitlin, K Szamotulska, N, Drewniak [et al.] // BJOG. – 2013. – Vol.120, №11. – P. 1356–1365
7. Bozzetti, V. Enteral feeding of intrauterine growth restriction preterm infants: theoretical risks and practical implications. / V. Bozzetti., P.E Tagliabue. // La Pediatria Medica e Chirurgica. – 2017. – Volume 39, №160. – P.71–74.

INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AND IMPAIRED FETAL NUTRITION: MORBIDITY IN THE REPUBLIC OF BELARUS FOR THE PERIOD 2010–2020

K. Homolko^{1,2}, G. Shishko¹, M. Artsiusheuskaya¹

¹ *Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,*

² *Clinical Maternity Hospital of Minsk Regions,
Minsk, Belarus*

The dynamics and the level of morbidity in newborns with stunted growth and fetal malnutrition in the Republic of Belarus for the period 2010–2020 have been analyzed. It was found that this indicator ranges from 34.2 ‰ in 2010 to 28.4 ‰ in 2020. There was a pronounced tendency towards a change in the weight structure of newborns included in the group with slow growth and malnutrition, towards a decrease in the proportion of newborns with a birth weight of more than 2500 grams ($R^2 = 0.8583$). The proportion of premature babies in the structure of newborns with slow growth and malnutrition of the fetus remains practically unchanged, at a level from 16.7% in 2010 to 16.3% in 2020. An insignificant trend ($R^2 = 0.1163$) of this indicator in dynamics for the analyzed period was noted.

Keywords: newborns, morbidity, stunted growth and malnutrition of the fetus, low birth weight by gestational age.

Поступила 15.10.2021

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Горячко А.Н., Сукало А.В.

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

Резюме. Проведен анализ гематологических данных у 116 доношенных новорожденных в неонатальном периоде. Наиболее значимыми показателями, ассоциированными с врожденной пневмонией, оказались лейкоцитоз (в 1–2 сутки жизни $>30 \times 10^9/\text{л}$, в 5–7 сутки жизни $>20 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/\text{л}$) и высокий уровень С-реактивного белка. Результаты исследования подтверждены данными ROC-анализа: универсальным коэффициентом $\chi^2=32,88$, $p<0,001$, чувствительностью, равной 59,6%, специфичностью – 98,4% и площадью под ROC-кривой $AUC=0,69 \pm 0,054$ (0,59–0,79), $p=0,004$.

Ключевые слова: доношенные новорожденные, врожденная пневмония, гематологические показатели.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения пневмония является одной из основных причин смерти детей в возрасте до пяти лет. Только в 2018 году от данного заболевания умерло более 800 тысяч детей, что соответствует 1 летальному исходу каждые 39 секунд [1].

Цель работы. Провести оценку показателей общего и биохимического анализа крови у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода.

Материалы и методы исследования. Обследовано 116 доношенных новорожденных, находившихся в родильном физиологическом отделении, отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание из 10 учреждений здравоохранения Республики Беларусь с 2017 по 2019 годы.

Все новорожденные были разделены на две группы.

В исследуемую группу вошли 53 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией, со сроком гестации $39,2 \pm 0,80$ (38,9–39,4) недель, массой тела $3340,2 \pm 350,30$ (3243,6–3436,7) г, длиной тела $52,2 \pm 2,13$ (51,6–52,8) см, окружностью головы $34,6 \pm 1,08$ (34,3–34,9) см, окружностью груди $33,7 \pm 1,19$ (33,4–34,0) см.

Критериями постановки диагноза «врожденная пневмония» являлись: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Контрольную группу составили 63 здоровых доношенных новорожденных, со сроком гестации $39,3 \pm 0,57$ (39,2–39,5) недель, массой тела $3417,3 \pm 253,82$ (3351,9–3482,7) г, длиной тела $52,5 \pm 1,57$ (52,1–52,9) см, окружностью головы $34,8 \pm 1,08$ (34,5–35,1) см, окружностью груди $33,7 \pm 1,03$ (33,5–34,0) см.

При сравнении антропометрических показателей новорожденных обеих групп достоверных различий не выявлено.

Исследование общего анализа крови проводилось с использованием гематологических анализаторов «Horiba ABX Pentra 60» (Франция) и «Mythic 22» (Швейцария). Оценка проводилась по следующим параметрам: эритроциты (RBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), анизоцитоз эритроцитов (RDW), тромбоциты (PLT), лейкоциты (WBC), базофилы (BAS), эозинофилы (EOS), палочкоядерные нейтрофилы (RNEU), сегментоядерные нейтрофилы (SNEU), лимфоциты (LYM), моноциты (MON).

Биохимические показатели крови определялись на автоматическом анализаторе «Thermo Scientific Konelab 30i» (Финляндия). Проводилась оценка общего белка (TP), альбумина (ALB), общего билирубина (TBIL), мочевины (UREA), аланинаминотрансферазы (ALT), аспартатаминотрансферазы (AST), С-реактивного белка (CRP), глюкозы (GLU).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95,5\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t), при отличном от нормального – медиану (Me), интерквартильный размах (25%–75%) и интервал процентильного размаха (P) (5%–95%) критерий Манна-Уитни (U). Для анализа повторных измерений внутри группы использовались критерии Фридмана (χ^2_F) и Вилкоксона (T). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Прогностическая ценность каждого из факторов и их совокупность оценивались с помощью бинарной логистической регрессии: универсального коэффициента, площади под ROC-кривой, чувствительности и специфичности ROC-анализа [2].

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № M17–002 сроки выполнения 18.04.2017–31.03.2019.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр» «Мать и дитя».

На всех обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец).

Результаты исследования и обсуждение. Основными заболеваниями у новорожденных исследуемой группы являлись: врожденная пневмония (код МКБ 10: P23) у 53 (100%) и инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ 10: P37, P39) – у 20 (37,7%) младенцев.

Регистрировались следующие осложнения основного заболевания: дыхательная недостаточность (ДН) I степени – у 41 (77,4%), II степени – у 4 (7,5%), III степени с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких – у 3 (5,7%) младенцев, 5 (9,4%) новорожденных не имели ДН. Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) регистрировался у 41 (77,4%) ребенка, парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 3 (5,7%) детей.

Геморрагические расстройства выявлены у 5 (9,4%) младенцев с пневмонией: у 3 (5,6%) перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) I степени, у 2 (3,8%) геморрагические проявления на коже и слизистых, что не имело статистически значимых различий ($F=0,02$, $p=0,155$) по сравнению с 2 (3,2%) случаями геморрагического синдрома (петехиальная сыпь) в группе контроля.

У доношенных новорожденных обеих групп проведен анализ общего показателя крови в динамике неонатального периода, что представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Показатели общего анализа крови у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде, Ме (25%–75%), Р (5%–95%)

Показатели	1–2 сутки жизни, n=53	5–7 сутки жизни, n=53	19–21 сутки жизни, n=53	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
RBC, $\times 10^{12}/L$	5,2 (5,0–5,5) (4,5–5,8)	4,8 (4,5–5,0) (4,2–5,4)	4,1 (3,9–4,3) (3,6–5,0)	$\chi^2_F=77,6$, $p<0,001$ $T_{2-3}=125,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=9,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=48,0$, $p<0,001$
HGB, g/L	194,0 (184,0–202,0) (176,0–208,0)	169,0 (166,0–174,0) (159,0–178,9)	133,0 (125,0–140,0) (119,0–147,0)	$\chi^2_F=106,0$, $p<0,001$ $T_{2-3}=0,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=0,0$, $p<0,001$
HCT, %	54,0 (52,0–57,0) (49,0–62,0)	49,4 (47,0–51,0) (43,0–53,3)	39,0 (38,0–42,0) (35,0–43,0)	$\chi^2_F=98,9$, $p<0,001$ $T_{2-3}=29,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=0,0$, $p<0,001$
MCV, fl	105,0 (101,6–108,0) (100,0–110,8)	101,7 (97,3–105,0) (94,8–112,0)	92,0 (87,0–94,0) (84,0–97,0)	$\chi^2_F=85,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=303,5$, $p=0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=0,0$, $p<0,001$
MCH, pg	38,1 (36,0–39,3) (34,8–41,6)	36,6 (35,0–38,1) (33,0–40,0)	33,0 (32,0–35,0) (31,0–37,0)	$\chi^2_F=59,6$, $p<0,001$ $T_{2-3}=247,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=5,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=32,0$, $p<0,001$
MCHC, g/dL	355,0 (348,0–361,0) (341,0–378,0)	346,0 (341–350,3,0) (337,0–381,0)	352,5 (346,0–368,0) (308,0–397,0)	$\chi^2_F=8,0$, $p=0,018$ $T_{2-3}=186,0$, $p<0,001$
RDW, %	14,8 (13,3–15,4) (11,3–16,7)	14,0 (13,0–14,8) (12,0–16,1)	14,1 (13,5–15,1) (12,3–16,9)	-
PLT, $\times 10^9/L$	231,0 (193,0–256,0) (112,0–283,0)	265,0 (220,0–300,0) (145,0–413,0)	359,5 (334,0–386,0) (267,0–443,0)	$\chi^2_F=65,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=360,5$, $p=0,002$ $T_{2-4}=1,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=52,5$, $p<0,001$
WBC, $\times 10^9/L$	24,0 (21,5–27,2) (19,2–29,6)	17,5 (13,0–19,5) (10,7–26,3)	10,6 (9,1–12,5) (7,5–16,1)	$\chi^2_F=93,2$, $p<0,001$ $T_{2-3}=17,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=49,0$, $p<0,001$
BAS, %	0,0 (0,0–0,0) (0,0–1,0)	0,0 (0,0–0,0) (0,0–1,0)	0,0 (0,0–0,0) (0,0–1,0)	-
EOS, %	2,0 (1,0–4,0) (1,0–9,0)	4,0 (2,0–6,0) (1,0–14,0)	4,0 (3,0–6,0) (1,0–11,0)	$\chi^2_F=7,4$, $p=0,024$ $T_{2-3}=249,0$, $p=0,011$ $T_{2-4}=308,5$, $p=0,007$
RNEU, %	4,0 (2,0–7,0) (2,0–15,0)	4,0 (3,0–6,0) (1,0–11,0)	2,0 (1,0–3,0) (1,0–5,0)	$\chi^2_F=26,3$, $p<0,001$ $T_{2-4}=157,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=144,0$, $p<0,001$
SNEU, %	58,0 (54,0–62,0) (50,0–70,0)	37,0 (32,0–41,0) (27,0–53,0)	25,0 (20,0–27,0) (13,0–37,0)	$\chi^2_F=96,1$, $p<0,001$ $T_{2-3}=0,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=1,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=66,5$, $p<0,001$
LYM, %	27,0 (24,0–31,0) (21,0–33,0)	47,0 (39,0–52,0) (31,0–67,0)	61,0 (52,0–65,0) (44,0–74,0)	$\chi^2_F=92,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=5,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=76,5$, $p<0,001$
MON, %	8,0 (6,0–10,0) (4,0–12,0)	10,0 (8,0–12,0) (4,0–19,0)	8,0 (6,0–11,0) (4,0–16,0)	$\chi^2_F=5,3$, $p=0,07$ $T_{2-3}=332,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=359,5$, $p=0,019$

Таблица 2 – Показатели общего анализа крови у здоровых доношенных новорожденных в неонатальном периоде, Me (25%–75%), P (5%–95%)

Показатели	1–2 сутки жизни, n=63	5–7 сутки жизни, n=63	19–21 сутки жизни, n=36	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
RBC, $\times 10^{12}/L$	5,8 (5,5–5,9) (5,2–6,1)	5,2 (4,7–5,4) (4,4–5,7)	4,4 (4,1–4,6) (3,9–5,0)	$\chi^2_F=64,4$, $p<0,001$ $T_{2-3}=17,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=36,0$, $p<0,001$
HGB, g/L	200,0 (189,0–211,0) (180,0–216,0)	171,0 (167,0–175,0) (161,0–178,0)	134,0 (126,0–140,0) (120,0–163,0)	$\chi^2_F=74,0$, $p<0,001$ $T_{2-3}=0,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=0,0$, $p<0,001$
HCT, %	61,0 (58,0–62,0) (54,0–65,0)	50,0 (47,0–53,0) (44,0–55,0)	39,0 (37,0–41,5) (36,1–46,6)	$\chi^2_F=72,0$, $p<0,001$ $T_{2-3}=10,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=0,0$, $p<0,001$
MCV, fl	109,0 (107,0–112,0) (104,0–114,0)	103,0 (101,0–106,0) (100,0–109,0)	91,4 (89,3–93,7) (87,0–97,3)	$\chi^2_F=69,6$, $p<0,001$ $T_{2-3}=45,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=0,0$, $p<0,001$
MCH, pg	36,0 (35,0–37,0) (34,0–39,0)	36,0 (35,0–37,0) (34,0–38,0)	33,6 (31,1–35,0) (29,5–36,7)	$\chi^2_F=44,8$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=10,0$, $p<0,001$
MCHC, g/dL	347,0 (340,0–353,0) (318,0–386,0)	347,0 (336,0–350,0) (310,0–372,0)	349,5 (341,0–361,0) (324,0–372,0)	$\chi^2_F=4,8$, $p=0,092$ $T_{3-4}=194,0$, $p=0,029$
RDW, %	14,7 (14,1–15,6) (13,3–16,6)	14,4 (13,2–15,3) (12,5–16,6)	14,0 (13,1–15,2) (10,1–16,3)	$\chi^2_F=7,4$, $p=0,025$ $T_{2-3}=6,3$, $p=0,016$ $T_{2-4}=74,0$, $p=0,017$
PLT, $\times 10^9/L$	259,0 (217,0–280,0) (185,0–341,0)	303,0 (275,0–347,0) (238,0–413,0)	354,5 (328,0–413,0) (270,0–474,0)	$\chi^2_F=41,1$, $p<0,001$ $T_{2-3}=169,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=6,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=127,0$, $p=0,001$
WBC, $\times 10^9/L$	23,0 (21,0–25,0) (19,0–28,0)	12,7 (12,1–14,7) (10,6–18,3)	8,3 (7,5–9,0) (6,4–11,5)	$\chi^2_F=70,1$, $p<0,001$ $T_{2-3}=1,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=1,0$, $p<0,001$
BAS, %	0,0 (0,0–0,0) (0,0–1,0)	0,0 (0,0–0,0) (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0) (0,0–1,0)	-
EOS, %	2,0 (1,0–3,0) (1,0–4,0)	4,0 (2,0–6,0) (1,0–7,0)	2,0 (2,0–4,0) (1,0–7,0)	$\chi^2_F=20,8$, $p<0,001$ $T_{2-3}=138,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=58,5$, $p=0,005$ $T_{3-4}=177,0$, $p=0,024$
RNEU, %	4,0 (2,0–5,0) (2,0–6,0)	3,0 (2,0–3,0) (1,0–4,0)	1,0 (1,0–2,0) (0,0–4,0)	$\chi^2_F=38,8$, $p<0,001$ $T_{2-3}=126,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=3,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=41,0$, $p<0,001$
SNEU, %	58,0 (53,0–62,0) (47,0–66,0)	37,0 (33,0–41,0) (28,0–45,0)	23,0 (19,5–27,5) (11,0–33,0)	$\chi^2_F=71,5$, $p<0,001$ $T_{2-3}=0,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=0,0$, $p<0,001$
LYM, %	28,0 (25,0–30,0) (23,0–35,0)	46,0 (43,0–51,0) (35,0–56,0)	65,0 (61,0–68,0) (56,0–77,0)	$\chi^2_F=72,0$, $p<0,001$ $T_{2-3}=0,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=0,0$, $p<0,001$
MON, %	7,0 (6,0–8,0) (3,0–9,0)	9,0 (7,0–10,0) (4,0–11,0)	6,0 (5,0–9,5) (3,0–12,0)	$\chi^2_F=9,4$, $p=0,009$ $T_{2-3}=355,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$

По результатам анализа у доношенных новорожденных исследуемой группы и группы контроля в динамике неонатального периода наблюдалось статистически значимое снижение RBC ($p<0,001$, $p<0,001$), HGB ($p<0,001$, $p<0,001$), HCT ($p<0,001$, $p<0,001$), MCV ($p<0,001$, $p<0,001$), MCH ($p<0,001$, $p<0,001$), MCHC ($p=0,018$), RDW ($p=0,025$), WBC ($p<0,001$, $p<0,001$), RNEU ($p<0,001$, $p<0,001$), SNEU ($p<0,001$, $p<0,001$) на фоне повышения PLT ($p<0,001$, $p<0,001$) и LYM ($p<0,001$, $p<0,001$), что свидетельствует о процессе адаптации гемопоэза в неонатальном периоде [3, 4].

У доношенных младенцев исследуемой и контрольной групп проведен сравнительный анализ биохимических показателей в динамике раннего неонатального периода, что отображено в таблицах 3 и 4.

Таблица 3 – Биохимические показатели крови у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией на первой неделе жизни, Me (25%–75%), P (5%–95%)

Показатели	1–2 сутки жизни, n=53	5–7 сутки жизни, n=46	Статистическая значимость различий
1	2	3	4
TP, g/L	52,0 (50,0–55,0) (45,0–59,0)	50,0 (47,0–52,0) (45,0–60,0)	T=116,5, p=0,01
ALB, g/L	38,5 (36,0–40,0) (32,0–43,0)	35,0 (32,0–38,0) (30,0–41,0)	T=41,5, p<0,001
TBIL, μ mol/L	38,0 (33,0–43,0) (24,0–66,0)	141,2 (115,0–164,0) (83,0–206,0)	T=0,0, p<0,001
UREA, mmol/L	3,8 (3,1–4,8) (2,2–7,0)	2,6 (1,9–3,8) (0,9–5,7)	T=127,5, p<0,001
ALT, U/L	16,0 (12,0–20,0) (7,0–40,9)	20,0 (14,0–25,5) (8,0–37,0)	-
AST, U/L	36,0 (30,0–42,0) (25,0–55,0)	36,0 (30,0–44,0) (16,0–65,0)	-
CRP mg/L	2,0 (1,5–4,9) (0,2–22,1)	3,3 (2,2–4,8) (0,4–11,0)	-
GLU, mmol/L	3,1 (2,5–3,8) (1,9–5,1)	3,6 (2,9–4,1) (1,4–4,7)	-

Таблица 4 – Биохимические показатели крови у здоровых доношенных на первой неделе жизни, Me (25%–75%), P (5%–95%)

Показатели	1–2 сутки жизни, n=53	5–7 сутки жизни, n=46	Статистическая значимость различий
1	2	3	4
TP, g/L	54,0 (51,0–58,0) (47,0–62,0)	54,0 (51,0–56,0) (47,0–61,0)	-
ALB, g/L	39,0 (36,0–41,0) (33,0–45,0)	37,0 (35,0–39,0) (33,0–41,0)	T=37,5, p=0,002
TBIL, μ mol/L	30,0 (25,0–34,0) (22,0–36,4)	128,0 (106,0–148,0) (58,5–189,5)	T=0,0, p<0,001
UREA, mmol/L	3,7 (3,1–4,3) (2,1–5,4)	2,8 (2,4–3,2) (1,6–4,2)	T=118,5, p<0,001
ALT, U/L	18,0 (14,0–21,0) (9,0–26,0)	21,0 (18,0–25,5) (10,0–39,0)	T=123,5, p=0,025
AST, U/L	32,5 (27,0–37,0) (21,0–42,0)	36,0 (31,0–44,0) (21,0–49,0)	T=88,5, p=0,001
CRP mg/L	2,1 (1,6–2,6) (0,7–4,2)	3,2 (2,6–4,3) (1,4–5,1)	T=21,0, p=0,015
GLU, mmol/L	3,6 (2,9–4,2) (2,0–5,1)	3,2 (2,8–3,7) (2,4–4,6)	-

У новорожденных обеих групп на 1–2 сутки жизни и к концу раннего неонатального периода наблюдалось статистически значимый рост уровня общего

билирубина ($p < 0,001$, $p < 0,001$), обусловленный транзиторной желтухой новорожденного [3,4].

Проведен сравнительный анализ гематологических показателей доношенных новорожденных исследуемой группы и контроля в неонатальном периоде, что показано в таблицах 5–7.

Таблица 5 – Гематологические показатели у доношенных новорожденных на 1–2 сутки жизни, Ме (25%–75%)

Показатели	Исследуемая группа, n=53	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4
RBC, $\times 10^{12}/L$	5,2 (5,0–5,5)	5,8 (5,5–5,9)	U=499,0, $p < 0,001$
HGB, g/L	194,0 (184,0–202,0)	200,0 (189,0–211,0)	U=1188,0, $p = 0,008$
HCT, %	54,0 (52,0–57,0)	61,0 (58,0–62,0)	U=541,0, $p < 0,001$
MCV, fl	105,0 (101,6–108,0)	109,0 (107,0–112,0)	U=680,0, $p < 0,001$
MCH, pg	38,1 (36,0–39,3)	36,0 (35,0–37,0)	U=854,0, $p < 0,001$
MCHC, g/dL	355,0 (348,0–361,0)	347,0 (340,0–353,0)	U=1134,0, $p = 0,003$
PLT, $\times 10^9/L$	231,0 (193,0–256,0)	259,0 (217,0–280,0)	U=1124,5, $p = 0,003$
EOS, %	2,0 (1,0–4,0)	2,0 (1,0–3,0)	U=1204,5, $p = 0,010$
MON, %	8,0 (6,0–10,0)	7,0 (6,0–8,0)	U=1097,5, $p = 0,002$
TBIL, $\mu\text{mol}/L$	38,0 (33,0–43,0)	30,0 (25,0–34,0)	U=516,0, $p < 0,001$
AST, U/L	36,0 (30,0–42,0)	32,5 (27,0–37,0)	U=863,5, $p = 0,042$
GLU, mmol/L	3,1 (2,5–3,8)	3,6 (2,9–4,2)	U=879,5, $p = 0,038$

Таблица 6 – Гематологические показатели у доношенных новорожденных на 5–7 сутки жизни, Ме (25%–75%)

Показатели	Исследуемая группа, n=53	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4
RBC, $\times 10^{12}/L$	4,8 (4,5–5,0)	5,2 (4,7–5,4)	U=1014,0, $p < 0,001$
MCV, fl	101,7 (97,3–105,0)	103,0 (101,0–106,0)	U=1209,0, $p = 0,016$
PLT, $\times 10^9/L$	265,0 (220,0–300,0)	303,0 (275,0–347,0)	U=929,0, $p < 0,001$
WBC, $\times 10^9/L$	17,5 (13,0–19,5)	12,7 (12,1–14,7)	U=877,0, $p < 0,001$
RNEU, %	4,0 (3,0–6,0)	3,0 (2,0–3,0)	U=782,0, $p < 0,001$
MON, %	10,0 (8,0–12,0)	9,0 (7,0–10,0)	U=1224,5, $p = 0,014$
TP, g/L	50,0 (47,0–52,0)	54,0 (51,0–56,0)	U=471,5, $p < 0,001$
ALB, g/L	35,0 (32,0–38,0)	37,0 (35,0–39,0)	U=225,5, $p = 0,029$

Таблица 7 – Гематологические показатели у доношенных новорожденных на 19–21 сутки жизни, Ме (25%–75%)

Показатели	Исследуемая группа, n=53	Группа контроля, n=36	Статистическая значимость различий
1	2	3	4
RBC, $\times 10^{12}/L$	4,1 (3,9–4,3)	4,4 (4,1–4,6)	U=545,5, $p < 0,001$
WBC, $\times 10^9/L$	10,6 (9,1–12,5)	8,3 (7,5–9,0)	U=314,0, $p < 0,001$
EOS, %	4,0 (3,0–6,0)	2,0 (2,0–4,0)	U=579,0, $p = 0,002$
RNEU, %	2,0 (1,0–3,0)	1,0 (1,0–2,0)	U=568,0, $p = 0,001$
LYM, %	61,0 (52,0–65,0)	65,0 (61,0–68,0)	U=579,0, $p = 0,002$
MON, %	8,0 (6,0–11,0)	6,0 (5,0–9,5)	U=674,0, $p = 0,019$

У доношенных новорожденных исследуемой группы по сравнению с контрольной на первой неделе жизни наблюдались статистически значимо более низкие значения RBC ($p<0,001$, $p<0,001$), HGB ($p=0,008$), HCT ($p<0,001$), MCV ($p<0,001$, $p=0,016$), TP ($p<0,001$), ALB ($p=0,029$) на фоне высокого уровня TBIL ($p<0,001$) с последующей нормализацией данных показателей к концу неонатального периода. Полученные данные можно объяснить повреждающим действием экзо- и эндотоксинов на эритроциты и как результат разрушение этих клеток [3, 4].

На наличие воспалительного процесса у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией указывали статистически значимо высокие показатели лейкоцитов ($p<0,001$, $p<0,001$) и палочкоядерных нейтрофилов ($p<0,001$, $p=0,001$) возникающие с первой недели жизни и сохраняющиеся до конца неонатального периода.

Низкие значения тромбоцитов у младенцев исследуемой группы с рождения ($p=0,003$) и до 7 суток жизни ($p<0,001$) свидетельствовали о нарушениях в системе гемостаза с риском развития геморрагического синдрома в раннем неонатальном периоде.

Для определения прогностической значимости гематологических показателей проведен перевод количественных значений в качественные: у новорожденных с пневмонией в 12 (22,6%) случаях против 1 (1,6%) в контрольной группе отмечался лейкоцитоз (в 1–2 сутки жизни $>30 \times 10^9/\text{л}$, в 5–7 сутки жизни $>20 \times 10^9/\text{л}$) ($\chi^2=12,8$, $p<0,001$), в 8 (15,1%) случаях – тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/\text{л}$) ($F=0,09$, $p=0,001$) и в 5 (9,4%) наблюдениях ($F=0,05$, $p=0,018$) – повышенное значение С-реактивного белка (>6 г/л) (с учетом верхней границы нормативных значений CRP для данного метода и типа анализатора) с отсутствием регистрации тромбоцитопении и высокого уровня CRP у новорожденных группы контроля [5].

Результатом обработки бинарных показателей крови с помощью логистической регрессии и ROC-анализа получена математическая модель, которая представлена на рисунке 1, с универсальным коэффициентом $\chi^2=32,88$, $p<0,001$, что свидетельствует о высокой статистической значимости вышеперечисленных гематологических параметров.

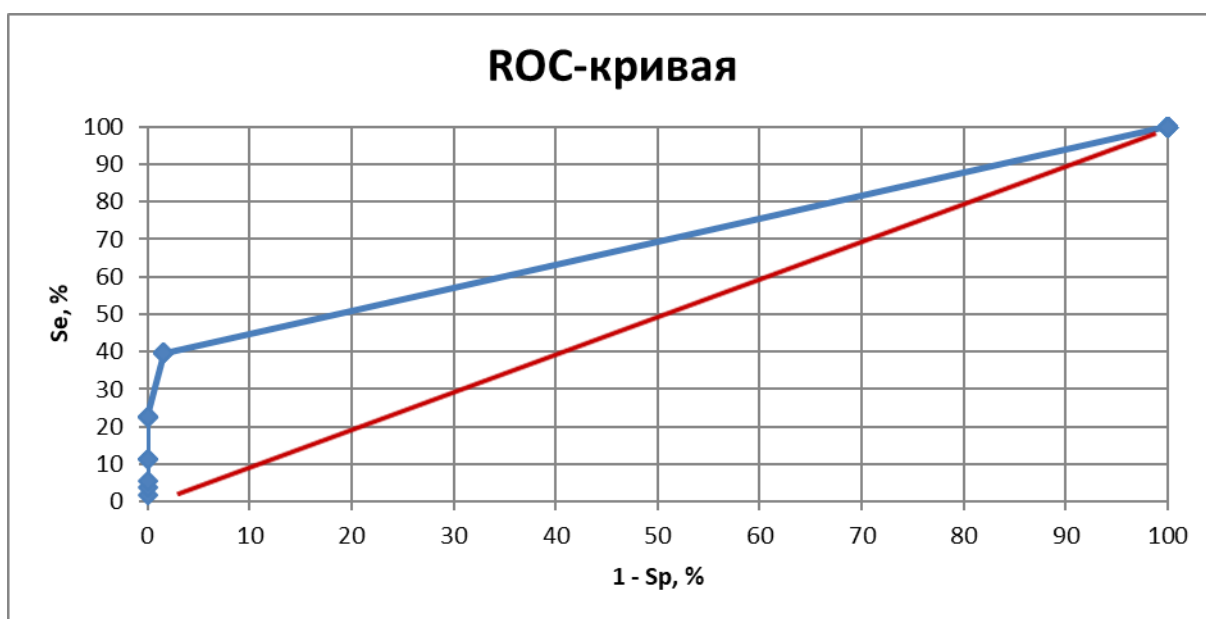


Рисунок 1 – Значимость гематологических показателей у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде

По результатам ROC-анализа чувствительность гематологических показателей составила 59,6%, специфичность – 98,4%, площадь под ROC-кривой $AUC=0,69\pm 0,054$ (0,59–0,79), $p=0,004$.

Учитывая, что показатель специфичности определяет только новорожденных с врожденной пневмонией, высокий процент статистической значимости уровня лейкоцитоза, тромбоцитопении и С-реактивного белка позволяет проводить дифференциальную диагностику между пневмонией и заболеваниями со схожей клинической симптоматикой.

Выводы

1. Статистически значимо более низкие значения эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, среднего объема эритроцитов, тромбоцитов, общего белка, альбумина на фоне высокого уровня общего билирубина у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией по сравнению с данными здоровых детей на 1-й неделе жизни с последующей нормализацией показателей к концу неонатального периода свидетельствуют о повреждающем действии экзо- и эндотоксинов на эритроциты.

2. Наиболее прогностически значимыми среди гематологических показателей, ассоциированных с врожденной пневмонией, оказались лейкоцитоз (в 1–2 сутки жизни $>30\times 10^9/л$, в 5–7 сутки жизни $>20\times 10^9/л$), тромбоцитопения ($<150\times 10^9/л$) и высокий уровень С-реактивного белка.

Литература

1. Каждые 39 секунд от пневмонии погибает один ребенок [Электронный ресурс] / Информационный бюллетень ВОЗ – 19 ноября 2019 г. – Режим доступа: <https://news.un.org/ru/story/2019/11/1366961>. Дата доступа: 06.08.2021.
2. Петри, А. Наглядная медицинская статистика // А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
3. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учеб. пособие : В 2 т. / Н. П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД пресс-информ, 2004. – 608 с.
4. Володин, Н.Н. Детские болезни. Т. 1. Неонатология / [под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой]. – М. : Издательство «Династия», 2011. – 512 с.
5. Антонов, А. Г. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) / А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина, Е. Н. Балашов, В. В. Зубков, Д. О. Иванов, О. В. Ионов [и др.] [под ред. Д. Д. Дегтярева] // Неонатология. Новости, мнения, обучение. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». – 2017. – № 4 (18). – С. 133–148.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN FULL-TERM NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA IN THE NEONATAL PERIOD

Harachka A.N., Sukalo A.V.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

The analysis of hematological data in 116 full-term newborns in the neonatal period was carried out. The most significant indicators associated with congenital pneumonia were leukocytosis (at 1–2 days of life $>30\times 10^9/l$, at 5–7 days of life $>20\times 10^9/l$), thrombocytopenia ($<150\times 10^9/l$) and a high level of C-reactive protein. The results of the study are confirmed by the data of the ROC analysis: universal coefficient $\chi^2=32,88$, $p<0,001$, sensitivity equal to 59,6%, specificity – 98,4% and the area under the ROC curve $AUC=0,69\pm 0,054$ (0,59–0,79), $p=0,004$.

Keywords: full-term newborns, congenital pneumonia, hematological indicators.

Поступила 02.09.2021

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Горячко А.Н., Сукало А.В., Гохт А.А.

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

Резюме. Проведен анализ параметров крови у 221 недоношенного новорожденного. Наиболее значимыми среди показателей общего анализа крови, ассоциированных с врожденной пневмонией, оказались изменения содержания лейкоцитов (лейкопения $<5 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз на 1–2 сутки жизни $>30 \times 10^9/\text{л}$, на 5–7 сутки жизни $>20 \times 10^9/\text{л}$, после 7 суток жизни $>17 \times 10^9/\text{л}$), высокий нейтрофильный индекс ($>0,2$) и тромбоцитопения ($<150 \times 10^9/\text{л}$). Результаты исследования подтверждены данными ROC-анализа: универсальным коэффициентом, равным $\chi^2=16,46$, $p<0,001$, чувствительностью – 73,8%, специфичностью – 86,8% и площадью под ROC-кривой $AUC=0,85 \pm 0,046$ (0,80–0,90), $p<0,001$.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, врожденная пневмония, гематологические показатели, анализ крови.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения за последние 30 лет смертность новорожденных во всем мире снизилась с 5 миллионов в 1990 году до 2,4 миллионов в 2019 году. Более одного миллиона младенцев имело летальный исход на первом месяце жизни как следствие преждевременных родов и инфекционных заболеваний [1].

Цель работы. Определить прогностическую значимость показателей общего анализа крови у недоношенных новорожденных с различной массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 221 недоношенного новорожденного, находившегося в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в период с 2017 по 2019 годы.

Все новорожденные были разделены на три группы.

Первую исследуемую группу составили 55 младенцев с низкой массой тела при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации 35,0 (33,0; 36,0) недель, массой тела 2080,0 (1870,0; 2420,0) г, длиной тела 45,0 (42,0; 46,0) см, окружностью головы 31,0 (31,0; 33,0) см и окружностью груди 30,0 (28,0; 31,0) см.

Во вторую исследуемую группу включены 113 недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации 28,0 (27,0; 30,0) недель, массой тела 990,0 (880,0; 1350,0) г, длиной тела 36,0 (34,0; 39,0) см, окружностью головы 26,0 (25,0; 28,0) см и окружностью груди 23,0 (22,0; 25,0) см.

Критерии постановки диагноза «врожденная пневмония»: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критериями исключения являлись: антенатально выявленные пороки развития, наличие генетических заболеваний и хромосомной патологии, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

В группу сравнения вошли 53 условно здоровых недоношенных с низкой массой тела при рождении и синдромом дыхательных расстройств, родившихся в сроке гестации 35,0 (35,0; 36,0) недель, массой тела 2300,0 (2140,0; 2400,0) г, длиной тела

45,0 (45,0; 47,0) см, окружностью головы 32,0 (31,0; 33,0) см и окружностью груди 30,0 (29,0; 32,0) см.

При сравнении антропометрических показателей новорожденных обеих групп с низкой массой тела достоверных различий не выявлено.

Исследование общего анализа крови проводилось с использованием гематологических анализаторов «Horiba ABX Pentra 60» (Франция) и «Mythic 22» (Швейцария). Анализ крови оценивался по следующим параметрам: эритроциты (RBC), гемоглобин (HGB), гематокрит (HCT), средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), анизоцитоз эритроцитов (RDW), тромбоциты (PLT), лейкоциты (WBC), базофилы (BAS), эозинофилы (EOS), палочкоядерные нейтрофилы (RNEU), сегментоядерные нейтрофилы (SNEU), лимфоциты (LYM), моноциты (MON).

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывали среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95,5\% CI$), критерий Стьюдента (t), при отличном от нормального – медиану (Me), интерквартильный размах (25%–75%) и интервал процентильного размаха (P) (5%–95%) критерий Манна-Уитни (U). Для анализа повторных измерений внутри группы использовались критерии Фридмана (χ^2_F) и Вилкоксона (T). При сравнении показателя в нескольких независимых группах использовался непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (H) и критерий z для множественности сравнения. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий с поправкой Йетса (χ^2_{Y}), или точный критерий Фишера (F), уточняющий критерий – Фишер двусторонний ($F_{дв}$). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (OR) с доверительным интервалом ($\pm 95\% CI$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Прогностическая ценность каждого из факторов и их совокупность оценивались с помощью бинарной логистической регрессии: универсального коэффициента, площади под ROC-кривой, чувствительности и специфичности ROC-анализа [2].

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № M17–002 сроки выполнения 18.04.2017–31.03.2019.

Карты обследования новорожденных детей и информированное согласие для проведения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр» «Мать и дитя».

На всех обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец).

Результаты исследования и обсуждение. Основными заболеваниями в группе сравнения являлись: дыхательное расстройство у новорожденного (код МКБ 10: P22) – у 37 (69,8%) и неонатальная желтуха (код МКБ 10: P59) – у 16 (30,2%) младенцев. В первой исследуемой группе новорожденных наблюдались: врожденная пневмония (код МКБ 10: P23) – у 55 (100,0%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ 10: P37, P39), – у 29 (52,7%), бронхолегочная дисплазия (БЛД) (код МКБ 10: P27.1) – у 1 (1,8%) ребенка. Во второй исследуемой группе врожденная пневмония регистрировалась у 113 (100,0%), БЛД – у 61 (54,0%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода, – у 47 (41,6%), врожденный сепсис (код МКБ 10: P36) – у 13 (11,5%) младенцев.

Среди осложнений у недоношенных новорожденных на фоне врожденной пневмонии часто наблюдается геморрагический синдром. В первой исследуемой группе внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) отмечалось у 14 (25,5%)

новорожденных ($\chi^2_{\text{Й}}=6,55$, $p=0,011$; $OR=5,69$ (4,15–7,80)), во второй исследуемой группе – у 63 (55,8%) ($\chi^2_{\text{Й}}=35,73$, $p<0,001$; $OR=21,00$ (17,14–25,72)), что статистически значимо чаще, чем у 3 (5,7%) недоношенных младенцев в группе сравнения.

Для всех групп проведена оценка показателей общего анализа крови в динамике неонатального периода, что представлено в таблицах 1–3.

Таблица 1 – Показатели общего анализа крови у недоношенных новорожденных с низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде, Me (25%–75%), P (5%–95%)

Показатели	1–2 сутки жизни, n=55	5–7 сутки жизни, n=55	19–21 сутки жизни, n=55	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
RBC, $\times 10^{12}/L$	5,1 (4,6–5,4) (4,2–6,1)	4,7 (4,2–5,0) (3,2–5,5)	4,0 (3,7–4,3) (3,1–4,7)	$\chi^2_F=60,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=282,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=7,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=137,0$, $p<0,001$
HGB, g/L	197,0 (179,0–210,0) (163,0–235,0)	171,8 (155,3–191,0) (113,0–218,9)	131,0 (121,0–146,0) (113,0–152,0)	$\chi^2_F=76,7$, $p<0,001$ $T_{2-3}=140,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=13,0$, $p<0,001$
HCT, %	55,2 (50,0–60,0) (44,5–68,1)	49,0 (44,2–52,8) (33,7–61,6)	41,0 (36,0–44,0) (30,0–51,7)	$\chi^2_F=67,5$, $p<0,001$ $T_{2-3}=171,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=76,0$, $p<0,001$
MCV, fl	108,0 (104,0–114,3) (100,0–118,9)	104,0 (101,0–111,0) (97,5–114,9)	102,4 (97,0–105,0) (92,0–109,0)	$\chi^2_F=33,6$, $p<0,001$ $T_{2-3}=93,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=14,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=49,0$, $p<0,001$
MCH, pg	39,6 (37,5–41,4) (34,8–43,0)	38,5 (37,0–39,4) (33,8–40,8)	36,0 (35,0–38,1) (32,0–40,0)	$\chi^2_F=43,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=77,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=29,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=143,5$, $p<0,001$
MCHC, g/dL	357,5 (346,6–374,0) (327,3–384,0)	352,0 (346,9–369,5) (333,0–394,0)	355,0 (345,0–370,0) (336,0–405,0)	-
RDW, %	14,6 (13,8–16,0) (10,3–16,8)	14,5 (12,6–16,4) (10,8–17,5)	15,0 (14,0–16,3) (12,8–18,2)	-
PLT, $\times 10^9/L$	221,0 (172,0–261,0) (130,0–306,0)	227,5 (179,5–280,0) (144,0–332,0)	317,0 (281,0–352,0) (137,0–416,0)	$\chi^2_F=29,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=101,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=162,5$, $p<0,001$
WBC, $\times 10^9/L$	15,4 (11,6–20,5) (7,5–23,9)	14,0 (10,4–17,0) (5,0–21,8)	11,7 (10,8–14,0) (8,1–19,2)	$\chi^2_F=9,6$, $p=0,008$ $T_{2-3}=502,0$, $p=0,025$ $T_{2-4}=309,0$, $p=0,004$
BAS, %	1,0 (1,0–1,0) (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0) (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0) (1,0–1,0)	-
EOS, %	2,0 (1,0–4,0) (1,0–5,0)	3,0 (2,0–6,0) (1,0–14,0)	6,0 (4,0–9,0) (2,0–19,0)	$\chi^2_F=28,7$, $p<0,001$ $T_{2-3}=182,0$, $p=0,001$ $T_{2-4}=26,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=165,5$, $p=0,009$
RNEU, %	4,0 (2,0–7,0) (1,0–10,0)	4,0 (2,0–5,0) (1,0–10,0)	2,0 (2,0–4,0) (1,0–10,0)	-
SNEU, %	47,0 (40,0–59,0) (26,0–70,0)	40,0 (32,0–49,0) (25,0–59,0)	26,0 (23,0–34,0) (16,0–42,0)	$\chi^2_F=34,5$, $p<0,001$ $T_{2-3}=378,0$, $p=0,012$ $T_{2-4}=43,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=115,0$, $p<0,001$
LYM, %	31,0 (24,0–42,0) (15,0–55,0)	39,0 (34,0–51,0) (18,0–61,0)	59,0 (51,0–65,0) (42,0–70,0)	$\chi^2_F=45,5$, $p<0,001$ $T_{2-3}=341,0$, $p=0,007$ $T_{2-4}=15,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=84,0$, $p<0,001$
MON, %	8,0 (6,0–12,0) (4,0–16,0)	10,0 (7,0–12,0) (4,0–20,0)	9,0 (6,0–13,0) (5,0–18,0)	-

Таблица 2 – Показатели общего анализа крови у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией в неонатальном периоде, Me (25%–75%), P (5%–95%)

Показатели	1–2 сутки жизни, n=113	5–7 сутки жизни, n=113	19–21 сутки жизни, n=113	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
RBC, $\times 10^{12}/L$	4,3 (3,8–4,9) (3,4–5,7)	4,1 (3,6–4,4) (2,6–5,2)	3,5 (3,1–3,9) (2,4–5,0)	$\chi^2_F=72,8$, $p<0,001$ $T_{2-3}=1522,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=664,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=1499,5$, $p<0,001$
HGB, g/L	170,0 (157,0–188,0) (128,0–224,0)	156,0 (134,0–171,9) (97,0–194,0)	119,5 (107,5–138,5) (87,0–167,0)	$\chi^2_F=134,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=881,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=73,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=710,5$, $p<0,001$
HCT, %	47,1 (43,4–52,6) (36,8–60,3)	43,8 (39,1–47,8) (26,4–55,2)	33,9 (29,2–38,4) (24,9–47,9)	$\chi^2_F=112,1$, $p<0,001$ $T_{2-3}=1150,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=80,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=517,0$, $p<0,001$
MCV, fl	112,8 (106,0–119,1) (100,0–127,0)	107,6 (101,6–113,4) (94,0–123,3)	98,8 (91,0–103,0) (84,0–111,1)	$\chi^2_F=166,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=337,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=56,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=39,0$, $p<0,001$
MCH, pg	40,2 (38,0–42,5) (34,0–45,1)	38,8 (36,4–40,7) (33,1–43,1)	35,5 (32,2–37,8) (29,1–41,1)	$\chi^2_F=125,2$, $p<0,001$ $T_{2-3}=692,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=175,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=356,0$, $p<0,001$
MCHC, g/dL	356,0 (344,3–373,0) (332,1–386,0)	351,0 (341,0–368,5) (331,0–384,0)	353,0 (341,0–379,0) (327,8–395,0)	-
RDW, %	14,4 (11,0–15,4) (8,6–18,5)	14,9 (12,5–16,9) (9,7–19,6)	16,2 (14,9–18,3) (12,7–23,9)	$\chi^2_F=90,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=1083,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=303,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=708,5$, $p<0,001$
PLT, $\times 10^9/L$	191,0 (149,0–223,0) (112,0–263,0)	172,5 (127,5–257,5) (78,0–366,0)	326,0 (234,0–375,0) (90,0–443,0)	$\chi^2_F=82,1$, $p<0,001$ $T_{2-4}=487,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=548,5$, $p<0,001$
WBC, $\times 10^9/L$	12,7 (6,9–17,1) (3,8–40,1)	9,6 (6,7–19,7) (4,3–44,0)	19,4 (14,1–24,7) (8,5–35,6)	$\chi^2_F=27,3$, $p<0,001$ $T_{2-4}=1591,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=1585,0$, $p<0,001$
BAS, %	1,0 (1,0–1,0) (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0) (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0) (1,0–1,0)	-
EOS, %	1,0 (1,0–3,0) (1,0–6,0)	3,0 (1,0–5,0) (1,0–12,0)	6,0 (3,0–14,0) (1,0–24,0)	$\chi^2_F=58,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=587,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=197,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=809,0$, $p<0,001$
RNEU, %	4,0 (2,0–8,5) (1,0–20,0)	7,0 (3,0–10,0) (1,0–16,0)	6,0 (3,0–11,0) (1,0–18,0)	-
SNEU, %	30,5 (20,0–47,0) (12,0–56,0)	36,0 (24,0–49,0) (14,0–62,0)	34,0 (24,0–43,0) (14,0–59,0)	-
LYM, %	43,0 (31,0–60,0) (17,0–76,0)	38,0 (29,0–50,0) (11,0–62,0)	37,0 (25,0–47,0) (18,0–64,0)	$\chi^2_F=11,4$, $p=0,003$ $T_{2-3}=1686,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=1859,0$, $p=0,002$
MON, %	10,0 (8,0–15,0) (2,0–23,0)	12,5 (9,0–15,0) (4,0–22,0)	10,0 (7,0–14,0) (4,0–21,0)	-

Таблица 3 – Показатели общего анализа крови у недоношенных младенцев группы сравнения в неонатальном периоде, Ме (25%–75%), Р (5%–95%)

Показатели	1–2 сутки жизни, n=53	5–7 сутки жизни, n=53	19–21 сутки жизни, n=53	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
RBC, $\times 10^{12}/L$	5,3 (4,9–5,8) (4,4–6,1)	5,0 (4,5–5,3) (3,9–5,9)	4,2 (3,9–4,6) (3,4–5,1)	$\chi^2_F=67,8$, $p<0,001$ $T_{2-3}=167,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=18,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=25,0$, $p<0,001$
HGB, g/L	196,0 (182,0–210,0) (163,0–223,1)	179,1 (163,0–196,0) (148,0–212,2)	145,5 (135,0–156,0) (123,0–171,0)	$\chi^2_F=83,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=138,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=0,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=0,0$, $p<0,001$
HCT, %	56,3 (51,0–60,0) (45,0–63,4)	50,0 (45,0–53,8) (41,4–61,6)	41,0 (37,0–44,2) (31,0–49,0)	$\chi^2_F=74,5$, $p<0,001$ $T_{2-3}=121,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=5,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=16,0$, $p<0,001$
MCV, fl	105,7 (103,0–107,0) (97,9–113,0)	102,0 (100,0–104,3) (96,8–108,0)	99,0 (97,0–100,8) (92,0–106,4)	$\chi^2_F=51,2$, $p<0,001$ $T_{2-3}=117,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=23,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=77,0$, $p<0,001$
MCH, pg	37,5 (36,6–39,1) (35,4–41,3)	36,9 (35,8–38,0) (34,0–42,0)	35,0 (33,3–38,0) (32,0–39,1)	$\chi^2_F=25,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=194,5$, $p=0,018$ $T_{2-4}=68,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=102,5$, $p<0,001$
MCHC, g/dL	357,5 (346,0–383,0) (334,9–398,0)	353,0 (345,0–385,0) (337,0–400,0)	352,4 (341,5–366,0) (323,0–388,0)	-
RDW, %	14,5 (13,0–15,7) (11,7–16,4)	14,0 (13,0–15,3) (11,6–16,4)	14,0 (13,0–15,1) (12,0–16,4)	-
PLT, $\times 10^9/L$	237,0 (203,0–292,0) (158,0–403,0)	272,5 (231,0–346,0) (152,0–479,0)	360,5 (298,0–403,0) (244,0–445,0)	$\chi^2_F=39,9$, $p<0,001$ $T_{2-3}=247,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=36,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=207,5$, $p<0,001$
WBC, $\times 10^9/L$	15,3 (11,7–17,6) (7,9–29,5)	13,4 (11,7–16,2) (8,2–19,8)	11,5 (10,2–13,1) (8,5–15,2)	$\chi^2_F=21,1$, $p<0,001$ $T_{2-3}=429,5$, $p=0,044$ $T_{2-4}=207,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=276,0$, $p=0,001$
BAS, %	1,0 (1,0–1,0) (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0) (1,0–1,0)	1,0 (1,0–1,0) (1,0–1,0)	-
EOS, %	2,0 (1,0–4,0) (1,0–7,0)	4,0 (2,0–6,0) (1,0–13,0)	5,0 (3,0–8,0) (1,0–12,0)	$\chi^2_F=8,8$, $p=0,012$ $T_{2-3}=119,0$, $p=0,011$ $T_{2-4}=74,5$, $p<0,001$
RNEU, %	4,0 (2,0–6,0) (2,0–10,0)	3,0 (2,0–6,0) (1,0–8,0)	2,0 (1,0–3,0) (1,0–6,0)	$\chi^2_F=22,6$, $p<0,001$ $T_{2-4}=154,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=89,0$, $p<0,001$
SNEU, %	50,0 (39,0–58,0) (25,0–72,0)	36,5 (27,0–43,0) (16,0–58,0)	22,0 (19,0–26,0) (14,0–31,0)	$\chi^2_F=61,3$, $p<0,001$ $T_{2-3}=216,0$, $p<0,001$ $T_{2-4}=9,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=50,5$, $p<0,001$
LYM, %	31,0 (23,0–41,0) (18,0–48,0)	43,0 (34,0–50,0) (23,0–58,0)	59,0 (51,0–64,0) (45,0–71,0)	$\chi^2_F=60,1$, $p<0,001$ $T_{2-3}=266,5$, $p<0,001$ $T_{2-4}=4,5$, $p<0,001$ $T_{3-4}=41,0$, $p<0,001$
MON, %	8,0 (6,0–11,0) (4,0–14,0)	11,0 (8,0–14,0) (6,0–18,0)	9,0 (7,0–11,0) (4,0–14,0)	$\chi^2_F=13,6$, $p=0,001$ $T_{2-3}=151,0$, $p<0,001$ $T_{3-4}=268,5$, $p=0,003$

По результатам критерия Фридмана у недоношенных новорожденных двух исследуемых групп и группы сравнения в динамике неонатального периода наблюдалось статистически значимое снижение показателей RBC ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), HGB ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), HCT ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), MCV ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), MCH ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$), RDW ($p<0,001$), WBC ($p=0,008$, $p<0,001$, $p<0,001$), SNEU ($p<0,001$, $p<0,001$) на фоне повышения уровня PLT ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) и LYM ($p<0,001$, $p<0,001$), что свидетельствует о процессе адаптации гемопоэза в неонатальном периоде [3–5].

Проведен сравнительный анализ показателей общего анализа крови у недоношенных новорожденных в неонатальном периоде, что отображено в таблицах 4–6.

Таблица 4 – Показатели общего анализа крови у недоношенных новорожденных с различной массой тела на 1–2 сутки жизни, Me (25%–75%), P (5%–95%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=55	Вторая исследуемая группа, n=113	Группа условно здоровых, n=53	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
RBC, $\times 10^{12}/L$	5,1 (4,6–5,4) (4,2–6,1)	4,3 (3,8–4,9) (3,4–5,7)	5,3 (4,9–5,8) (4,4–6,1)	H=63,0, $p<0,001$; $z_{2-3}=5,3$, $p<0,001$; $z_{3-4}=7,3$, $p<0,001$
HGB, g/L	197,0 (179,0–210,0) (163,0–235,0)	170,0 (157,0–188,0) (128,0–224,0)	196,0 (182,0–210,0) (163,0–223,1)	H=45,6, $p<0,001$; $z_{2-3}=5,5$, $p<0,001$; $z_{3-4}=5,5$, $p<0,001$
HCT, %	55,2 (50,0–60,0) (44,5–68,1)	47,1 (43,4–52,6) (36,8–60,3)	56,3 (51,0–60,0) (45,0–63,4)	H=45,4, $p<0,001$; $z_{2-3}=5,2$, $p<0,001$; $z_{3-4}=5,7$, $p<0,001$
MCV, fl	108,0 (104,0–114,3) (100,0–118,9)	112,8 (106,0–119,1) (100,0–127,0)	105,7 (103,0–107,0) (97,9–113,0)	H=28,9, $p<0,001$; $z_{3-4}=5,3$, $p<0,001$
MCH, pg	39,6 (37,5–41,4) (34,8–43,0)	40,2 (38,0–42,5) (34,0–45,1)	37,5 (36,6–39,1) (35,4–41,3)	H=18,7, $p<0,001$; $z_{2-4}=2,9$, $p=0,012$; $z_{3-4}=4,3$, $p<0,001$
PLT, $\times 10^9/L$	221,0 (172,0–261,0) (130,0–306,0)	191,0 (149,0–223,0) (112,0–263,0)	237,0 (203,0–292,0) (158,0–403,0)	H=30,7, $p<0,001$; $z_{2-3}=3,1$, $p=0,006$; $z_{3-4}=5,4$, $p<0,001$
WBC, $\times 10^9/L$	15,4 (11,6–20,5) (7,5–23,9)	12,7 (6,9–17,1) (3,8–40,1)	15,3 (11,7–17,6) (7,9–29,5)	H=9,7, $p=0,008$; $z_{2-3}=2,6$, $p=0,027$; $z_{3-4}=2,5$, $p=0,042$
SNEU, %	47,0 (40,0–59,0) (26,0–70,0)	30,5 (20,0–47,0) (12,0–56,0)	50,0 (39,0–58,0) (25,0–72,0)	H=42,9, $p<0,001$; $z_{2-3}=5,2$, $p<0,001$; $z_{3-4}=5,4$, $p<0,001$
LYM, %	31,0 (24,0–42,0) (15,0–55,0)	43,0 (31,0–60,0) (17,0–76,0)	31,0 (23,0–41,0) (18,0–48,0)	H=28,7, $p<0,001$; $z_{2-3}=4,2$, $p<0,001$; $z_{3-4}=4,5$, $p<0,001$
MON, %	8,0 (6,0–12,0) (4,0–16,0)	10,0 (8,0–15,0) (2,0–23,0)	8,0 (6,0–11,0) (4,0–14,0)	H=9,6, $p<0,001$; $z_{3-4}=2,8$, $p=0,016$

Таблица 5 – Показатели общего анализа крови у недоношенных новорожденных с различной массой тела на 5–7 сутки жизни, Me (25%–75%), P (5%–95%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=55	Вторая исследуемая группа, n=113	Группа условно здоровых, n=53	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
RBC, $\times 10^{12}/L$	4,7 (4,2–5,0) (3,2–5,5)	4,1 (3,6–4,4) (2,6–5,2)	5,0 (4,5–5,3) (3,9–5,9)	H=55,7, p<0,001; z ₂₋₃ =4,5, p<0,001; z ₂₋₄ =7,0, p<0,001
HGB, g/L	171,8 (155,3–191,0) (113,0–218,9)	156,0 (134,0–171,9) (97,0–194,0)	179,1 (163,0–196,0) (148,0–212,2)	H=35,9, p<0,001; z ₂₋₃ =3,7, p<0,001; z ₂₋₄ =5,6, p<0,001
HCT, %	49,0 (44,2–52,8) (33,7–61,6)	43,8 (39,1–47,8) (26,4–55,2)	50,0 (45,0–53,8) (41,4–61,6)	H=36,3, p<0,001; z ₂₋₃ =3,9, p<0,001; z ₃₋₄ =5,6, p<0,001
MCV, fl	104,0 (101,0–111,0) (97,5–114,9)	107,6 (101,6–113,4) (94,0–123,3)	102,0 (100,0–104,3) (96,8–108,0)	H=21,2, p<0,001; z ₂₋₄ =2,4, p=0,043; z ₃₋₄ =5,0, p<0,001
MCH, pg	38,5 (37,0–39,4) (33,8–40,8)	38,8 (36,4–40,7) (33,1–43,1)	36,9 (35,8–38,0) (34,0–42,0)	H=9,9, p=0,007; z ₃₋₄ =3,1, p=0,005
PLT, $\times 10^9/L$	227,5 (179,5–280,0) (144,0–332,0)	172,5 (127,5–257,5) (78,0–366,0)	272,5 (231,0–346,0) (152,0–479,0)	H=40,6, p<0,001; z ₂₋₃ =3,0, p=0,01; z ₂₋₄ =2,9, p=0,012; z ₃₋₄ =6,3, p<0,001
RNEU, %	4,0 (2,0–5,0) (1,0–10,0)	7,0 (3,0–10,0) (1,0–16,0)	3,0 (2,0–6,0) (1,0–8,0)	H=22,9, p<0,001; z ₂₋₃ =3,8, p<0,001; z ₃₋₄ =3,9, p<0,001
MON, %	10,0 (7,0–12,0) (4,0–20,0)	12,5 (9,0–15,0) (4,0–22,0)	11,0 (8,0–14,0) (6,0–18,0)	H=6,2, p=0,045; z ₂₋₃ =2,4, p=0,044;

Таблица 6 – Показатели общего анализа крови у недоношенных новорожденных с различной массой тела на 19–21 сутки жизни, Me (25%–75%), P (5%–95%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=55	Вторая исследуемая группа, n=113	Группа условно здоровых, n=53	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
RBC, $\times 10^{12}/L$	4,0 (3,7–4,3) (3,1–4,7)	3,5 (3,1–3,9) (2,4–5,0)	4,2 (3,9–4,6) (3,4–5,1)	H=44,7, p<0,001; z ₂₋₃ =4,1, p<0,001; z ₃₋₄ =6,3, p<0,001
HGB, g/L	131,0 (121,0–146,0) (113,0–152,0)	119,5 (107,5–138,5) (87,0–167,0)	145,5 (135,0–156,0) (123,0–171,0)	H=41,1, p<0,001; z ₂₋₃ =2,4, p=0,044; z ₂₋₄ =3,3, p=0,003; z ₃₋₄ =6,4, p<0,001
HCT, %	41,0 (36,0–44,0) (30,0–51,7)	33,9 (29,2–38,4) (24,9–47,9)	41,0 (37,0–44,2) (31,0–49,0)	H=44,1, p<0,001; z ₂₋₃ =5,3, p<0,001; z ₃₋₄ =5,5, p<0,001

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
MCV, fl	102,4 (97,0–105,0) (92,0–109,0)	98,8 (91,0–103,0) (84,0–111,1)	99,0 (97,0–100,8) (92,0–106,4)	H=8,0, p=0,018; z ₂₋₃ =2,8, p=0,014
RDW,%	15,0 (14,0–16,3) (12,8–18,2)	16,2 (14,9–18,3) (12,7–23,9)	14,0 (13,0–15,1) (12,0–16,4)	H=43,8, p<0,001; z ₂₋₃ =3,2, p=0,004; z ₃₋₄ =6,5, p<0,001
PLT, ×10 ⁹ /L	317,0 (281,0–352,0) (137,0–416,0)	326,0 (234,0–375,0) (90,0–443,0)	360,5 (298,0–403,0) (244,0–445,0)	H=11,5, p=0,003; z ₂₋₄ =3,0, p=0,007; z ₃₋₄ =3,0, p=0,008
WBC, ×10 ⁹ /L	11,7 (10,8–14,0) (8,1–19,2)	19,4 (14,1–24,7) (8,5–35,6)	11,5 (10,2–13,1) (8,5–15,2)	H=58,0, p<0,001; z ₂₋₃ =5,4, p<0,001; z ₃₋₄ =6,8, p<0,001
RNEU,%	2,0 (2,0–4,0) (1,0–10,0)	6,0 (3,0–11,0) (1,0–18,0)	2,0 (1,0–3,0) (1,0–6,0)	H=55,9, p<0,001; z ₂₋₃ =4,7, p<0,001; z ₃₋₄ =6,9, p<0,001
SNEU,%	26,0 (23,0–34,0) (16,0–42,0)	34,0 (24,0–43,0) (14,0–59,0)	22,0 (19,0–26,0) (14,0–31,0)	H=37,8, p<0,001; z ₂₋₃ =3,3, p=0,003; z ₃₋₄ =6,1, p<0,001
LYM,%	59,0 (51,0–65,0) (42,0–70,0)	37,0 (25,0–47,0) (18,0–64,0)	59,0 (51,0–64,0) (45,0–71,0)	H=86,9, p<0,001; z ₂₋₃ =7,1, p<0,001; z ₃₋₄ =7,9, p<0,001

При анализе критерия Краскела-Уоллиса у недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп по сравнению с группой сравнения на 1–2, 5–7 и 19–21 сутки жизни наблюдались статистически значимо более низкие значения RBC (p<0,001, p<0,001), HGB (p<0,001, p<0,001, p<0,001), HCT (p<0,001, p<0,001, p<0,001), что связано с токсическим воздействием на эритропоэз и повышенным разрушением эритроцитов в результате воздействия экзо- и эндотоксинов у младенцев с врожденной пневмонией.

На наличие воспалительного процесса у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией на протяжении неонатального периода указывали статистически значимо высокие показатели лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов p<0,001 для обоих показателей.

Низкие значения тромбоцитов у младенцев исследуемых групп с первых суток жизни и до конца неонатального периода (p<0,001 p<0,001, p=0,003) свидетельствовали о нарушениях в системе гемостаза с риском развития геморрагического синдрома [3–5].

Для перевода количественных показателей в бинарные переменные были использованы данные условно здоровых недоношенных новорожденных, находящихся в интервале 5%–95% процентильного размаха, и клинические рекомендации по врожденной пневмонии утвержденные Российским обществом неонатологов в 2017 году [6]. Выбраны следующие значения, выходящие за границы процентильного размаха у младенцев группы сравнения: лейкопения (<5×10⁹/л) или лейкоцитоз (на 1–2 сутки жизни >30×10⁹/л, на 5–7 сутки жизни >20×10⁹/л, после 7 суток жизни >17×10⁹/л), нейтрофильный индекс (>0,2) и тромбоцитопения (<150×10⁹/л), что показано в таблице 7.

Таблица 7 – Статистическая значимость показателей общего анализа крови у недоношенных новорожденных с различной массой тела в неонатальном периоде, абс. (%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=55	Вторая исследуемая группа, n=113	Группа условно здоровых, n=53	Статистическая значимость различий	OR (±95 CI)
1	2	3	4	5	6
Лейкопения $<5 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз на 1–2 сутки жизни $>30 \times 10^9/\text{л}$, на 5–7 сутки жизни $>20 \times 10^9/\text{л}$, более 7 суток жизни $>17 \times 10^9/\text{л}$	18 (32,7)	83 (73,5)	5 (9,4)	$\chi^2_{\text{Й2-4}}=7,40$ $p=0,007$; $\chi^2_{\text{Й3-4}}=56,82$ $p<0,001$	OR ₂₋₄ =4,67 (3,38–6,46) OR ₃₋₄ =26,56 (19,96–35,32)
Нейтрофильный индекс ($>0,2$)	9 (16,4)	73 (64,6)	3 (5,6)	$\chi^2_{\text{Й3-4}}=48,15$ $p<0,001$	OR ₃₋₄ =30,42 (24,03–38,48)
Тромбоциты ($<150 \times 10^9/\text{л}$)	10 (18,2)	59 (52,2)	2 (3,8)	$\chi^2_{\text{Й2-4}}=4,31$ $p=0,038$; $\chi^2_{\text{Й3-4}}=34,37$ $p<0,001$	OR ₂₋₄ =5,67 (4,07–7,89) OR ₃₋₄ =27,86 (23,00–33,73)

При проведении сравнительного анализа гематологических показателей у недоношенных младенцев первой и второй исследуемых групп по сравнению с условно здоровыми новорожденными статистически значимо чаще наблюдались изменения количества лейкоцитов (лейкопения или лейкоцитоз) (OR=4,67 (3,38–6,46); OR=26,56 (19,96–35,32)), высокий нейтрофильный индекс (OR=30,42 (24,03–38,48)) и тромбоцитопения (OR=5,67 (4,07–7,89); OR=25,96 (21,52–31,28)). Данные параметры переведены в бинарные значения.

В результате обработки бинарных показателей с помощью логистической регрессии и ROC-анализа получена математическая формула, которая представлена на рисунке 1, с универсальным коэффициентом $\chi^2=16,46$, $p<0,001$, что свидетельствует о высокой статистической значимости вышеуказанных параметров крови.

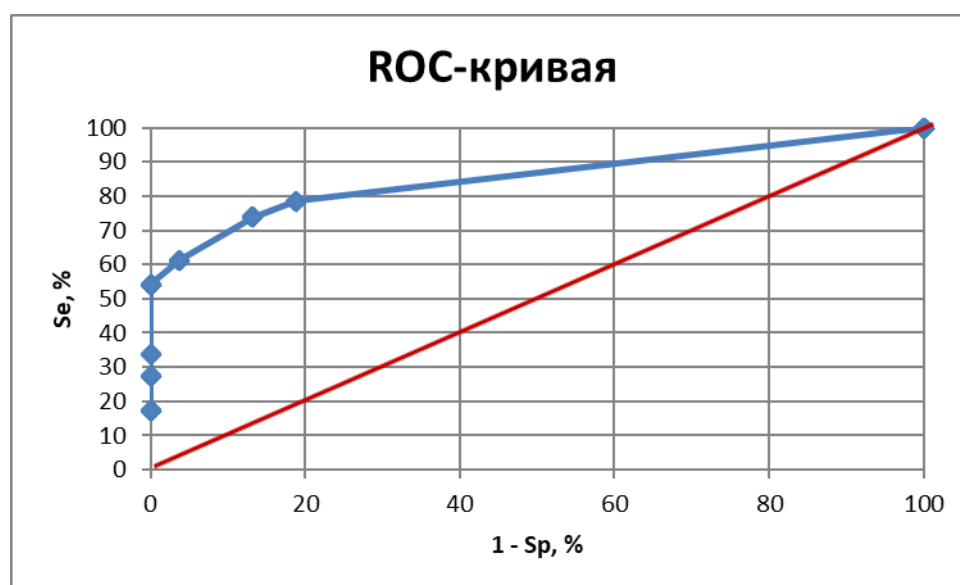


Рисунок 1 – Значимость показателей общего анализа крови у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в неонатальном периоде

По результатам ROC-анализа определена чувствительность и специфичность. Чувствительность, отражающая долю положительных результатов, была равна 73,8%, специфичность, отражающая долю отрицательных результатов, – 86,8%, с площадью под ROC-кривой $AUC=0,85\pm 0,046$ (0,80–0,90), $p<0,001$, что свидетельствует о высокой прогностической значимости показателей лейкоцитов, высокого нейтрофильного индекса и тромбоцитопении в крови недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

Выводы

1. Наиболее значимыми среди показателей общего анализа крови, ассоциированных с врожденной пневмонией у недоношенных новорожденных, оказались изменения содержания лейкоцитов (лейкопения $<5\times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз на 1–2 сутки жизни $>30\times 10^9/\text{л}$, на 5–7 сутки жизни $>20\times 10^9/\text{л}$, после 7 суток жизни $>17\times 10^9/\text{л}$), высокий нейтрофильный индекс ($>0,2$) и тромбоцитопения ($<150\times 10^9/\text{л}$).

2. Статистически низкие значения тромбоцитов на фоне высокой частоты развития геморрагического синдрома указывает на необходимость профилактической антигеморрагической терапии у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией на первом месяце жизни.

Литература

1. Повышение показателей выживаемости и благополучного развития новорожденных [Электронный ресурс] / Информационный бюллетень ВОЗ – 19 сентября 2020 г. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>. Дата доступа: 29.08.2021.

2. Петри, А. Наглядная медицинская статистика // А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.

3. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учеб. пособие : В 2 т. / Н. П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД пресс-информ, 2004. – 608 с.

4. Сукало, А. В. Справочник по поликлинической педиатрии / А. В. Сукало, И. Э. Бовбель ; Национальная академия наук Беларуси. – Минск : Бел. навука, 2015. – 313 с.

5. Зубовская Е. Т. Клинико-лабораторные показатели (референтные интервалы): пособие для врачей. Минск: БГУФК, 2019. 125 с.

6. Антонов, А. Г. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) / А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина, Е. Н. Балашов, В. В. Зубков, Д. О. Иванов, О. В. Ионов [и др.] [под ред. Д. Д. Дегтярева] // Неонатология. Новости, мнения, обучение. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». – 2017. – № 4 (18). – С. 133–148.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE INDICATORS OF THE GENERAL BLOOD TEST IN PREMATURE NEWBORNS WITH DIFFERENT BODY WEIGHT AND CONGENITAL PNEUMONIA IN THE NEONATAL PERIOD

Harachka A.N., Sukalo A.V., Gocht A.A.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

Blood parameters were analyzed in 221 premature newborns. The most significant among the indicators of the general blood test associated with congenital pneumonia were changes in the content of leukocytes (leukopenia $<5\times 10^9/\text{l}$ or leukocytosis on 1–2 days of life $>30\times 10^9/\text{l}$, on 5–7 days of life $>20\times 10^9/\text{l}$, more than 7 days of life $>17\times 10^9/\text{l}$), high neutrophil index (>0.2) and thrombocytopenia ($<150\times 10^9/\text{l}$). The results of the study are confirmed by the data of the ROC analysis: a universal coefficient equal to $\chi^2=16.46$, $p<0.001$, sensitivity – 73.8%, specificity – 86.8% and the area under the ROC curve $AUC=0.85\pm 0.046$ (0.80–0.90), $p<0.001$.

Keywords: premature newborns, congenital pneumonia, hematological indicators, blood test.

Поступила 02.09.2021

РАННЯЯ ДЕТСКАЯ НЕРВНОСТЬ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ЛЕТ ЖИЗНИ С ЗАДЕРЖКОЙ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ

Жевнеронок И.В.^{1,2}, Шалькевич Л.В.¹, Лемеш О.Ю.¹, Козыревич М.А.³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,

² ГУ республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

³ Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

Резюме. Формирование речевой функции в первые годы жизни ребенка является важным этапом, определяющим его последующее развитие. Ранний детский возраст является наиболее функционально активным периодом для развития речи, поскольку в этот период продолжается интенсивное развитие мозга, процессы миелинизации, активно происходит формирование синаптических контактов. Недостаточность речевого общения отрицательно влияет на становление психологического и психического развития, и может быть тесно связана с избыточной возбудимостью нервной системы детей в раннем возрасте. Раннюю детскую нервность следует рассматривать с позиций коморбидной патологии и учитывать при лечении.

Ключевые слова: дети, задержка речевого развития, ранняя детская нервность.

Введение. Специалисты разных областей медицины с каждым годом проявляют все большую заинтересованность к темпам развития речи у детей и поиску факторов, оказывающих негативное влияние на формирование речевой функции. Результаты исследований последних лет демонстрируют значительный рост речевых нарушений среди детей младшего возраста. Так, до 10% обращений к неврологу поликлиники связаны с нарушениями речевого развития, при этом на нарушения речи у детей дошкольного возраста предъявляют жалобы 40–50% родителей. Ранний детский возраст относится к критическим этапам онтогенеза с очень интенсивным развитием мозга, и в этот период происходит наиболее активное формирования речи. Мозг взрослого человека содержит порядка 85 миллиардов глиальных клеток и примерно такое же количество нейронов. Кроме того, на сегодняшний день известно, что глиальные клетки активно формируются во второй половине беременности, при этом особое значение имеют олигодендроциты, отвечающие за миелинизацию, их активное развитие происходит, в основном, между 28 и 40 неделями внутриутробного периода доношенного ребенка [1]. Исследования показывают, что интенсивная миелинизация происходит в течение первых 6 месяцев после родов, после чего скорость ее формирования значительно снижается. В отделах нервной системы процесс миелинизации завершается в разные сроки, например, миелинизация коры головного мозга заканчивается в возрасте около 40 лет [1]. Большое значение в функционировании нервной системы имеют нейромедиаторы и концентрация рецепторов к ним. Уже начиная с 8–10 недель внутриутробного развития в коре головного мозга плода обнаруживаются катехоламины, серотонин, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и возбуждающие кислоты, включая глутамат. Важно отметить, что первые два триместра беременности и антенатального развития плода ГАМК в нервной системе выполняет возбуждающие функции, а в третьем триместре функциональная активность ГАМК меняется диаметрально с возбуждающего влияния на торможение, которое сохраняется на протяжении всей последующей жизни. Исследования показали, что у доношенного ребенка серотонинергическая иннервация коры носит не постоянный, а динамический характер: так, серотонинергические волокна во внутриутробном периоде проникают во все корковые слои, а постнатально,

за несколько недель, быстро уменьшаются по плотности распространения. Было высказано предположение, что эти процессы вызывают физиологическую повышенную возбудимость, которая помогает постнатальному выживанию и способствует замене эпизодического паттерна дыхания непрерывным дыханием после рождения [1]. Учитывая данные особенности, можно ожидать, что у недоношенного ребенка из-за анатомической и функциональной незрелости нервной системы клинически будут выявляться признаки повышенной возбудимости, но на практике неврологи часто диагностируют угнетение центральной нервной системы, что может быть обусловлено, среди прочего, повреждающими факторами, которые и привели к преждевременному рождению. Наблюдая за развитием детей с момента рождения до раннего возраста, мы достаточно часто отмечаем у них высокую возбудимость нервной системы, что проявлялось различными симптомами – от нарушения сна и общего беспокойства ребенка, до развития пароксизмальных неэпилептических событий, включая респираторно-аффективные приступы. Значительно чаще эти состояния мы это отмечаем у детей с задержкой речевого развития, что послужило основанием продолжить исследования в данном направлении.

Формирование речевой функции является важным этапом развития ребенка, начинается оно с первого года жизни, в связи с чем этот период выделяют отдельно, и называют «доречевой период». В настоящее время существует большое количество работ, посвященных становлению речевой функции и поиску факторов, оказывающих негативное влияние на развитие речи. Однако рост показателей по случаям задержки речевого развития у детей раннего возраста диктует необходимость продолжить поиск причин данной патологии и ее коморбидных состояний, поскольку может дать возможность разработки новых методов лечения и медицинской реабилитации, а соответственно снизить частоту или степень выраженности указанных расстройств, выполнить профилактику или своевременную коррекцию.

Исследования последних лет подтверждают, что задержка формирования речи, нарушения речи являются актуальной проблемой среди детей раннего возраста [2,3]. Речь представляет собой не только моторный акт артикулярной реализации вербальных реакций, а является специфической психической функцией человека, которую можно определить, как процесс общения посредством языка. Для детей это важнейший показатель нервно-психического развития. Коммуникативная функция речи является ключевой для развития навыков общения, способствует формированию адекватного поведения, становлению эмоционально-волевой сферы и личности ребенка. Примерно около 16% детей имеют задержку формирования речи на начальных этапах изучения языка, а у половины из них речевые нарушения носят стойкий характер в последующем [4]. В практическом понимании термин «задержка развития» представляет собой синдромы отставания развития психики в целом или отдельных ее функций (моторных, сенсорных, речевых, эмоционально-волевых), замедленного темпа реализации свойств организма [5]. С этих позиций «задержка» подразумевает, что развитие языковых или речевых навыков происходит медленнее, чем ожидается для этого периода. По данным публикаций, распространенность задержки речевого развития в дошкольном возрасте колеблется в диапазоне от 5% до 12%, при этом задержка экспрессивного компонента у детей в возрасте 18–36 месяцев отмечается в 13,5–17,5% [6]. Связь неврологических и речевых нарушений была отмечена и в других исследованиях, например, имеются данные, что у 95,5% детей дошкольного возраста с нарушениями речи имеет место патология нервной системы и только 4,5% детей не имеют неврологической симптоматики [7]. При обследовании детей с речевыми нарушениями у 14% были зарегистрированы пароксизмальные и судорожные состояния, у 18,7% выявлена мышечная гипотония, у 20,4% – невротические расстройства, у 22% – синдром гиперактивности с дефицитом внимания, у 7% – астенические и астеноневротические проявления [2].

Особого внимания и пристального динамического наблюдения заслуживают недоношенные новорожденные, у которых имеются разные анатомо-физиологические особенности к моменту рождения в зависимости от срока гестации. В первые годы жизни у недоношенных детей из-за особенностей созревания двигательных и психоречевых функций, незрелости нервной системы, возможны нарушения в развитии, которые клинически могут проявляться значительно позднее, чем у доношенных. Известно, что речь является необходимым инструментом коммуникации, отсутствие которого побуждает ребенка использовать другие механизмы для выражения своих мыслей, потребностей или выражения эмоций. Для обмена информацией младенец вначале использует невербальные знаки (жесты, мимика), а затем основное значение приобретает речь и вербальная коммуникация. Изменение скорости формирования речевой функции редко встречается как изолированный синдром. Недостаточность речевого общения влияет и на другие сферы психологического и психического развития.

Одним из наиболее частых поводов обращения к врачу родителей с детьми дошкольного возраста является повышенная эмоциональная лабильность или синдром повышенной возбудимости нервной системы. Клиническая картина при этом характеризуется полиморфностью проявлений, частыми из которых являются: капризность, плаксивость, быстрая истощаемость внимания, нарушения сна и другие. В разное время для определения таких состояний использовались термины «ранняя детская нервность» (РДН), «невропатия», «невропатическая конституция», «синдром вегетативно-висцеральных нарушений», «повышенная нервно-рефлекторная возбудимость» и др. В детской неврологической практике обычно звучит термин «синдром ранней детской нервности» (или просто «ранняя детская нервность») [8].

«Синдром ранней детской нервности» (невропатии) включает врожденные или приобретенные в постнатальном онтогенезе патологические состояния, которые наиболее полно выражены именно в раннем детском возрасте, проявляются вегетативной дисфункцией, нарушениями сна, эмоциональными, поведенческими и другими расстройствами. Подобные патологические состояния в Международной классификации болезней 10 пересмотра можно классифицировать под несколькими рубриками. В детской неврологии наиболее распространенными шифрами являются R45.0 «Нервозность, нервное напряжение» и R45.1 «Беспокойство и возбуждение». В психиатрической практике у детей более старшего возраста в зависимости от ведущих симптомов используются коды F91 «Расстройства поведения» или F93 «Эмоциональные расстройства, начало которых специфично для детского возраста».

Клиника синдрома ранней детской нервности разнообразна и непостоянна: одни симптомы сменяют другие с течением времени или дополняют друг друга. У детей с синдромом РДН с младенчества обнаруживаются проблемы со сном (трудности засыпания, беспокойный сон, капризность и плохое самочувствие после пробуждения, ранний отказ от дневного сна), проблемы с питанием (плохой аппетит, избирательность в еде, повышенный рвотный рефлекс), лабильность эмоциональной сферы (легко возникают бурные эмоции, плач, беспокойство), утомляемость при шуме и психическом напряжении (в ситуации оживленной игры, пребывания в многолюдной обстановке, обилия впечатлений), особенности телесного реагирования с негативной реакцией на тактильные воздействия. Проведенные исследования обосновывают предположения о том, что ранняя детская нервность не является самостоятельной клинико-нозологической формой в истинном понимании, а представляет собой фон, предрасполагающий к возникновению в последующем неврозов и неврозоподобных состояний. В данном случае, более правомочно говорить о группе синдромов разного происхождения, которой наряду с общими признаками свойственны и определенные различия, обусловленные особенностями их этиологии и патогенеза. При этом группа

расстройств диагностируется преимущественно в детской практике, поскольку их проявления тесно связаны с перинатальной патологией. Сведения, полученные большинством исследователей позволяют предположить, что в основе синдрома ранней детской нервности лежит врожденное либо рано приобретенное (до 2–3 лет) состояние незрелости вегетативной регуляции с повышенной возбудимостью и повышенной истощаемостью с симптомами утраты психического равновесия и астенизации [9]. В одном из наших проспективных исследований недоношенных новорожденных со сроком гестации 33–36 недель с ВЖК 1-й и 2-й степени на 3-й и 4-й неделе постнатальной жизни и оценкой их неврологического и речевого статуса в возрасте 1 год 6 месяцев было установлено, что по результатам комплексной оценки речевой функции (при участии специалиста-логопеда) задержка речевого развития в общей когорте отмечалась почти у каждого второго ребенка – 46,9% (23/49), причем чаще задержка речевого развития встречалась при ВЖК 1-й степени – в 78,9% (15/19), по сравнению с ВЖК 2-й степени – в 43,3% (16/30), рКохрейна – Мантель – Ханцеля = 0,033, при которой больше выявлялись нарушения в моторном развитии [10].

Цель исследования. Оценить частоту встречаемости ранней детской нервности у доношенных и недоношенных детей с задержкой речевого развития.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективно-проспективное сравнительное исследование. В исследование включены 89 детей в возрасте 1 года. Критерии включения: задержка доречевого / речевого развития (ЗРР), наличие заключения логопеда. Критерии исключения: изменения по результатам аудиологического исследования (нарушения слуха), изменения на электроэнцефалограмме с признаками пароксизмальной работы головного мозга, врожденные пороки развития и аномалии, в том числе препятствующие правильному формированию речевой функции. В работе использовались клиничко-анамнестический метод и метод анкетирования родителей. В ходе исследования сформированы две группы: в первую группу включены недоношенные дети (n=49) со сроком гестации 34 – 36 недель, во вторую – доношенные, со сроком гестации 37 и более недель (n=40). В раннем возрасте детям проводилась комплексная медицинская реабилитация, в том числе включающая физиотерапевтические мероприятия и специализированные аппаратные методики (транскраниальная и трансвертебральная микрополяризация), занятия по развитию речи, моторики (включая координацию и праксис).

Результаты. Сравнительный анализ показал, что в возрасте 1 года в анамнезе у детей I группы (n=49) симптомы ранней детской нервности значительно преобладали и встречались в 61,2% (30/49) случаях, что почти в 3 раза чаще по сравнению с аналогичным показателем II-ой группы – 22,5% (9/40), рФишера=0,0006. Проспективное наблюдение с повторной оценкой в возрасте 2-х лет показало, что в I группе из 49 детей, включенных на начальном этапе исследования, у 13 (26,5%) отмечена положительная динамика с восстановлением речи до возрастной нормы, при этом ни у одного из них симптомов ранней детской нервности не выявлено, а у 36 (73,5%) недоношенных детей ЗРР носила стойкий характер, при этом у 29 из них (29/36; 80,5%) ЗРР сопровождалась устойчивыми симптомами РДН. Аналогичный анализ в группе доношенных детей (II группа, n=40) выявил, что в возрасте 2-х лет положительная динамика и соответствие речевой нормы достигнуто у 17 (42,5%) детей, при этом, как и в первой группе ни у одного из них не отмечено симптомов ранней детской нервности. У 23 детей II группы (23/40; 57,5%) отмечена ЗРР, при этом симптомы РДН встречались у 8 из них (8/23; 34,8%).

Таким образом, среди всех детей, включенных в исследование в возрасте 1 года, к 2-м годам задержка речевого развития сохранялась у 59 (59/89; 66,3%), из них в 37 случаях (37/59; 62,7%) сопровождалась коморбидными нарушениями в виде ранней детской нервности, в том числе нарушениями сна. Высокая частота указанных расстройств и их сочетания (ЗРР и РДН), с достоверным преобладанием

у недоношенных детей дает основание учитывать данный факт при тактике выбора фармакологического лечения и подборе лекарственных средств, в том числе подхода назначения стимулирующих нервную систему лекарственных препаратов.

Заключение

1. Восстановление речевой функции на этапе второго года жизни у доношенных и недоношенных детей со сроком гестации 35–36 недель происходит примерно с одинаковой частотой (13/49; 26,5% и 15/40; 42,5%; $p > 0,05$) на фоне реабилитации и занятий по развитию речи, моторики (включая координацию и праксис).

2. Ранняя детская нервность является коморбидным расстройством при ЗРР, особенно у недоношенных детей (61,2% у детей с ЗРР в 1 год; 80,5% при ЗРР в возрасте 2-х лет) и должна рассматриваться как предиктор более стойких речевых нарушений, с необходимостью комплексных профилактических, медицинских и реабилитационных мероприятий на этапе первого года жизни.

3. При появлении нарушений в речевом развитии у детей в возрасте 1–3 года, необходимо проводить работу по коррекции эмоционального взаимодействия между ребенком и матерью с обязательным привлечением психологов, занятия с логопедом, использованием физиотерапевтических и специализированных аппаратных методик (транскраниальная и трансвертебральная микрополяризация).

4. Учитывая значительную распространенность ранней детской нервности среди детей с задержкой речевого развития, при решении использовать лекарственную терапию целесообразнее выбирать лекарственные средства с меньшей вероятностью индукции возбуждения ЦНС.

Литература

1. Hadders-Algra, M. Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities / M. Hadders-Algra // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, №4. – 861 P.
2. Skoromec, A., Semicheva, I., Fomina, T. Neurological support and medication correction in children with speech disorders / A. Skoromec, I. Semicheva, T. Fomina // *Vrach.* – 2011. – Vol. 1. – P. 40–44.
3. Wiefferink, K., Van Beugen, C., Wegener Sleeswijk B., Gerrits, E. Children with language delay referred to Dutch speech and hearing centres: caseload characteristics / K. Wiefferink, C. Van Beugen, B. Wegener Sleeswijk, E. Gerrits // *Int J Lang Commun Disord.* – 2020. – May 27. – Vol. 55, № 4. – P.573–82.
4. Feldman, H. M. How Young Children Learn Language and Speech / H. M. Feldman // *Pediatr Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 8. – P. 398–411.
5. Skvortsov, I., Ermolenko, N. Razvitie nervnoi sistemi u detei v norme i patologii [Normal and pathological development of the nervous system in children] / I. Skvortsov, N. Ermolenko // *MEDpress-inform.* – 2003. – 368 p.
6. McLaughlin, M. R. Speech and language delay in children. / M. R. McLaughlin // *Am Fam Physician.* – 2011. – Vol. 83. – P. 1183–1188.
7. Zavadenko, N. N., Suvorinova, N. Yu. Delays in speech development in children: causes, diagnostics and treatment / N. N. Zavadenko, N. Yu. Suvorinova // *Russkij medicinskij zhurnal.* – 2016. – Vol. 6. – P. 362–366.
8. Shal'kevich, L., Bondarovich, A. Sindrom rannei detskoj nervnosti v praktike detskogo nevrologa [Syndrome of early childhood nervousness in the practice of a pediatric neurologist] / L. Shal'kevich, A. Bondarovich // *Pediatrica.* – Vostochnaya Evropa. – 2017. – №3, – P. 360–368.
9. Butorin, G.G., Butorina, N.E. (2015) Klinicheskie i kliniko-dinamicheskie problemi detskoj i podrostkovoj nevropatii [Clinical and clinical-dynamic problems of child and adolescent neuropathy]. / G.G. Butorin, N.E. Butorina // *CHelyabinsk.* – Siti-Print. – 2015. – P. 7–58.
10. Жевнеронок, И.В., Шалькевич, Л.В., Лунь, А.В. Внутривентрикулярные кровоизлияния у недоношенных новорожденных / И.В. Жевнеронок, Л.В. Шалькевич, А.В. Лунь // *Репродуктивное здоровье.* – Восточная Европа. – 2019. – Т. 9. – № 6. – С. 729–737.

EARLY CHILDHOOD NEUROPATHY IN CHILDREN OF THE FIRST YEARS OF LIFE WITH DELAYED SPEECH DEVELOPMENT

Zhauniaronak I.^{1,2}, Shalkevich L.¹, Lemesh O.¹,
Kazyrevich M.³

¹ *Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,*

² *Republican Scientific Practical Center «Mother and child»,*

³ *Belarusian State Medical University,*

Minsk, Belarus

Speech is formed in the first years of a child's life and this stage is important as it determines development in the further life. The intensive development of the brain, the processes of myelination and the formation of synaptic contacts occur very actively at an early stage of life. Lack of verbal communication significantly damage the formation of psychological and mental development. In addition, speech disorders can affect the excitability of the nervous system of children at an early age.

Keywords: children, speech development delay, early childhood neuropathy.

Поступила 15.10.2021

УДК 616-002-053.2:616.6-07

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСТВОРИМОЙ МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ sICAM-1 У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Журавлева Л.Н., Новикова В.И.

*Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»,
г. Витебск, Беларусь*

Резюме. Инфекционные заболевания, в том числе врожденная пневмония и внутриутробные инфекции, являются основными причинами детской заболеваемости и смертности. Неспецифический характер клинических симптомов, характерных для инфекционной патологии, создает значительные трудности в их дифференциальной диагностике, в особенности у недоношенных детей. Целью работы явилось определение значения уровня sICAM-1 у новорожденных при наличии инфекционно-воспалительного заболевания. Под наблюдением находились 12 новорожденных детей с генерализованной инфекцией специфичной для перинатального периода (ИСПП), 27 новорожденных с врожденной пневмонией, группу сравнения составили 15 новорожденных без инфекционно-воспалительной патологии. Анализ уровня sICAM-1 в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с инфекционной патологией. Была выявлена значительная ($p < 0,05$) положительная корреляция между концентрацией sICAM-1 в сыворотке крови на 1–2-й день и сроком нахождения ребенка на ИВЛ ($R = 0,34$; $p = 0,01$), а также между уровнем sICAM-1 в 1–2-е сутки

жизни и длительностью антибактериальной терапии ($R = 0,35$, $p = 0,002$), отрицательная корреляционная связь со шкалой Апгар ($R = -0,67$, $p = 0,05$ и $R = -0,83$, $p = 0,002$ на 1-й и 5-й мин соответственно). Также было установлено, что уровень sICAM-1 в сыворотке крови на 1–2 сутки жизни более 280 мг/л у недоношенных новорожденных может служить диагностическим критерием генерализованной формы ИСПП.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, sICAM-1, инфекция, недоношенные дети.

Введение. Несмотря на все достижения современной медицины в области выхаживания недоношенных детей, терапии заболеваний и значительному снижению показателя младенческой смертности, респираторные нарушения и инфекционная патология у новорожденных остаются одними из крайне актуальных проблем. Частота поражений респираторного тракта инфекционной природы неуклонно возрастает, пневмонии становятся одной из главных причин развития бронхолегочной дисплазии и отдаленных неврологических последствий [1].

В настоящее время представления о патогенезе пневмоний у новорожденных существенно расширились. Установлено, что наряду с инфекционным агентом, иммунной недостаточностью важную роль играет дисфункция эндотелия [2]. При чрезмерной неконтролируемой активации эндотелия возникают микротромбозы, тканевая и клеточная гипоксия, избыточная сосудистая проницаемость и гиперпродукция свободных радикалов, что способствует прогрессированию воспаления и в итоге приводит к повреждению тканей [3].

Дисфункция эндотелия – ключевое звено в развитии и других болезней: геморрагических лихорадок, ишемической болезни сердца, системных аутоиммунных заболеваний, гемолитико-уремического синдрома. Субклиническая дисфункция является неблагоприятным прогностическим фактором даже при первоначально нетяжелой форме заболевания [4,5].

Одним из биомаркеров активации эндотелия служат молекулы клеточной адгезии. Молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1 – от англ. Intercellular adhesion molecule type 1) участвует в адгезии лейкоцитов к эндотелию и может иметь решающее значение в регулировании активации лейкоцитов при ранней воспалительной реакции.

ICAM-1 (CD54) относится к суперсемейству иммуноглобулинов.

В физиологических условиях эндотелиальные клетки практически не экспрессируют: ICAM-1 плохо выявляется на «покоящемся» эндотелии. Индукторами экспрессии этих молекул служат свободные радикалы, компоненты комплемента, оксид азота, липополисахариды, провоспалительные цитокины (интерлейкины-1, -6 и 8, фактор некроза опухоли α , интерферон γ и др.), лейкотриены, гистамин, тромбин и многие другие медиаторы [6, 7].

Кроме эндотелиальных клеток, ICAM-1 экспрессируют лимфоциты, моноциты, клетки бронхоальвеолярного эпителия. Лигандами для этих молекул на мембранах лейкоцитов служат интегрины: для ICAM-1 – LFA-1 (CD11a/CD18) и MAC-1 (CD11b/CD18).

Оценке содержания ICAM-1 при сепсисе посвящено некоторое количество исследований. Сообщают, что у детей с сепсисом, в том числе новорожденных, уровень sICAM-1 уже с первого дня достоверно выше, чем у здоровых сверстников или детей с острыми воспалительными процессами без сепсиса [8,9]. В то же время сообщают, что, хотя уровень этих биомаркеров у детей первого года жизни с сепсисом выше, чем у здоровых сверстников, он не коррелирует с тяжестью сепсиса. Однако, в литературе можно найти сведения о том, что sICAM-1 у пациентов в критическом состоянии не позволяет провести дифференциальную диагностику между сепсисом и «несепсисом» [10].

Цель работы: Определить пороговое значение уровня sICAM-1 у новорожденных при наличии инфекционно-воспалительного заболевания.

Материалы и методы. Данное исследование выполнялось в 2020 году на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра. В группу детей с инфекционно-воспалительными заболеваниями были включены 15 новорожденных детей с генерализованной инфекцией специфичной для перинатального периода (ИСПП), 27 новорожденных с врожденной пневмонией, группу сравнения составили 15 новорожденных без инфекционно-воспалительной патологии. Все дети, включенные в исследование, были недоношенными (гестационный возраст 28–36 недель).

Критерием включения в группу сравнения недоношенных новорожденных было отсутствие у них заболеваний респираторного тракта и инфекционно-воспалительной патологии. У 15 детей, которые составили контрольную группу, гестационный возраст (ГВ) был 33–36 недель гестации, масса тела при рождении 1920 – 2780 г. Все пациенты данной группы были переведены на второй этап выхаживания в Витебский детский областной клинический центр и имели патологию со стороны нервной системы.

Объектом исследования была сыворотка крови новорожденных детей. Для определения уровня растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) производился забор 1 мл венозной крови на 1–2 сутки и на 9–14 сутки жизни. Исследуемые образцы крови помещались в пробирки с этилендиамин тетраацетатом. Затем данные пробирки с образцами крови центрифугировались (1500–2000 оборотов/мин) в течение 10 мин и производился забор сыворотки (0,5 мл), которую хранили в пробирках без использования консерванта при температуре -20°C

В сыворотке крови определяли уровень растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) методом ИФА при помощи поликлональных антител (реактивы фирмы «Bioassay Technology Laboratory» (Китай)). Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф 300 ТП (ОАО Витязь Беларусь). Результат реакции отображали в мг/л.

У новорожденных мы оценивали факторы риска осложненного течения неонатального периода, производили клиническое наблюдение, лабораторное и инструментальное обследование согласно протоколам МЗ РБ.

Статистические данные были представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В случаях распределения отличного от нормального данные представляли в виде Me ($Pr25 \div Pr75$), где Me – медиана, ($Pr25 \div Pr75$) – верхний и нижний квартили. Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U-критерия Манна-Уитни с применением стандартного пакета «Statistica 6.0». Также мы выполнили ROC – анализ.

Результаты исследования. Традиционные биомаркеры воспалительных реакций, такие как лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и С-реактивный белок (СРБ), оказались не столь точными в четком прогнозировании воспалительных изменений у новорожденных. Следовательно, существует потребность в поиске оптимальных биомаркеров локализованного воспаления у данной группы пациентов [1,4]. В этом контексте новым биомаркером инфекции, воспаления и генерализации инфекционного процесса может служить уровень растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1).

Таблица 1 – Сравнение уровня растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) (мг/л) в сыворотке крови у новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями и группы сравнения в возрасте 1–2 и 9–14 дней жизни

	Дети с генерализованной ИСПП (n=12)	Дети с врожденной пневмонией (n=27)	Группа сравнения (n=15)
1–2 сутки	268,7 [175,2 – 568,9]*	168,5 [72,3 – 267,5]***	80,3 [38–146]**
9–14 сутки	367,5 [187,4–783,5]	398,5 [191,2–509,6]***	224,6 [90,1–367,6]**

Примечание: * P 1–2 < 0,05; **P 1–3 < 0,05; ***P 2–3 < 0,01

Анализ уровня растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) (мг/л) в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с инфекционной патологией и генерализованной ИСПП, что представлено в таблице 1. Значительное увеличение sICAM-1 у пациентов всех групп в возрасте 9–14 дней можно объяснить переходом детей из относительно гипоксической внутриматочной среды во внешнюю насыщенную кислородом внематочную среду, а также дети с ИСПП и врожденной пневмонией в большом проценте получали дополнительную дотацию увлажненного кислорода. Более того у новорожденных, есть еще незрелый или недостаточный механизм антиоксидантной защиты, что приводит к относительному усилению перекисного окисления липидов и окислительному стрессу. При внутригрупповом анализе следует отметить тот факт, что дети с летальным исходом ИСПП (2 случая) имели очень высокий уровень sICAM-1 (более 700 мг/л) в сыворотке крови на 1–2 день жизни, чем у выздоровевших детей. Но из-за малого количества летальных исходов, наблюдавшемся в данной выборке пациентов, сделать вывод о корреляционной связи повышения уровня sICAM-1 и летальностью не представляется возможным.

При анализе корреляционной взаимосвязи мы не обнаружили связи между sICAM-1 и гестационным возрастом пациентом, тяжестью течения воспалительного процесса. Значительная ($p < 0,05$) положительная корреляция была выявлена между концентрацией sICAM-1 в сыворотке крови на 1–2-й день и сроком нахождения ребенка на ИВЛ ($R = 0,34$; $p = 0,01$), а также между уровнем sICAM-1 в 1–2-е сутки жизни и длительностью антибактериальной терапии ($R = 0,35$, $p = 0,002$), отрицательная корреляционная связь со шкалой Апгар ($R = -0,67$, $p = 0,05$ и $R = -0,83$, $p = 0,002$ на 1-й и 5-й мин соответственно).

С целью оценки ранней диагностической значимости определения уровня растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) при генерализованной ИСПП у новорожденных детей был проведен ROC-анализ.

При проведении ROC-анализа было установлено, что уровень растворимой формы молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) в сыворотке крови на 1–2 сутки жизни более 280 мг/л у недоношенных новорожденных с ИСПП может служить диагностическим критерием генерализованной формы воспаления (AUC=0,894, 9++5% доверительный интервал 0,692–0,87; $p < 0,01$).

Заключение. Растворимая форма молекулы межклеточной адгезии 1 (sICAM-1) в сыворотке крови у недоношенных новорожденных является чувствительным, точным и быстрым биомаркером и может широко использоваться для диагностики генерализованных форм врожденных инфекционных заболеваний в практике неонатолога.

Литература

1. Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
2. Молчанова, Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии // Л.В. Молчанова // Общ. реаниматол. – 2005. – Vol.1 – №1. – P. 54–59.
3. Касаткина, С.Г. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа / С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова // Российский кардиологический журнал. – 2012. – № 3 (95). – С.47–50.
4. PetruzzIELLO-Pellegrini, T.N. New insights into Shiga toxin-mediated endothelial dysfunction in hemolytic uremic syndrome / T.N. PetruzzIELLO-Pellegrini, M. Moslemi-Naeni, P.A. Marsden // Virulence. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 556–563.
5. Schmidt, E.P. Adhesion molecules: master controllers of the circulatory system / Schmidt E.P., Kuebler W.M., Lee W.L. [et al.] // Compr. Physiol. – 2016. – Vol. 6, № 2. – P. 945–973.
6. Москалец, О.В. Диагностическое и прогностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у пациентов с сепсисом / О.В. Москалец // Казанский мед. Журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 645–650.
7. Kjaergaard, A.G. Soluble adhesion molecules correlate with surface expression in an in vitro model of endothelial activation // A.G. Kjaergaard, A. Dige, J. Krog [et al.] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2013. – Vol. 113, № 4. – P. 273–279.
8. Bavunoglu, I. Oxidative stress parameters and inflammatory and immune mediators as markers of the severity of sepsis / I. Bavunoglu, H. Genc, D. Konukoglu et al. // J. Infect. Dev. Ctries. – 2016. – Vol. 10, № 10. – P. 1045–1052.
9. Xing K. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis – a systematic review. / K. Xing, S. Murthy, W.C. Liles [et al.] // Crit. Care. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. R7.
10. Schueltz, P. Endothelial cell activation in emergency department patients with sepsis-related and non-sepsis-related hypotension / P. Schueltz, A.E. Jones, W. Aird [et al.] // Shock. – 2011 – Vol. 36, № 2. – P. 104–108.

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUES OF sICAM-1 IN PREMATURE NEWBORNS IN INFLAMMATORY DISEASES

Zhuravleva L.N., Novikova V.I.

*EI «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»,
Vitebsk, Belarus*

Infectious diseases, including congenital pneumonia and intrauterine infections, are the main causes of childhood morbidity and mortality. The nonspecific nature of the clinical symptoms characteristic of infectious pathology creates significant difficulties in differential diagnosis, especially in premature infants. The aim of this research work was to determine the value of the sICAM-1 level in newborns with an infectious-inflammatory disease. We found a significant ($p < 0.05$) positive correlation between the concentration of sICAM-1 in the blood serum on the 1–2nd day and the time the child spent on mechanical ventilation ($R = 0.34$; $p = 0.01$), as well as between sICAM-1 level on days 1–2 of life and the duration of antibiotic therapy ($R = 0.35$, $p = 0.002$), a negative correlation with the Apgar score ($R = -0.67$, $p = 0.05$ and $R = -0.83$, $p = 0.002$ at the 1st and 5th minutes, respectively). We have established that the level of sICAM-1 in the blood serum on the 1–2 day of life more than 280 mg / L in premature infants can be used as a diagnostic criteria for the generalized form of infection.

Keywords: newborns, pneumonia, sICAM-1, infection, premature babies.

Поступила 15.09.2021

ОЦЕНКА ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Козарезова А.М.^{1,2}, Климкович Н.Н.¹, Валентюкевич И.С.²

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

² УЗ «Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. В трех группах недоношенных детей, сформированных в соответствии с массой тела при рождении, уровни общего белка, альбумина и мочевины в биохимическом анализе крови на момент установления диагноза анемии не выходили за пределы рекомендуемой нормы, что косвенно свидетельствует об отсутствии дефицита белкового обеспечения. Сроки возникновения анемии недоношенных в группе детей с массой тела при рождении от 1500 г и более имели статистически значимо более низкие значения (25 (± 6) суток) по сравнению с группами недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении (37 (± 6) суток) и массой тела при рождении 1000 – 1499 г (36 (± 11) суток). Также именно в этой группе количество белка (в граммах) на килограмм веса и белково-энергетическое соотношение на момент оптимизации энтерального питания оказались значительно ниже рекомендованных значений, а белково-энергетическое соотношение на момент выявления анемии находилось на нижней границе рекомендованных значений (2,6 ($\pm 0,4$) г/100 ккал при требуемых 2,6–2,8 г/100 ккал).

Ключевые слова: недоношенные дети, анемия недоношенных, энтеральное питание.

Введение. Во всем мире недоношенность является ведущей причиной смертности детей в возрасте до 5 лет [1]. В Европе относительный показатель рождения недоношенных детей колеблется от 5,2 до 10,4% [2]. В Республике Беларусь на 2020 г. он составляет 4,0% [3]. Хотя частота преждевременных родов увеличивается, выживаемость недоношенных детей, особенно в развитых странах, в последние годы имеет тенденцию к росту благодаря достижениям в области медицины, в том числе использованию нутритивной поддержки [4].

Одной из важнейших задач при выхаживании недоношенных детей является необходимость обеспечения адекватного питания для удовлетворения потребностей роста ребенка, соответствующим скорости роста плода. Именно поэтому недоношенные дети имеют высокий риск послеродового нутритивного дефицита, и этот риск выше у младенцев с малым гестационным возрастом, поскольку они имеют более низкие внутриутробные запасы питательных веществ в организме [4]. С целью снижения этого риска адекватный расчет и дотации основных нутриентов необходимо начинать сразу после рождения [4, 5]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что раннее начало адекватного пищевого режима связано со снижением постнатальной задержки роста, а адекватные дотации и расчет калоража, превышающих базовые потребности, могут даже улучшить скорость роста ребенка [5].

Недоношенные дети составляют группу высокого риска по заболеваемости и смертности. Наряду со снижением смертности отмечается повышение рисков таких инвалидизирующих заболеваний, как внутрижелудочковые кровоизлияния, некротизирующий энтероколит, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия и анемия [6]. Одним из звеньев патогенеза анемии недоношенных (АН) является дефицит гемопоэтических факторов, таких как железо, фолиевая кислота, эссенциальные микроэлементы и белок. Именно уровень последнего показателя, а также

биохимические показатели дальнейшего метаболизма белка могут служить критерием адекватной нутритивной поддержки для недоношенного ребенка [7].

Вышеизложенное показывает важность оценки адекватности расчетов питания у недоношенных пациентов. Имеющиеся в настоящее время опубликованные исследования, оценивающие такие параметры, весьма немногочисленны. Также существует большая разница в подходах к расчету количества и темпов наращивания объемов нутритивной поддержки в отделениях выхаживания недоношенных различных учреждений.

Цель работы: провести анализ параметров энтерального обеспечения детей с анемией недоношенных.

Материалы и методы. Проведен ретро- и проспективный анализ данных недоношенных детей с анемией ($n = 45$), рожденных в УЗ «Клинический родильный дом Минской области» с января 2019 г. по декабрь 2020 г. Все дети находились на стационарном лечении в отделении второго этапа выхаживания недоношенных. Недоношенность была установлена в соответствии с гестационным возрастом, а дети были распределены на группы в зависимости от массы тела при рождении (экстремально низкая масса тела при рождении – вес до 999 г, очень низкая масса тела при рождении – вес от 1000 г до 1499 г, другая низкая масса тела при рождении – вес от 1500 г до 2499 г). Критериями ранней анемии недоношенных служили: снижение гемоглобина менее 110 г/л, количество ретикулоцитов менее 20%, возникновение анемии в первые 8 недель после рождения. Критериями поздней анемии недоношенных являлись снижение гемоглобина менее 110 г/л, количество ретикулоцитов менее 20%, возникновение анемии после 8 недель после рождения.

Были проанализированы переменные: средняя прибавка массы тела при нахождении в отделении выхаживания недоношенных, количество белка и калорий, белково-энергетическое соотношение при расчете питания на момент его оптимизации, а затем во время выявления анемии, показатели биохимического анализа крови, которые характеризуют белковый обмен, скорость роста окружности головы во время пребывания в стационаре. Настоящее исследование одобрено Этическим комитетом ГУО «БелМАПО». Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ STATISTICA 10.0.228.8 (StatSoft, Inc., США) для Windows. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее значение (\pm среднеквадратичное отклонение) – $M (\pm SD)$ или медиана (интерквартильный размах) – $Me (LQ; UQ)$ в зависимости от вида распределения. Проверка гипотез о виде распределения количественных признаков осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Был проведен корреляционный анализ следующих пар признаков: показатель белково-энергетического соотношения на момент развития анемии и значение гемоглобина, количество белка на килограмм веса на момент развития анемии и значение гемоглобина, показатель белково-энергетического соотношения при оптимизации питания и срок возникновения анемии, количество белка на килограмм веса при оптимизации питания и срок возникновения анемии. При корреляционном анализе использовали метод Пирсона (если признак имел распределение, приближенное к нормальному) и метод Спирмена (если хотя бы один из анализируемых признаков имел распределение, отличное от нормального). При оценке статистической значимости использовали порог значений $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В соответствии с целью нами были проанализированы клиничко-лабораторные данные 45 недоношенных новорожденных, которые соответствовали критериям анемии недоношенных. В гендерной структуре установлено преобладание мальчиков – 60% (27/45) над количеством девочек – 40% (18/45). Средний гестационный возраст составил 30 (± 2) недель. С целью оценки

контроля эффективности энтерального питания проведен анализ параметров физического развития и их соответствия внутриутробной скорости роста.

Для проведения исследования дети были распределены на группы в зависимости от массы тела при рождении, что представлено в таблице 1, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра. Первую группу сформировали 10 недоношенных (22,2% от общего числа обследованных) с экстремально низкой массой тела при рождении (до 999 г). Во вторую группу включены 19 детей (42,2% от общего числа обследованных) с очень низкой массой тела при рождении (от 1000 г до 1499 г). Третью группу составили 16 новорожденных (35,6% от общего числа обследованных) с другой низкой массой тела при рождении (от 1500 г до 2499 г).

Таблица 1 – Антропометрическая характеристика недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении [M (\pm SD); Me (LQ; UQ)]

Показатели	Недоношенные дети с массой тела до 999 г 1 группа	Недоношенные дети с массой тела от 1000 до 1499 г 2 группа	Недоношенные дети с массой тела более 1500 г 3 группа
Абс. число детей	10	19	16
% пациентов	22,2	42,2	35,6
Масса тела при рождении, г	906,7 (\pm 65,9)	1262,1 (\pm 87,6)	1779,4 (\pm 161,1)
Гестационный возраст, нед.	29,4 (\pm 1,4)	30,1 (\pm 1,6)	31,4 (\pm 1,3)
Прибавка массы тела в сутки, г	31,5 (\pm 7,3)	29,9 (\pm 5,5)	31,8 (\pm 5,9)
Прирост окружности головы в неделю, см	0,96 (0,92; 1,08)	0,94 (\pm 0,2)	0,9 (\pm 0,2)

Таким образом в первой группе детей средняя масса тела при рождении составила 906,7 (\pm 65,9) г, средний гестационный возраст – 29,4 (\pm 1,4) недели. Прибавка массы тела в сутки в первой группе составила 31,5 (\pm 7,3) г. Прирост окружности головы в неделю был 0,96 (0,92; 1,08) см. Во второй группе, где оценивались недоношенные с массой тела от 1000 г до 1499 г при рождении, масса тела составила 1262,1 (\pm 87,6) г. Средний гестационный возраст – 30,1 (\pm 1,6) недели. Средняя прибавка массы тела в сутки в второй группе имела значение 29,9 (\pm 5,5) г, а прирост окружности головы в неделю – 0,94 (\pm 0,2) см. В третью группу вошли дети, масса тела которых при рождении была более 1500 г, у них средний вес составил 1779,4 (\pm 161,1) г. Средний гестационный возраст в этой группе был 31,4 (\pm 1,3) недель. Средняя прибавка массы тела в сутки – 31,8 (\pm 5,9) г. Прирост окружности за неделю для детей, рожденных более 1500 г, оказался 0,9 (\pm 0,2) см. Динамика прибавки массы тела и прироста окружности головы у всех детей в исследуемых группах входила в диапазон рекомендуемых значений для соответствующего гестационного возраста [8].

Нами проведен расчет белково-энергетического соотношения и количества белка на килограмм веса у исследуемых недоношенных детей на момент оптимизации питания, а затем на момент снижения показателей периферической крови, соответствующих анемии. Также проанализированы показатели биохимического анализа крови на момент возникновения АН, которые косвенно могут служить маркерами недостаточной обеспеченности ребенка белком при энтеральном питании.

Таким образом, уровень общего белка в биохимическом анализе крови на момент возникновения АН у детей с массой тела до 999 г составил 47 ($\pm 3,1$) г/л, уровень альбумина – 36,6 ($\pm 1,7$) г/л и уровень мочевины – 3,3 (2,9; 3,8) ммоль/л, показанные в таблице 2, что косвенно свидетельствует об отсутствии дефицита белкового обеспечения на момент развития анемии у данной группы недоношенных детей при сравнении с рекомендуемыми значениями [7].

Таблица 2 – Параметры энтерального обеспечения питания детей с экстремально низкой массой тела при рождении (до 999 г) [M (\pm SD) либо Me (LQ; UQ)]

Параметры	Момент исследования			
	На момент энтеральной оптимизации питания		На момент возникновения анемии недоношенного	
	Полученные данные	Рекомендуемые значения *	Полученные данные	Рекомендуемые значения *
Уровень общего белка в биохимическом анализе крови, г/л	Не исследовался	Не менее 45	47 ($\pm 3,1$)	Не менее 45
Уровень альбумина в биохимическом анализе крови, г/л	Не исследовался	Не менее 25	36,6 ($\pm 1,7$)	Не менее 25
Уровень мочевины в биохимическом анализе крови, ммоль/л	Не исследовался	Не менее 1,5	3,3 (2,9; 3,8)	Не менее 1,5
Количество белка на 1 кг веса в сутки при энтеральной подаче, г/кг	3,9 ($\pm 0,7$)	3,6 – 4,2	3,9 ($\pm 0,9$)	3,4 – 3,9
Белково-энергетическое соотношение, г/100 ккал	3,2 ($\pm 0,4$)	2,8 – 3,4	3,0 ($\pm 0,4$)	2,6 – 3,1
Вес, кг	1,4 ($\pm 0,5$)	-	1,7 ($\pm 0,5$)	-

*Рекомендуемые средние значения по данным Клинических рекомендаций энтерального вскармливания недоношенных детей [7, 9, 10]

Белково-энергетическое соотношение и количество белка (в граммах) на килограмм веса у детей первой группы на момент оптимизации питания составили 3,2 ($\pm 0,4$) г/100 ккал и 3,9 ($\pm 0,7$) г/кг соответственно, при среднем весе 1,4 ($\pm 0,5$) кг. При сравнении полученных данных мы можем увидеть, что нижние значения количества белка находятся ниже рекомендуемой нормы. Но при этом белково-энергетическое соотношение для данной группы детей при оптимизации питания абсолютно соответствует рекомендуемым значениям, таким образом характеризуя гармоничность выбранных расчетов [7, 9, 10]. На момент возникновения АН показатель белково-энергетического соотношения составил 3,0 ($\pm 0,4$) г/100 ккал, а количество граммов белка на килограмм веса 3,9 ($\pm 0,9$) г/кг при достигнутом среднем весе 1,7 ($\pm 0,5$) кг. При сравнении с данными Клинических рекомендаций энтерального вскармливания недоношенных детей отмечается превышение количества белка выше максимальных рекомендуемых значений, однако при этом белково-энергетическое соотношение абсолютно соответствует рекомендуемому диапазону [7]. В данной группе АН дебютировала на 37 сутки (32; 38).

У детей с массой тела при рождении от 1000 г до 1499 г уровень общего белка в биохимическом анализе крови составил 46,9 ($\pm 4,2$) г/л, уровень альбумина – 35,3 ($\pm 3,7$) г/л, а уровень мочевины – 3,3 ($\pm 1,4$) ммоль/л, что отображено в таблице 3. Таким образом показатели биохимического анализа косвенно свидетельствуют об отсутствии дефицита белкового обеспечения на момент развития анемии у данной группы недоношенных детей [7].

Таблица 3 – Параметры энтерального обеспечения питания детей с очень низкой массой тела при рождении (от 1000 г до 1499 г) [M (\pm SD) либо Me (LQ; UQ)]

Параметры	Момент исследования			
	На момент энтеральной оптимизации питания		На момент возникновения анемии недоношенного	
	Полученные данные	Рекомендуемые значения *	Полученные данные	Рекомендуемые значения *
Уровень общего белка в биохимическом анализе крови, г/л	Не исследовался	Не менее 45	46,9 ($\pm 4,2$)	Не менее 45
Уровень альбумина в биохимическом анализе крови, г/л	Не исследовался	Не менее 25	35,3 ($\pm 3,7$)	Не менее 25
Уровень мочевины в биохимическом анализе крови, ммоль/л	Не исследовался	Не менее 1,5	3,3 ($\pm 1,4$)	Не менее 1,5
Количество белка на 1 кг веса в сутки при энтеральной подаче, г	3,5 (2,9; 4,0)	3,6 – 3,9	3,4 ($\pm 0,7$)	3,4 – 3,5
Белково-энергетическое соотношение, г/100 ккал	2,9 ($\pm 0,4$)	2,8 – 3,1	2,7 ($\pm 0,3$)	2,6 – 2,7
Вес, кг	1,5 ($\pm 0,2$)	-	2,3 ($\pm 0,3$)	-

*Рекомендуемые средние значения по данным Клинических рекомендаций энтерального вскармливания недоношенных детей [7, 9, 10]

Белково-энергетическое соотношение и количество граммов белка на килограмм веса для детей с массой тела при рождении 1000 – 1499 г на момент оптимизации питания установились в пределах 3,5 (2,9; 4,0) г/100 ккал и 2,9 ($\pm 0,4$) г/кг соответственно, при среднем весе в данной группе 1,5 ($\pm 0,2$) кг. При сравнении с показателями Клинических рекомендаций энтерального вскармливания недоношенных детей средние значения соответствуют рекомендуемым. Однако в этой группе значения параметров белково-энергетического соотношения и количества граммов белка на килограмм веса значительно ниже рекомендуемой нормы у 32% и 47% новорожденных соответственно [7, 9, 10]. На момент возникновения АН показатель белково-энергетического соотношения составил 2,7 ($\pm 0,3$) г/100 ккал, а количество грамм белка на килограмм веса – 3,4 ($\pm 0,7$) г/кг, при достигнутом среднем весе 2,3 ($\pm 0,3$) кг [7, 9, 10]. Сроки возникновения анемии в данной группе колебались от 20 до 54 суток, в среднем на 36 (± 11) сутки жизни ребенка.

Анализ данных детей с массой тела при рождении от 1500 г и более показал, что уровень общего белка в биохимическом анализе крови на момент снижения показателей красной крови, соответствующих анемии, составил 47,6 ($\pm 4,7$) г/л, уровень альбумина – 36,6 ($\pm 2,9$) г/л, содержание мочевины в сыворотке крови в этой группе детей равнялось 2,7 (2,1; 4,1) ммоль/л, что описано в таблице 4. Такие значения параметров биохимического анализа крови так же, как и в предыдущей группе, свидетельствуют об отсутствии дефицита белкового обеспечения недоношенных с низкой массой тела при рождении [7].

Таблица 4 – Параметры энтерального обеспечения питания детей с другой низкой массой тела при рождении (от 1500 г) [M (\pm SD) либо Me (LQ; UQ)]

Параметры	Момент исследования			
	На момент энтеральной оптимизации питания		На момент возникновения анемии недоношенного	
	Полученные данные	Рекомендуемые значения *	Полученные данные	Рекомендуемые значения *
Уровень общего белка в биохимическом анализе крови, г/л	Не исследовался	Не менее 45	47,6 ($\pm 4,7$)	Не менее 45
Уровень альбумина в биохимическом анализе крови, г/л	Не исследовался	Не менее 25	36,6 ($\pm 2,9$)	Не менее 25
Уровень мочевины в биохимическом анализе крови, ммоль/л	Не исследовался	Не менее 1,5	2,7 (2,1; 4,1)	Не менее 1,5
Количество белка на 1 кг веса в сутки при энтеральной подаче, г	2,9 ($\pm 0,7$)	3,4 – 3,5	3,2 ($\pm 0,5$)	3,0 – 3,4
Белково-энергетическое соотношение, г/100 ккал	2,4 ($\pm 0,5$)	2,6 – 2,8	2,6 ($\pm 0,4$)	2,6 – 2,8
Вес, кг	1,9 ($\pm 0,1$)	-	2,5 ($\pm 0,2$)	-

*Рекомендуемые средние значения по данным Клинических рекомендаций энтерального вскармливания недоношенных детей [7, 9, 10]

Белково-энергетическое соотношение и количество грамм белка на килограмм веса для новорожденных с массой тела при рождении от 1500 г и более на момент оптимизации питания составили 2,4 ($\pm 0,5$) г/100 ккал и 2,9 ($\pm 0,7$) г/кг соответственно, при среднем весе в данной группе 1,9 ($\pm 0,1$) кг. Таким образом, при сравнении показателей с рекомендуемыми установлено, что средние значения количества белка (в граммах) на килограмм веса и показателя белково-энергетического соотношения значительно ниже желательных значений, что представлено в таблице 4. На момент возникновения АН в группе детей с массой тела при рождении от 1500 г и более показатель белково-энергетического соотношения составил 2,6 ($\pm 0,4$) г/100 ккал, а количество грамм белка на килограмм веса – 3,2 ($\pm 0,5$) г/кг при достигнутом среднем весе 2,5 ($\pm 0,2$) кг, что соответствует рекомендуемым показателям [7, 9, 10]. Такая динамика исследуемых параметров может объясняться сложностью в изначальном

подборе смеси при переводе со смешанного типа питания на только энтеральный тип. Анемия в этой группе детей развивалась в среднем к 25 (± 6) суткам жизни.

Во всех трех группах исследуемых детей показатели общего белка, альбумина и мочевины в биохимическом анализе крови не выходили за пределы рекомендуемой нормы, что свидетельствует об отсутствии дефицита белкового обеспечения [7].

При статистическом анализе исследуемых признаков нами не выявлена корреляционная связь ни в одной из следующих групп переменных: показатель белково-энергетического соотношения на момент развития анемии и концентрация гемоглобина; количество белка на килограмм веса на момент развития анемии и концентрация гемоглобина; показатель белково-энергетического соотношения при оптимизации питания и сроки возникновения анемии; количество белка на килограмм веса при оптимизации питания и сроки возникновения анемии. Тем не менее, сроки возникновения АН в группе детей с массой тела при рождении от 1500 г и более оказались статистически значимо (метод Краскела-Уоллиса, $p < 0,05$) более низкими (25 (± 6) суток) по сравнению с двумя другими группами недоношенных новорожденных (37 (± 6) и 36 (± 11) суток). Также именно в этой группе средние показатели количества белка (в граммах) на килограмм веса и показателя белково-энергетического соотношения на момент оптимизации энтерального питания оказались значительно ниже рекомендованных значений, а параметры белково-энергетического соотношения на момент выявления АН находились в пределах нижней границы рекомендованных значений (2,6 ($\pm 0,4$) г/100 ккал при рекомендованных 2,6–2,8 г/100 ккал).

Заключение. Во всех трех группах исследуемых детей показатели общего белка, альбумина и мочевины в биохимическом анализе крови на момент выставления диагноза анемия не выходили за пределы рекомендуемой нормы, что косвенно свидетельствует об отсутствии дефицита белкового обеспечения. При статистическом анализе исследуемых признаков нами не выявлена корреляционная связь показателей, оценивающих питание, и сроков либо тяжести возникновения анемии. Возможной причиной отсутствия значимых различий в питании у детей с анемией недоношенных от рекомендуемых норм является подбор индивидуального расчета белка, а также подсчет белково-энергетического соотношения для каждого недоношенного ребенка. Сроки возникновения АН в группе детей с массой тела при рождении от 1500 г и более оказались статистически значимо (метод Краскела-Уоллиса, $p < 0,05$) более низкими (25 (± 6) суток) по сравнению с двумя другими группами недоношенных новорожденных (37 (± 6) и 36 (± 11) суток). Также именно в этой группе средние показатели количества белка (в граммах) на килограмм веса и показателя белково-энергетического соотношения на момент оптимизации энтерального питания оказались значительно ниже рекомендованных значений, а параметры белково-энергетического соотношения на момент выявления АН находились в пределах нижней границы рекомендованных значений (2,6 ($\pm 0,4$) г/100 ккал при рекомендованных 2,6–2,8 г/100 ккал). Такие результаты свидетельствуют о необходимости оптимизации подходов к расчету параметров энтерального обеспечения детей с массой тела равной 1500 и более грамм при рождении.

Литература

1. Liu L. Справочная группа ВОЗ по эпидемиологии здоровья детей и ЮНИСЕФ / Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E., Rudan I., Campbell H., Cibulskis R., Li M., Mathers C., Black R.E. // Справочная группа ВОЗ по эпидемиологии здоровья детей и ЮНИСЕФ. Lancet. – 2012. 379 (9832). – P. 2151–61.
2. Euro-Peristat project with SCPE and Eurocat European perinatal health report. [Электронный ресурс] / The health of pregnant women and babies in Europe in 2010. May, 2013. – Режим доступа: www.europeristat.com. – Дата доступа: 08.04.2018.
3. Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам за 2020 г. – 25 С.
4. Poindexter, B. Approaches to growth faltering / B. Poindexter // World Rev. Nutr. Diet. – 2014. 110. – P. 228–238.

5. Rigo, J. Intrauterine-like growth rates can be achieved with premixed parenteral nutrition solution in preterm infants / J. Rigo, Senterre T. // J. Nutr. – 2013. 143(Suppl. 12). – P. 2066–2070.
6. Carroll, P.D. Umbilical cord blood-an untapped resource: strategies to decrease early red blood cell transfusions and improve neonatal outcomes / P.D. Carroll // Clinical Perinatology. – 2015. – Vol. 42(3). – P. 541–56.
7. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Москва, 2015. – Режим доступа: www.neonatology.pro. – Дата доступа: 08.04.2021
8. Устинович, А.А. Оценка физического развития и организация вскармливания недоношенных новорожденных на амбулаторном этапе: Методическое пособие для врачей – неонатологов и педиатров / А.А. Устинович, А.К. Ткаченко, И.А. Логинова, И.И. Саванович. – 2017. – 14 с.
9. Ziegler, E.E. Protein requirements of very low birth weight infants / E.E. Ziegler // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2007. Dec; 45. – Suppl. 3. – P. 170–4.
10. Rigo, O, Senterro J. J. Pediatr. – 2006. 149 P. 80–88. AAP.

ASSESSMENT OF ENTERAL NUTRITION FOR ANEMIA OF PREMATURITY

Kozarezova A.M.^{1,2}, Klimkovich N.N.¹, Valentukevich I.S.²

¹*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*
²*Health care institution «Clinical maternity hospital of Minsk region»,
Minsk, Belarus*

In three groups of premature infants, divided in accordance with birth weight, the levels of total protein, albumin and urea in the biochemical blood test at the time of the diagnosis of anemia did not go beyond the recommended norm, which indirectly indicates the absence of a deficiency of protein supply. The manifestation of anemia of prematurity in the group of infants with body weight 1500 g or more at birth was significantly earlier (25 (±6) days) then in the groups of preterm infants with extremely low birth weight (37 (±6) days) and birth weight 1000 – 1499 g (36 (±11) days). Also in this group, the amount of protein (in grams) per kilogram of body weight and the protein-energy ratio at the time of optimization of enteral nutrition were significantly lower than the recommended values, and the protein-energy ratio at the time of detection of anemia of prematurity was on the lower limit of the recommended values (2.6 (±0.4) g/100 cal with the recommended 2.6–2.8 g/100 cal).

Keywords: premature babies, anemia of prematurity, enteral nutrition.

Поступила 15.09.2021

УДК 616.8-07/.08-053.2

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Козловский Д.А., Девялтовская М.Г.

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

Резюме. В статье рассмотрены общие сведения о нейротрофическом факторе мозга, клеточной терапии и терапевтической гипотермии. Авторы обращают внимание на влияние нейротрофического фактора мозга на нервную систему человека, эффективность применения терапевтической гипотермии и клеточной терапии у детей

с неврологической патологией. Литературный обзор освещает научную обоснованность использования нейротрофического фактора головного мозга, терапевтической гипотермии и клеточной терапии в диагностике, лечении и медицинской профилактике неврологических заболеваний у детей.

Ключевые слова: нейротрофический фактор мозга, терапевтическая гипотермия, стволовые клетки, нервная система, гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения интранатальная гипоксия входит в перечень патологий, наиболее существенно влияющих на младенческую смертность наравне с такими патологиями, как недоношенность и внутриамниотические инфекции. Наиболее тяжелым последствием перенесенной асфиксии является гипоксически-ишемическая энцефалопатия. Частота гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных, согласно крупнейшим эпидемиологическим исследованиям, проведенным в США и в большинстве развитых стран, составляет от 2 до 9 случаев на 1000 новорожденных, из которых 10–15% умирают в неонатальном периоде [1]. Несмотря на значительный прогресс в развитии неонатальной медицины, методы лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии очень ограничены, а малое количество фармакологических нейропротекторов, разрешенных к клиническому использованию, говорит о необходимости поиска и развития иных методов и подходов к лечению данной патологии и медицинской профилактике ее осложнений, таких как использование нейротрофических факторов, терапевтическая гипотермия и клеточная терапия.

Нейротрофический фактор мозга. Изучая аспекты развития и функционирования нервной системы, следует уделить внимание процессам, напрямую обеспечивающим существование нейронов. Так, в 1980-х годах был открыт нейротрофический фактор мозга (BDNF). Нейротрофический фактор мозга – димер с общим молекулярным весом 27,2 кДа, структурно сходен с фактором роста нервов. Подобно другим нейротрофинам, участвует в развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. Нейротрофический фактор мозга участвует в развитии дорзальных и вентральных участков нейрональной структуры. В центральной нервной системе обнаружены как зрелые формы нейротрофического фактора мозга, так и предшественники – proBDNF [2].

На сегодняшний день описаны несколько механизмов действия нейротрофического фактора мозга для защиты нервной системы:

1) нейротрофический фактор мозга способен оказывать антиапоптотический эффект за счет повышения уровня экспрессии Bcl-2 и снижения содержания внутриклеточного кальция [3, 4];

2) противовоспалительный эффект достигается за счет супрессии фактора некроза опухоли, повышения экспрессии интерлейкина-10 [5];

3) защита от оксидативного повреждения ДНК за счет стимуляции выработки эндонуклеазы APE1 – ключевого фермента репарации ДНК [6];

4) улучшение регенерации нейронов, спраутинга аксонов, синаптогенеза и ангиогенеза [7, 8].

Все вышеперечисленные механизмы являются антагонистами патогенетических звеньев при развитии ишемии мозга.

В многочисленных исследованиях было показано, что содержание BDNF снижено при различных расстройствах центральной нервной системы, что указывает на то, что нейротрофический фактор мозга может служить маркером нарушений функций ЦНС, и в целом – иметь существенное диагностическое и прогностическое значение в практической неврологии.

Так, например, в крупном исследовании, проведенном в 2016 году, было установлено, что больные с ишемическим инсультом имеют значительно более низкие

концентрации нейротрофического фактора мозга в сыворотке крови, чем в группе контроля [9]. Данные результаты показывают возможность использования нейротрофических факторов как маркеров для подтверждения диагнозов, основанных лишь на клинической картине.

В 2018 году в США было проведено исследование по возможности использования нейротрофического фактора мозга в качестве диагностического маркера при неонатальной энцефалопатии. К наиболее значимым результатам авторы исследования относят корреляцию низкого уровня нейротрофического фактора мозга в крови новорожденных с неонатальной энцефалопатией и тяжелыми неврологическими нарушениями у этих пациентов в возрасте 1 года, в то время как пациенты с более высокой концентрацией нейротрофического фактора мозга не имели патологии со стороны нервной системы в аналогичном возрасте [10].

Терапевтический эффект можно получить как прямым воздействием нейротрофического фактора мозга на организм путем его экзогенного введения, так и стимуляцией его образования за счет введения других веществ.

В многочисленных экспериментах на различных моделях ишемии головного мозга был продемонстрирован нейропротективный эффект экзогенного нейротрофического фактора мозга [11, 12].

В одном из проведенных исследований в 2011 году оценивался эффект от интраназального введения нейротрофического фактора мозга. Препарат вводили через 2 часа после экспериментального инсульта у крыс, что приводило к заметному повышению содержания нейротрофического фактора в тканях мозга, при этом также снижалось число апоптотических нейронов [13].

В экспериментальных исследованиях по стимулированию выработки нейротрофического фактора мозга на моделях ишемического инсульта было установлено, что к увеличению выработки нейротрофического фактора мозга приводит трансплантация микроглии [14], введение прогестерона [15, 16], трийодтиронина [17], некоторых ноотропов [18, 19].

Терапевтическая гипотермия. Терапевтическая гипотермия – метод снижения внутренней температуры тела до 33–35°. Подразделяется на активную, которая включает в себя общую, селективную кранио-церебральную, комбинированную, и пассивную гипотермию.

Механизм действия:

- 1) подавляет активированную каспазу-3, которая является основным эффектором следующих этапов апоптоза;
- 2) ингибирует продукцию супероксида и NO, снижает продукцию интерлейкина-1-β и накопления лейкоцитов;
- 3) снижает уровень активности глутамата;
- 4) сохраняет высокоэнергетические фосфаты;
- 5) предотвращает повреждения гематоэнцефалитического барьера и уменьшает вазогенный отек вещества мозга.

Несмотря на сложность применения данного метода в виду необходимости специализированного оборудования, четких критериев допуска пациента к процедуре, таких как масса тела более 1800 граммов, гестационный возраст более 35 недель, подтвержденная асфиксия в родах, терапевтическое окно 6 часов с момента родов, и ряда противопоказаний, терапевтическая гипотермия на сегодняшний день является одним из наиболее эффективных методов медицинской профилактики тяжелых осложнений гипоксически-ишемической энцефалопатии, таких как инвалидизация и летальность, а также существенно улучшает восстановление нервной системы пациентов. Это подтверждается клиническими исследованиями, посвященными использованию терапевтической гипотермии у новорожденных, систематизированными в Кохрановском обзоре, включавшем в себя 11 работ и 1505 пациентов,

демонстрируют значительное снижение летальности и тяжелых неврологических нарушений в 18–22 месяца жизни, а также в более старшем возрасте (7 лет жизни). При этом риск развития выраженных неврологических дефицитов у детей, перенесших умеренную и тяжелую асфиксию при рождении и прошедших терапевтическую гипотермию, снижается на 20–25% [20].

Клеточная терапия. Одним из перспективных направлений лечения и медицинской профилактики неврологических заболеваний является клеточная терапия. Благодаря своим особенностям стволовые клетки способны восстанавливать поврежденные структуры головного мозга за счет интеграции и трофического воздействия, в результате чего образуются новые нейроны, синапсы и кровеносные сосуды.

В исследовании, проведенном в 2015 году, было показано, что интраназальное введение костномозговых мультipotентных стромальных стволовых клеток мышам с экспериментальной гипоксией приводит к значительному улучшению сенсомоторных и когнитивных функций и снижению объема повреждения головного мозга, вызванного гипоксией [21].

Стоит отметить, что метод клеточной терапии имеет ряд преимуществ, наиболее значимым из которых является более широкое терапевтическое окно по сравнению с другими методами нейропротекции при ишемических повреждениях головного мозга. Однако, как показали исследования, проведенные в 2014 году, максимальное проникновение клеток обеспечивается в период высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера, что подтверждает общее правило раннего начала лечения ишемических повреждений нервной системы [22].

Заключение. Таким образом, дальнейшие исследования нейротрофических факторов, методов клеточной терапии и терапевтической гипотермии являются актуальными направлениями современной неврологии, имеющими большие перспективы. Необходимо также изучать комбинации вышеописанных методов, так как, вероятно, они могут потенцировать эффект друг друга. Практическое применение уже накопленных знаний может улучшить диагностику, лечение, медицинскую профилактику и прогнозирование исходов различных неврологических заболеваний.

Литература

1. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 253 с.
2. Brunelli, A. Acute exercise modulates BDNF and pro-BDNF protein content in immune cells / A. Brunelli et al. // *Med Sci Sports Exerc.* – 2012. – Vol. 44, № 10. – P. 1771–1777.
3. Liu, Z. Recombinant AAV-mediated expression of human BDNF protects neurons against cell apoptosis in Abeta-induced neuronal damage model / Z. Liu, D. Ma, G. Feng, Y. Ma, H. Hu // *J. Huazhong Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 27, № 3. – P. 233–236.
4. Takeshima, Y. Neuroprotection with intraventricular brain-derived neurotrophic factor in rat venous occlusion model / Y. Takeshima, M. Nakamura, H. Miyake, R. Tamaki, T. Inui, K. Horiuchi, D. Wajima, H. Nakase // *Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 68, № 5. – P. 1334–1341.
5. Chen, A.I. The neuroprotective roles of BDNF in hypoxic ischemic brain injury / A.I. Chen, L.J. Xiong, Y.U. Tong, M. Mao // *Biomed. Rep.* – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 167–176.
6. Zhang, J.L. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease / J.L. Zhang, Y.T. Lin, P.C. Chuang, V.A. Bohr, M.P. Mattson // *Neuromolecular Med.* – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 161–174.
7. Choi, Y. Changes in the BDNF-immunopositive cell population of neocortical layers I and II/III after focal cerebral ischemia in rats / Y. Choi, S.G. Kang, K.Y. Kam // *Brain Res.* – 2015. – Vol. 1605. – P. 76–82.
8. Zhou, L. Enhanced neuroprotective efficacy of bone marrow mesenchymal stem cells co-overexpressing BDNF and VEGF in a rat model of cardiac arrest-induced global cerebral ischemia / L. Zhou, Q. Lin, P. Wang, L. Yao, K. Leong, Zh. Tan, Z. Huang // *Cell Death Dis.* – 2017. – Vol. 8, № 5. – e2774.
9. Stanne, T.M. Low circulating acute brain-derived neurotrophic factor levels are associated with poor long-term functional outcome after ischemic stroke / T.M. Stanne, N.D. Åberg, S. Nilsson, K. Jood, C. Blomstrand, U. Andreasson, K. Blennow, H. Zetterberg, J. Isgaard, J. Svensson, C. Jern // *Stroke.* – 2016. – Vol. 47, № 7. – P. 1943–1945.

10. Massaro, An. N. Plasma Biomarkers of Brain Injury in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy / An. N. Massaro, W. Wu, Yvonne, Theo K Bammler // *J Pediatr.* – Mar., 2018. – Vol. 194. – P. 67–75.
11. Berretta, A. Post-stroke recovery: the role of activity-dependent release of brain-derived neurotrophic factor / A. Berretta, Y.C. Tzeng, A.N. Clarkson // *Expert. Rev. Neurother.* – 2014. – Vol. 14, № 11. – P. 1335–1344.
12. Larphaveesarp, A. Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment) / A. Larphaveesarp, D.M. Ferriero, F.F. Gonzalez // *Brain Sci.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 165–177.
13. Jiang, Y. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats / Y. Jiang, N. Wei, T. Lu, J. Zhu, G. Xu, X. Liu // *Neuroscience.* – 2011. – Vol. 172. – P. 398–405.
14. Narantuya, D. Human microglia transplanted in rat focal ischemia brain induce neuroprotection and behavioral improvement / D. Narantuya, A. Nagai, A.M. Sheikh, J. Masuda, S. Kobayashi, S. Yamaguchi, S.U. Kim // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 7. – e11746.
15. Ishrat, T. Progesterone is neuroprotective against ischemic brain injury through its effects on the PI3K/Akt signaling pathway / T. Ishrat, I. Sayeed, F. Atif, F. Hua, D.G. Stein // *Neuroscience.* – 2012. – Vol. 210. – P. 442–450.
16. Singh, M. Progesterone-induced neuroprotection: factors that may predict therapeutic efficacy / M. Singh, C. Su // *Brain Res.* – 2013. Vol. 1514. – P. 98–106.
17. Mokhtari, T. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region / T. Mokhtari, M. Akbari, F. Malek, I.R. Kashani, T. Rastegar, F. Noorbakhsh, M. Ghazi-Khansari, F. Attari, G. Hassanzadeh // *Daru.* – 2017. – Vol. 25, № 1. – 4 p.
18. Kulaga, E.A. Dynamics of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in the rats cerebral cortex and the effect of the drug «Semax» for BDNF production after ischemic stroke / T. Mokhtari, M. Akbari, F. Malek, I.R. Kashani, T. Rastegar, F. Noorbakhsh, M. Ghazi-Khansari, F. Attari, G. Hassanzadeh // *Regionarnoe Krovoobrashchenie i Mikrotsirkulyatsiya.* – 2013. – Vol. 12, № 3. – P. 39–46.
19. Ando, T. Effects of nefiracetam on the levels of brain-derived neurotrophic factor and synapsin I mRNA and protein in the hippocampus of microsphere-embolized rats / T. Ando, N. Takagi, K. Takagi, T. Kago, S. Takeo // *Eur. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 507, № 1–3. – P. 49–56.
20. Буров, А.А. Терапевтическая гипотермия у новорожденных детей / А.А. Буров, В.В. Горев и др. // *Клинические рекомендации.* – 2019. – С. 7–8.
21. Donega, V. Assessment of long-term safety and efficacy of intranasal mesenchymal stem cell treatment for neonatal brain injury in the mouse / V. Donega, C.H. Nijboer et al. // *Pediatr. Res.* – 2015. – Vol. 78, № 5. – P. 520–6.
22. Zhang, X. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on neonatal rat hypoxic-ischemic encephalopathy / X. Zhang, Q. Zhang et al. // *J. Neurosci. Res.* – 2014. – Vol. 92, № 1. – P. 35–45.

PROMISING AREAS OF DIAGNOSIS, TREATMENT AND MEDICAL PREVENTION OF NEUROLOGICAL PATHOLOGY IN CHILDREN

Kozlovsky D. A., Devyaltovskaya M.G.

*The Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

The article discusses general information about the neurotrophic factor of the brain, cell therapy and therapeutic hypothermia. The authors draw attention to the effect of the brain neurotrophic factor on the human nervous system, the effectiveness of therapeutic hypothermia and cell therapy in children with neurological pathology. The literature review highlights the scientific validity of the use of neurotrophic factor of the brain, therapeutic hypothermia and cell therapy in the diagnosis, treatment and medical prevention of neurological diseases in children.

Key words: brain-derived neurotrophic factor, therapeutic hypothermia, stem cells, nervous system, hypoxic-ischemic encephalopathy.

Поступила 14.10.2021

МАРКЕРЫ ЗАПРОГРАММИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Кондратенко О.А.¹, Маховская Т.А.², Козыро И.А.³, Сукало А.В.³

¹ УЗ «10-я городская детская клиническая поликлиника»,

² УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»,

³ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Представлен обзор данных литературы о молекулярных процессах индукции и регуляции запрограммированной гибели почечной клетки как одного из основных механизмов в патофизиологии прогрессирования гломерулопатий. Приведены современные представления о запрограммированной клеточной гибели – апоптозе, ферроптозе, некроптозе. Обобщены данные исследований по изучению уровня маркеров этих процессов (гранзим Б, sFas/sAPO-1, sFas-L, цитокератин-18, аннексин V), определяемых в крови и моче пациентов. Рассмотрена возможность их использования для диагностики и прогнозирования прогрессирования гломерулопатий и хронической болезни почек у детей.

Ключевые слова: гранзим Б; sFas/sAPO-1; sFas-L; цитокератин-18; аннексин V.

Введение. Гломерулопатии (ГП) – группа заболеваний, основным патогенетическим звеном которых является поражение гломерулы – клубочка почки. Единой классификации ГП не существует, в описании заболевания учитывают обычно характер течения, клиническую картину, этиологию (установить которую можно далеко не всегда) и морфологическую картину [1].

Патология почек играет существенную роль в заболеваемости и инвалидизации населения. Ежегодно в Республике Беларусь впервые признаются инвалидами в связи с болезнями мочеполовой системы от 500 до 600 человек старше 18 лет. Около 10 000 человек состоит на диспансерном учете с первичными ГП. У взрослых хроническое поражение клубочков является основной причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) и необходимости проведения почечной заместительной терапии (гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почки). У детей хронические ГП как причина ХБП находятся на втором месте после врожденных аномалий мочевыводящей системы (ВАМП) [1].

С учетом сложности и высокой стоимости лечения, инвалидизации и тяжести поражения при терминальной стадии ХБП, особенно важна ранняя диагностика и прогнозирование течения гломерулопатий. Золотым стандартом является нефробиопсия с последующей микроскопической и иммуногистохимической оценкой препаратов. Это инвазивная процедура, которая в педиатрической практике часто требует общей анестезии пациента, нередко сопровождается развитием осложнений. Поэтому достаточно остро стоит вопрос разработки неинвазивной ранней диагностики и поиска предикторов прогрессирования гломерулопатий.

Цель работы. Обобщить данные литературы об исследованиях по изучению маркеров запрограммированной клеточной гибели, которые можно определить в крови и моче пациентов с целью использования их в диагностике и прогнозировании течения ГП.

Патогенез гломерулопатий

Это сложный процесс, в котором пока все звенья не известны. Важными являются особенности организма: число нефронов, склонность к той или иной форме иммунного ответа, строение гломерулярной базальной мембраны, васкуляризация почек.

Некоторые формы гломерулопатий являются врожденными или наследственными (возникают вследствие генетически детерминированного дефекта коллагена IV типа или мутаций генов, кодирующих белки щелевой диафрагмы и др.). В других же случаях патология развивается, когда наследственная предрасположенность провоцируется соответствующими внешними факторами [2].

В случае повреждения почек работают две большие группы факторов – иммунные и неиммунные. Иммунные факторы – это антитела и иммунные комплексы. Антитела могут образовываться, например, к коллагену IV типа. Это антитела против базальной мембраны клубочков, при электронной микроскопии они выглядят как линейные отложения. Иммунные комплексы циркулируют в крови при различных заболеваниях (системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, разнообразные васкулиты, острые и хронические воспалительные заболевания). При этом почки, обладающие особенной системой кровообращения, являются местом, где оседает большое количество иммунных комплексов, которые впоследствии вызывают активацию системы комплемента и иммунное поражение почечной ткани. К не иммунным факторам относятся системная и почечная гипертензия, дислипидемия, протеинурия [3].

Уменьшение массы нефронов в результате первоначального повреждения снижает СКФ, что приводит к гипертрофии и гиперфилтрации в оставшихся нефронах и к возникновению внутриклубочковой гипертензии. Эти изменения происходят с целью увеличения СКФ интактных нефронов, чтобы компенсировать потери. Другим способом адаптации является запрограммированная гибель поврежденных клеток. Таким образом, происходит ремоделирование почечной ткани для действия в новых условиях. Однако, изменения в нефронах, после повреждения игравшие адаптивную роль, со временем становятся дезадаптивными. Баланс между клеточной пролиферацией и запрограммированной гибелью клеток нарушается, потеря нормальных клеток преобладает над их восстановлением, что приводит к необратимому разрушению функционирующей почечной ткани. Апоптоз в отсутствие регенерации клеток вызывает атрофию почечных канальцев и гломерулярный склероз [3].

Многие аспекты патогенеза заболеваний почек, касающиеся изменений в экспрессии биомаркеров запрограммированной гибели клеток и эндотелиальной дисфункции, а также наномолекулярных белковых компонентов в биологических жидкостях организма (крови, моче) при различных нефропатиях, остаются малоизученными. Необходим поиск более информативных диагностических маркеров, позволяющих по количественным значениям прогнозировать течение и скорость прогрессирования различных вариантов почечной патологии для выбора оптимальной тактики этиопатогенетической терапии.

Механизмы запрограммированной гибели клетки

Исследование процессов программируемой гибели клетки в организме в настоящее время стало наиболее актуальным и приоритетным. На текущий момент номенклатурный комитет по исследованию гибели клеток, по совокупности морфологических и биохимических изменений выделил четыре типичных вида клеточной смерти – апоптоз, некроптоз, аутофагию и корнификацию (ороговение), а также восемь атипичных видов [4].

Апоптоз – генетически детерминированный процесс разрушения клеточных структур, когда происходит фрагментация клетки на отдельные апоптотические тельца и дальнейшее поглощения этих телец макрофагами. Инициаторами апоптоза могут служить разнообразные факторы: гипоксия, повреждение химическим агентом, нарушение сигналов клеточного цикла или раздражение рецепторов гибели на поверхности клетки [4].

Выделяют три стадии запрограммированной гибели клетки: индукторную, эффекторную и деградиционную.

Запуск апоптоза может осуществляться двумя сигнальными системами, в зависимости от того, что его инициировало. Первая, рецепторная, или внешняя сигнальная система для активации нуждается во внешнем лиганде. На поверхности клетки находятся рецепторы клеточной гибели, из которых наиболее изучен рецептор APO-1 (FAS или CD95). Активированный рецептор взаимодействует внутри клетки с белком адаптером (в случае APO-1 это белок FADD), который в свою очередь воздействует на эффектор – зимоген протеолитического фермента прокаспазу 8 или 10. Совокупность лиганда, рецептора, адаптера и эффектора называется апоптосомой или апоптозным шапероном. Внутри такого комплекса активируется эффектор (прокаспазы), который начинает вторую стадию гибели клетки [5].

Другой путь индукции апоптоза – внутренний или митохондриальный. В результате разрыва наружной мембраны митохондрий или повышения ее проницаемости в цитоплазму выходят апоптогенные белки. В первую очередь это цитохром C и AIF (фактор, инициирующий апоптоз), а также smac/DIABLO и Omi/HtrA2. Цитохром, как и в рецепторном пути, связывается с адаптерами и предшественниками эффекторов, формируя апоптозный шаперон. AIF действует независимым от каспаз образом и самостоятельно инициирует конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК. Главными регуляторами этого пути индукции клеточной смерти являются белки из семейства Bcl-2, которые подразделяются на проапоптотические и антиапоптотические. Так белки Bax и Bak встраиваются в мембрану митохондрий и повышают ее проницаемость, а белки Bid и Bim из этого же семейства активируют их. Другие же белки семейства Bcl-2 блокируют Bax и Bak, это Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1. В итоге достигается комбинированная регуляция проницаемости митохондриальной мембраны и, соответственно, апоптоза [5].

Эффекторная стадия апоптоза единообразна и повторяется вне зависимости от вызвавшей его причины. Это процесс взаимной активации белков модуляторов и эффекторов, основной группой которых являются каспазы. Процесс их взаимодействия называется каскадом каспаз. Каспазы – цистеиновые протеазы, имеющие в клетке две главные функции: непосредственное разрушение клеточных структур (гидролиз белков, разрушение цитоскелета, фрагментация ДНК) и инактивация белков, блокирующих апоптоз (например, расщепляется ингибитор DFF, препятствующий активации апоптозной ДНКазы CAD) [5].

Заключительная стадия программируемой гибели клетки – деградиционная. В результате предыдущего этапа формируются отдельные апоптотические тельца, окруженные цитоплазматической мембраной, которые фагоцитируются макрофагами, минуя стадию воспаления [4].

В последнее десятилетие рассматривается теория о том, что апоптоз – это не основной механизм в патофизиологии острого повреждения почек (ОПП) и прогрессирования хронической болезни почек. Ключевая роль в потере нефронов отводится ферроптозу и некроптозу [5]. Некроптоз – не зависящий от каспаз процесс гибели клеток, запускаемый через рецепторы смерти и регулируемый киназами RIPK1, RIPK3 (Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1/3 – рецептор-связанный белок 1/3) и MLKL (Mixed lineage kinase domain-like protein – псевдокиназа смешанного происхождения). Морфологически некроптоз обладает всеми характерными признаками некроза и достаточно сильно отличается от апоптоза: клетка увеличивается в размере, органеллы набухают, и происходит разрыв цитоплазматической мембраны. Однако, процесс некроптоза является генетически регулируемым механизмом гибели клеток по сравнению с некрозом, который происходит вследствие нерепарируемого механического, теплового или химического повреждений клеток. В отличие от апоптоза при некроптотической гибели все содержимое клеток выходит во внеклеточное пространство, что вызывает сильный иммунный ответ. Запуск некроптотической гибели может осуществляться через рецепторы фактора некроза

опухоли (ФНО), TRAILR1/2, FAS, а также через эндосомальные Toll-подобные и NOD-подобные рецепторы [6].

Есть некоторые лабораторные показатели сыворотки крови и мочи, отражающие активность апоптоза и некроптоза в организме. Это фермент гранзим Б, растворимая форма Fas-рецептора (sFas/sAPO-1) и его лиганда (sFas-L), цитокератин-18, аннексин V.

Маркеры активности программированной гибели клетки

Гранзим Б

Гранзим Б (GrB) – фермент из группы сериновых протеаз, содержащийся в гранулах цитотоксических Т лимфоцитов и натуральных киллеров. Основная функция фермента – запуск процесса апоптоза в клетке-мишени, прежде всего – инфицированной вирусом или опухолевой. Кроме Т лимфоцитов и натуральных киллеров гранзим Б при определенных условиях может экспрессироваться тучными клетками, активированными макрофагами, нейтрофилами, базофилами, дендритными клетками, регуляторными Т-клетками и даже неиммунными типами клеток, такими как гладкомышечные клетки, хондроциты, кератиноциты, пневмоциты типа II, клетки Сертоли, первичные сперматоциты и синцитиальные трофобласты. Проникнув в клетку, гранзим Б активирует инициаторные каспазы 8 и 10 и эффекторные каспазы 3 и 7 путем их расщепления, запуская каскад каспаз и последующие стадии апоптоза. Наиболее чувствительна к гранзиму Б каспаза 7 – она расщепляется до конечных активных продуктов, в то время как другие энзимы формируют промежуточные соединения, которым нужна дополнительная активация [7].

Было показано, что гранзим Б связан с патофизиологией СКВ, в то время как роль других протеаз в СКВ остается неизвестной.

Уровни гранзим К и гранзим М в сыворотке крови не были повышены при СКВ и не коррелировали с активностью заболевания. Напротив, GrB был повышен в сыворотке крови при СКВ. GrB экспрессия была обнаружена в биопсиях тканей при люпус-нефрите. Количество GrB-позитивных клеток в ткани коррелировало с несколькими параметрами функции почек (например, сывороточный креатинин, протеинурия) и индексом хронизации люпус-нефрита [8].

GrB повышается в сыворотке крови и почках пациентов с СКВ и коррелирует с показателями плохого прогноза при люпус-нефрите. Эти данные свидетельствуют о том, что GrB может способствовать патогенезу волчаночного нефрита, что указывает на возможность того, что GrB может быть использован в качестве биомаркера и/или терапевтической мишени. В плазме здоровых людей фермент присутствует в количестве 20–40 пг/мл. Соответственно уровень его при СКВ и ряде других заболеваний может повышаться [8].

Цитокератин 18

Цитокератины – семейство белков, составляющих основу промежуточных филаментов цитоскелета. Его функционирование обеспечивает структурную и механическую целостность клеток. Всего известно 19 цитокератинов, все они обладают высокой тканевой специфичностью, и их экспрессия меняется при опухолевом перерождении клетки [9].

Цитокератин 18 и 8 составляют цитоскелет клеток однослойного эпителия. После запуска апоптоза, еще до заметной дегенерации ядра, цитокератин 18 взаимодействует с каспазой 6, 7 и 3, фосфорилируется по серину 53, а затем расщепляется на более мелкие фрагменты. Полученные неопитопы реорганизуются в растворимую гранулярную структуру и поступают в кровоток. В интактных и некротизированных клетках таких полипептидов не существует, соответственно, их обнаружение достоверно говорит о апоптозе клеток эпителия. Расщепленный каспазой неопитоп цитокератин 18 (M30) и полноразмерный цитокератин 18 (M65) оценивают с использованием тканевого полипептидного антигена (TPA) и тканевого полипептид-специфического антигена (TPS). Определение фрагментов цитокератина 18 широко

используют в онкологии для диагностики и контроля лечения у пациентов с опухолями эпителиального происхождения (раком груди, простаты, яичников и почек). Значительное повышение полноразмерного и фрагментированных цитокератинов сопровождается патологией канальцевого эпителия почек [9].

sAPO-1/FAS

АРО-1 (антиген апоптоза 1) также известен как FAS (первый сигнал апоптоза) или CD95 (кластер дифференцировки 95). Это член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 6 (TNFRSF6) – белок, выполняющий функцию «рецептора смерти» – его активация запускает внешний путь реализации апоптоза. АРО-1 имеет единственный трансмембранный участок и располагается на кортикальных тимоцитах, активированных Т и В лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. Вне иммунной системы АРО-1 экспрессируется на различных типах нормальных человеческих клеток и большинстве клеток злокачественных опухолей. В состав белка входит последовательность из 80 аминокислот, общая для всех рецепторов апоптоза- DD (домен смерти), которая находится в цитоплазме и необходима для трансдукции сигнала апоптоза. Лиганд тримеризует – сшивает три молекулы АРО-1, после чего активированный рецептор взаимодействует с белком адаптером – FADD (Fas-associated DD-protein – «белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора»), который, в свою очередь, активирует эффекторную каспазу [10].

Существует также растворимая форма АРО-1 (sAPO-1), не имеющая трансмембранного участка и определяющаяся в кровотоке. Она генерируется способом сплайсинга – пропуска экзона при генерации мРНК. Эта изоформа препятствует апоптозу, который был индуцирован FAS-лигандом. Ее синтез регулируется цитотоксическим РНК-связывающим белком TIA1 и РТВ.

Существенное повышение сывороточного FAS выявлено при различных – аутоиммунных, опухолевых и острых травматических заболеваниях.

Доказано достоверное увеличение sAPO-1 в крови пациентов с СКВ [10].

Аннексин 5

Аннексины – группа широко распространенных белков, содержащих в своей структуре общую последовательность из 70 аминокислот, называемую повтором аннексина. Все протеины этого семейства способны связывать отрицательно заряженные фосфолипиды кальций-зависимым образом и участвуют в формировании цитоплазматической мембраны, процессах транспортировки, организации везикул, эндо- и экзоцитоза [4].

Некоторые аннексины также были обнаружены во внеклеточном пространстве в связи с фибринолизом, коагуляцией, воспалением и апоптозом. Один из них – аннексин 5 (A5), обладающий высоким сродством к фосфотидилсерину и образующий с ним в присутствии Са-ионов двумерную кристаллическую решетку. В клеточных мембранах фосфотидилсерин локализуется только на внутренней стороне липидного бислоя. Появление его на наружной мембране служит индикатором апоптоза. Фосфотидилсерин, экспрессируемый на клеточной поверхности апоптозными клетками, служит сигналом «съешь меня» для фагоцитов. Фосфотидилсерин запускает фагоцитоз через активацию своих рецепторов на макрофагах напрямую или путем связывания мостиковых молекул, таких как MFG-E8, бета-2-гликопротеин 1 и аннексины 1 и 2. Аннексин 5 же, напротив, экранирует фосфотидилсерин на клеточной поверхности, тем самым ингибируя фагоцитоз. При этом для подавления фагоцитоза требуется высокая концентрация аннексина А5. В то же время в иных исследованиях А5 показан подавляющим программу гибели клеток умирающих кардиомиоцитов крыс, обработанных пероксидом. Реализация программы гибели клеток задерживалась в присутствии антител к А5 или после удаления А5 с поверхности клетки. Однако связывание А5 с FAS-стимулированными клетками Т-лимфомы человека не влияет на

прогрессирование программы апоптоза. В целом, можно сказать, что влияние молекулы на апоптоз зависит от типа умирающей клетки и триггера, запустившего ее гибель [10].

Выводы. Так как ферроптоз, апоптоз и некроптоз являются ранними событиями повреждения почек, то определение маркеров этих процессов в крови или моче пациентов с гломерулопатиями может рассматриваться в качестве перспективного метода диагностики прогрессирования хронической болезни почек. Определение маркеров программированной клеточной гибели может в будущем стать альтернативой нефробиопсии, что позволит минимизировать риск возникновения осложнений этой манипуляции у детей.

Литература

1. Ignatova, M. S. Current Issues in Pediatric Nephrology / M. S. Ignatova // Nephrology. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 11–16. (In Russ.)
2. Smirnov, A. V. Nephrology: fundamental and clinical / A. V. Smirnov, Yu. V. Natochin // Nephrology. – Saint-Petersburg, 2019. – № 23. – P. 9–26. (In Russ.)
3. Komarova, O. V. Role of apoptosis in chronic kidney disease progression in childhood / O.V. Komarova, A. G. Kucherenko, I. E. Smirnov, A. N. Tsygin // Nephrology and Dialysis. – 2013. – № 15. – P. 135–139. (In Russ.)
4. Galluzzi, L. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death / Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A. et al. // Cell Death Differ. – 2018. – № 25. – P. 486–541.
5. Belavgeni, A. Ferroptosis and Necroptosis in the Kidney / Alexia Belavgeni, Claudia Meyer, Julian Stumpf, Christian Hugo, and Andreas Linkermann // Cell Chemical Biology. – 2020. – P.448 – 462.
6. Kopeina, G. S. Programmed necrosis and tissue regeneration / G. S. Kopeina, A.V. Zamaraev, B. D. Zhivotovsky, I. N. Lavrik // Genes and Cells. – 2018. – Vol.8, № 2. – P. 32–38. (In Russ.)
7. Velotti, F. Granzyme B in Inflammatory Diseases: Apoptosis, Inflammation, Extracellular Matrix Remodeling, Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Fibrosis / Velotti F., Barchetta I., Cimini F.A. and Cavallo M.G. // Front. Immunol. – Nov.2020. – Vol.11 – P. 1–9.
8. Kok, H. M. Systemic and local granzyme B levels are associated with disease activity, kidney damage and interferon signature in systemic lupus erythematosus / Helena M. Kok, Lucas L. van den Hoogen, Joel A. G. van Roon, Elisabeth J. M. Adriaansen, Ruth D. E. Fritsch-Stork, Tri Q. Nguyen, Roel Goldschmeding, Timothy R. D. J. Radstake and Niels Bovenschen // Rheumatology. – 2017. – Vol. 56 – P. 2129–2134.
9. Natasha, T. Kidney keratins: cytoskeletal stress responders with biomarker potential / T. Natasha // Snider Kidney International. – 2016. – P. 738–740.
10. Maryam, S. Correlation between serum concentrations of soluble Fas (CD95/Apo-1) and IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus / S. Maryam // Rheumatol. Int. – 2012 Mar. – 32, № 3. – P. 601–606.

MARKERS OF APOPTOSIS FOR DIAGNOSING AND PREDICTING OF PROGRESSION OF GLOMERULOPATHIES IN CHILDREN. A LITERATURE REVIEW

Oksana Kondratenko¹, Tatsiana Makhovskaya², Inna Kazyra³, Aliksandr Sukalo³

¹10th City Children's Clinical Polyclinic,

²Urban Children's Infections Disease Clinic Hospital,

³Belarusian State Medical University,

Minsk, Belarus

A review of the literature data on the molecular processes of induction and regulation of programmed renal cell death as one of the main mechanisms in the pathophysiology of glomerulopathy progression is presented. Modern concepts of programmed cell death – apoptosis, ferroptosis, necroptosis – are presented. The data of studies on the level of markers of these processes (granzyme B, sFas/apo-1, sFas-L, cytokeratin-18, annexin V) determined in the blood and urine of patients are summarized. The possibility of their use as a diagnosis and prediction of the progression of glomerulopathy and chronic kidney disease in children is considered.

Keywords: granzyme B, sFas / sAPO-1, sFas-L, cytokeratin-18, annexin V.

Поступила 13.10.2021

ОСОБЕННОСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫМ РЕФЛЮКСОМ

Мазуренко Н.Н.

УЗ «ВОДКЦ»,
г.Витебск, Беларусь

Резюме. Дуоденогастральный рефлюкс – патологический ретроградный заброс в полость желудка дуоденального содержимого с повреждением слизистой оболочки желудка и развитием эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений [1]. Дуоденогастральный рефлюкс у детей развивается на фоне патологии гастродуоденальной зоны, клинически проявляется болями в эпигастральной области, изжогой, желтым налетом на языке, тошнотой, рвотой, дискомфортом в эпигастральной области. Дуоденогастральный рефлюкс увеличивает продолжительность лечения по сравнению с группой сравнения на 3 дня. Для дуоденогастрального рефлюкса с сопутствующей патологией определяется возрастание длительности сохранения болей от 1 месяца до 1 года, а тошнота и рвота присутствуют в течении от 1 до 2 месяцев.

Ключевые слова: дуоденогастральный рефлюкс, дети, патология гастродуоденальной зоны, диспепсические расстройства.

Введение. Первичный дуоденогастральный рефлюкс широко не распространен, чаще он выявляется и развивается на фоне заболеваний желудочно-кишечного тракта, преимущественно гастродуоденальной патологии, что обуславливает влияние на клиническую симптоматику рефлюкса, в значительной степени изменяя ее [2].

Изменение моторики желудка и замедление эвакуации приводят к появлению желтого налета на языке, горечи во рту, отрыжки воздухом или кислым, тошноты, иногда – рвоты желчью, изжоги, часто не проходящей или усиливающейся на фоне приема ингибиторов протонной помпы [3]. Боли в животе носят периодический характер, чаще схваткообразный, иногда провоцируются физической нагрузкой, стрессовыми ситуациями. В отличие от «классического» кислого рефлюкса, проявляющегося изжогой, регургитацией и дисфагией, ассоциация дуоденогастрального рефлюкса с соответствующей симптоматикой выражена слабее, однако чаще, чем при кислом рефлюксе, выявляются симптомы диспепсии. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль в эпигастрии, усиливающуюся после приема пищи, иногда достигающую значительной интенсивности [4,5]. Чаще всего указанные выше симптомы возникают как следствие развившегося на фоне дуоденогастрального рефлюкса гастрита. Несостоятельность сфинктерного аппарата, антродуоденальная дискоординация (нарушение координации между антральным, пилорическим отделами желудка и двенадцатиперстной кишкой), а также резекции части желудка, приводящая к ликвидации естественного антирефлюксного барьера, являются причиной формирования рефлюкса и служат важными факторами анамнеза, выявление которых может привести к правильной постановке диагноза [6]. Из диспепсических симптомов чаще отмечаются снижение аппетита, упорная тошнота – как результат высокого внутридуоденального давления, отрыжка воздухом, пищей, изжога, иногда рвота с примесью желчи [7].

Гастроэзофагеальный рефлюкс часто сочетается с дуоденогастральным рефлюксом, т.к. попадание дуоденального содержимого в желудок в большом количестве способствует забросу его в пищевод. Это так называемые дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс. При этом возможно развитие более глубоких

повреждений слизистой оболочки вследствие повреждающего действия желчных кислот, находящихся в рефлюктате [8]. Длительное существование моторных нарушений может привести к развитию органического заболевания. Так, например, длительно существующий гастроэзофагеальный рефлюкс приводит к развитию рефлюкс-эзофагита, а длительно существующий дуоденогастральный рефлюкс – рефлюкс-гастрита [9, 10]. В доступной литературе очень мало данных, посвященных анализу дуоденогастрального рефлюкса, сопутствующей патологии, клиническому течению у детей различных возрастных групп.

Цель работы: провести анализ клинического течения, сопутствующей патологии при дуоденогастральном рефлюксе у детей.

Материалы и методы. Обследовано 150 детей в стационарных условиях на базе Витебского детского клинического центра с 1.01.2015 по 1.01.2018г. (120 детей с рефлюксом, 30 детей группы сравнения). Средний возраст 13–15 лет. Эзофагогастродуоденоскопия проводилась на эндоскопе EG-250WR5, фирма «Fujinon» (Япония). При исследовании анализировалась окраска желудочного сока, определялась кислотность с помощью универсального индикатора, проводилась хромоскопия с 0,25% раствором метиленового синего, определялся геликобактер пилори быстрым уреазным тестом. Изучены истории болезни, анамнез, наличия диспепсических симптомов – тошноты, изжоги, рвоты желчью, болей в животе, запаха изо рта, желтого налета на языке. Результаты исследования обработаны методами вариационной, описательной статистики с помощью программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10 (StatSoft Inc., США) в таблицах 2×2. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Обследовано 150 детей. Основная группа (120 детей) сформирована из пациентов, у которых при выполнении гастроскопии был обнаружен дуоденогастральный рефлюкс (61 девочка, 59 мальчиков). Преобладали 14–17-летние пациенты: средний возраст $14 \pm 0,16$ лет, 81 человек из 120 (67,5[3.49–9.01]%). В группу сравнения включено 30 детей (15 девочек, 15 мальчиков), у которых при исследовании не обнаружено патологических изменений со стороны слизистой оболочки желудка. Содержимое прозрачное, отрицательный результат быстрого уреазного теста. Преимущественно преобладали 15–17-летние пациенты. Средний возраст $11,73 \pm 1$ лет.

Для определения характерных клинических проявлений с целью последующей достоверной диагностики дуоденогастрального рефлюкса, при сборе анамнестических данных в обеих группах исследуемых детей принимали во внимание наличие диспепсических расстройств в виде тошноты, рвоты, тяжести и дискомфорта в эпигастральной области, изменения аппетита, наличие болей в эпигастральной области, наличие желтого налета на языке, неприятного запаха изо рта, чувства жжения за грудиной (изжоги).

Проанализировав полученные данные, определено, что у детей с дуоденогастральным рефлюксом достоверно чаще и с высокой статистической значимостью присутствуют диспепсические расстройства в виде тошноты, рвоты, чувства дискомфорта в эпигастральной области ($p < 0,05$). При исследовании жалоб и клинической картины выявлено, что достоверно чаще у детей встречались боли в животе, чувства жжения за грудиной и желтый налет на языке ($p < 0,05$). Характеристика основных клинических проявлений диспепсического синдрома у детей основной группы и группы сравнения представлена в таблице 1. Таким образом, рефлюкс имеет определенные клинические проявления и жалобы со стороны пациента, учитывая которые можно заподозрить наличие заболевания.

Таблица 1 – Характеристика клинических проявлений у пациентов в исследуемых группах

Симптомы	Группы пациентов		p
	Рефлюкс (n=120)	Группа сравнения (n=30)	
	Количество детей	Количество детей	
Тошнота	25	1	0,045
Рвота	32	2	0,049
Чувство жжения за грудиной (изжога)	17	0	0,041
Боли в эпигастральной области	40	3	0,045
Неприятный запах изо рта	18	0	0,036
Желтый налет на языке	28	1	0,031
Дискомфорт в эпигастральной области	19	0	0,031
Отсутствие жалоб	30	14	0,099
Боли в грудной клетке (в проекции грудины)	6	0	0,222
Затруднение дыхания	2	1	0,569

Примечания: p – уровень статистической значимости

При изучении рефлюкса выявлено, что в 77 случаях из 120 (64,16 [2,77–8,48]%) протекает на фоне патологии гастродуоденальной зоны, что представлено в таблице 2. В 43 случаях из 120 35,83[0,99–6,51] % (p=0,01) дуоденогастральный рефлюкс присутствует, как первичная патология.

Таблица 2 – Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта у пациентов исследуемой группы с рефлюксом

Наименование патологии	Абсолютное число детей	Me [95 ДИ]%	p
Гиперпластический антральный гастрит	37	30,83 [0,55–5,72]%	<0,0001
Атрофический гастрит	2	1,66 [0,00–2,65]%	0,759
Эрозивный антральный гастрит	23	19,16 [0,21–4,84]%	0,0006
Эритематозный дуоденит	5	4,16 [0,00–2,65]%	0,241
Атрофический дуоденит	2	1,66 [0,00–2,65]%	0,759
Эрозивный бульбит	5	4,16 [0,00–2,65]%	0,241
Язва луковицы	3	2,5 [0,00–2,65]%	0,501

Примечания: p – уровень статистической значимости отличий группы детей с макроскопической патологией желудка, луковицы и 12-перстной кишки с группой пациентов с рефлюксом, у которых отсутствовала макроскопическая патология.

Согласно полученным данным, дуоденогастральный рефлюкс в 62 (51,66[2.11–7.89]%) случаях выявляется при патологии желудка. Достоверно чаще он выявляется при гиперпластическом 37 (30,83 [0.55–5.72]%) и эрозивном гастритах 23 (19.16 [0.21–4.84]%) с высокой статистической значимостью (p<0,0001). Обращает на себя значительные показатели патологии с развитием поражения слизистой оболочки в виде эрозий. При таких сопутствующих заболеваниях, как эрозивный бульбит и язвы луковицы 12-перстной кишки, атрофическом гастрите, рефлюкс выявляется редко.

Также, изучено, как влияет сопутствующая патология на продолжительность лечения, что отражено в таблице 3.

Таблица 3 – Средняя длительность лечения у пациентов исследуемой группы с рефлюксом и сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта ($M \pm m$)

Наименование патологии	Средняя длительность лечения
Гиперпластический антральный гастрит	14,05±0,59
Атрофический гастрит	12,5±0,7
Эрозивный антральный гастрит	12,86±0,76
Эритематозный дуоденит	14,6±1,3
Атрофический дуоденит	14±1,41
Эрозивный бульбит	13±2,82
Язва луковицы	12,33±1,77

В ходе исследования выявлено, что длительность нахождения в стационаре для 77 пациентов с дуоденогастральным рефлюксом и сопутствующей патологией гастродуоденальной зоны составляет от 12 до 14 дней, средняя длительность лечения была 13,53±0,63, которая сопоставима со сроками лечения для 43 пациентов с рефлюксом без сопутствующей патологии (12,95±0,31) с одинаковой статистической значимостью ($p=0,184$).

Средняя длительность лечения детей группы сравнения составила 10,13±0,87 дней. Обращает на себя внимание то, что наличие рефлюкса увеличивает среднюю продолжительность лечения на 3 дня с высокой статистической значимостью как самостоятельная патология ($p=0,0008$), так и на фоне изменений гастродуоденальной зоны ($p=0,005$).

Для того, чтобы определить, как влияет на течение клинической симптоматики сопутствующая патология гастродуоденальной зоны, проведено сравнение длительности наличия признаков в виде болей в эпигастральной области, тошноты, рвоты, чувства жжения за грудиной (изжоги) у детей с рефлюксом, с рефлюксом и сопутствующей патологией и исследуемой групп. В ходе анализа обработанных данных получена информация, что с высокой статистической значимостью для пациентов с рефлюксом без сопутствующей патологии характерно наличие болей в эпигастральной области в 6 случаях из 43 (13,95 [0,06–8,06]%) ($p=0,025$), тошноты и рвоты с длительностью до 7 дней в 13 случаях из 43 (30,23 [0,06–8,06]%) ($p=0,003$).

При наличии сопутствующей патологии и рефлюкса характерно увеличение длительности сохранения болей от 1 месяца в 13 случаях из 77 (16,88 [0,04–5,79]%) ($p=0,027$) до 1 года в 14 случаях из 77 (18,18 [0,04–5,79]%) ($p=0,022$), а тошнота и рвота присутствуют в течении от 1 до 2 месяцев в 23 случаях из 77 (29,87 [0,37–7,1]%) ($p=0,003$). Таким образом, при рефлюксе и сопутствующей патологии характерно увеличение сроков сохранения болей, тошноты и рвоты.

Что касается чувства жжения за грудиной (изжоги) и дискомфорта в эпигастральной области, то для групп с рефлюксом без сопутствующей патологии и с сопутствующей патологией характерно равномерное распределение показателей в пределах от 1 до 7 случаев длительностью до 7 дней до 1 года без статистических различий ($p>0,05$). Длительность наличия симптомов более 1 года отсутствовала в обеих группах. В группе сравнения изжога и чувство дискомфорта в эпигастральной области отсутствовали, что показано в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Частота выявления чувства жжения за грудиной (изжоги) у пациентов с рефлюксом

Длительность протекания симптома	Группы пациентов				p
	Рефлюкс без сопутствующей патологии (n=43)		Рефлюкс с сопутствующей патологией (n=77)		
	Абсолют. число пациентов	Me [95 ДИ]%	Абсолют. число пациентов	Me [95 ДИ]%	
До 7 дней	4	9,3 [0,0–6,02]%	1	1,29 [0,0–4,1]%	0,065
От 1 до 2 месяцев	2	4,65 [0,0–6,02]%	7	9,09 [0,04–5,79]%	0,642
До 1 года	1	2,32 [0,0–6,02]%	2	2,59 [0,0–4,1]%	0,709
Более 1 года	0	0	0	0	0

Примечания: p – уровень статистической значимости

Таблица 5 – Частота выявления чувства дискомфорта в эпигастральной области у пациентов с рефлюксом

Длительность протекания симптома	Группы пациентов				p
	Рефлюкс без сопутствующей патологии (n=43)		Рефлюкс с сопутствующей патологией (n=77)		
	Абсолют. число пациентов	Me [95 ДИ]%	Абсолют. число пациентов	Me [95 ДИ]%	
До 7 дней	5	11,62 [0,06–8,06]%	3	3,89 [0,0–4,1]%	0,129
От 1 до 2 месяцев	1	2,32 [0,0–6,02]%	6	7,79 [0,04–5,79]%	0,449
До 1 года	2	4,65 [0,0–6,02]%	2	2,59 [0,0–4,1]%	0,46
Более 1 года	0	0	0	0	0

Примечания: p – уровень статистической значимости

Подводя итоги можно сказать, что рефлюкс чаще выявляется на фоне сопутствующей патологии гастродуоденальной зоны в виде гиперпластического и эрозивного гастритов, средняя длительность лечения детей с рефлюксом по отношению к группе сравнения возрастает на 3 дня. У пациентов с рефлюксом и сопутствующей патологией отмечается увеличение сохранения болей в эпигастральной области, тошноты и рвоты от 1 месяца до 1 года.

Заключение

1. Клинически достоверно чаще рефлюкс у детей сопровождался наличием болей в эпигастральной области, чувством жжения за грудиной (изжогой), желтым налетом на языке.

2. Рефлюкс в 77 случаях из 120 выявляется на фоне патологии гастродуоденальной зоны, а в 43 случаях из 120 присутствует, как первичная патология. часто определяется при гиперпластическом и эрозивном гастритах.

3. Для пациентов с рефлюксом без сопутствующей патологии характерно наличие болей в эпигастральной области, тошноту, рвоту длительностью до 7 дней. При наличии сопутствующей патологии определяется возрастание длительности сохранения болей от 1 месяца до 1 года, а тошнота и рвота присутствуют в течении от 1 до 2 месяцев. Кроме этого, чувство жжения за грудиной (изжоги) и дискомфорта в эпигастральной области в двух группах происходит равномерное распределение показателей в пределах от 1 до 7 случаев длительностью до 7 дней до 1 года без статистически значимых различий.

4. Дети с рефлюксом находились в стационаре от 12 до 14 дней. Средняя длительность лечения сопоставима: для 77 пациентов с рефлюксом и сопутствующей патологией гастродуоденальной зоны составила 13 дней, а для 43 пациентов без сопутствующей патологии составила 12 дней. Сам факт наличия рефлюкса увеличивает продолжительность лечения по сравнению с группой сравнения на 3 дня.

Литература

1. Губергриц Н.Б. Желчный рефлюкс: современные теория и практика. / Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Фоменко П.Г., Беляева Н.В. // – М.: Форте принт. – 2014. – 26 с.
2. Звягинцева Т.Д. Дуоденогастральный рефлюкс в практике врача-гастроэнтеролога: очевидные опасности и скрытая угроза / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай. // Гастроэнтерология. – 2012. – №1. – С. 11.
3. Галиев Ш.З. Дуоденогастральный рефлюкс как причина развития рефлюкс-гастрита / Галиев Ш.З., Амиров Н.Б. // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 2(8). – С.50 – 61.
4. Михайлузов С.В. Дуоденогастральный рефлюкс: особенности клинического течения / Михайлузов С.В., Михайлузова М.П., Николаева А.С. // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2018. – № 1(26). – С.32 – 39.
5. Топорков А.С. Эффективность селективных миотропных спазмолитиков для купирования абдоминальной боли / Топорков А.С. // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2011. – № 28. – С. 1752–1761.
6. Панько С.В. Значение суточного рН-мониторирования в диагностике рефлюксной патологии желудочно-кишечного тракта / С.В. Панько, Г.А. Журбенко, А.С. Карпицкий [и др.] // Биологические ритмы: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Брест. – 2012. – С.147–149.
7. Лялюкова Е.А. Синдром диспепсии в первичном звене здравоохранения: клинические варианты, тактика ведения пациентов / Лялюкова Е.А., Батищева Г.А., Визе-Хрипунова М.А. [и др.] // Трудный пациент. – 2019. – № 6–7(17). – С.38–46.
8. Nakos A. The Histological and Immunohistochemical Aspects of Bile Reflux in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease / Nakos A., Kouklakis G, Pitiakoudis M. [et al.] // Gastroenterology: Research and Practice. – 2011. – Vol. 2011. – P. 1–9.
9. Кайбышева В.О. Морфофункциональные особенности ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата / Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Коньков М.Ю. и др. // XX Рос. Гастроэнтерологическая Неделя 6–8 октября. РЖГТК. – 2014. – №5. – С. 7.
10. Минушкин О.Н. Особенности диагностики и лечения хронического рефлюкс-гастрита (билиарного) (ХРГБ) / Минушкин О.Н., Зверков И.В., Топчий Т.Б., Иневатова В.С. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы форума «Санкт-Петербург – Гастро-2020» – 2020. – №1–2. – С. 48.

FEATURES OF ACCOMPANYING PATHOLOGY IN CHILDREN WITH DUODENOGASTRAL REFLUX

Mazurenko N.N.

*«Health Department», Vitebsk children's clinical center,
Belarus*

Duodenogastric reflux is a pathological retrograde injection of duodenal contents into the stomach cavity with damage to the gastric mucosa and the development of erosive-ulcerative, catarrhal and / or functional disorders [1]. Duodenogastric reflux in children develops against the background of pathology of the gastroduodenal zone, clinically manifested by pain in the epigastric region, heartburn, yellow bloom on the tongue, nausea, vomiting, discomfort in the epigastric region. Duodenogastric reflux increases the duration of treatment in comparison with the comparison group by 3 days. For duodenogastric reflux with concomitant pathology, an increase in the duration of pain persistence is determined from 1 month to 1 year, and nausea and vomiting are present for 1 to 2 months.

Keywords: duodenogastric reflux, children, pathology of the gastroduodenal zone, dyspeptic disorders.

Поступила 15.09.2021

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ И ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D

Михно А.Г.¹, Солнцева А.В.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии,
д. Боровляны, Беларусь

В этом обзоре обсуждаются ключевые моменты гиповитаминоза D в детском возрасте в свете новых знаний. В работе представлены результаты клинического использования метода определения вероятности развития морбидного ожирения у детей с алиментарным ожирением и дефицитом витамина D. В настоящее время недостаточно клинических работ, описывающих взаимосвязи витамина D и развития разных формах ожирения у детей.

Ключевые слова: дети, ожирение, витамин D, инсулин.

Дефицит витамина D в детском возрасте является одной из основных проблем общественного здравоохранения в развитых странах. Увеличивающийся интерес, к воздействию дефицита витамина D на здоровье населения, способствует необходимости дальнейшие исследования влияния уровня витамина D в сыворотке крови у детей на развитие ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, онкологии и др. А также для улучшения скрининга, профилактики и лечения дефицита и/или недостатка витамина D в организме [1, 2]

По данным ученых дефицит витамина D у людей с ожирением влияет на развитие метаболических нарушений [3]. В последнее время дефицит D, определяемый как концентрация 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л или 20 нг/мл [3, 4], связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, дислипидемией, сахарным диабетом 2 типа, онкологией, рассеянным склерозом, депрессией, деменцией, психиатрическими заболеваниями и другие [1, 4, 5].

Цель исследования: разработать и внедрить метод определения вероятности развития морбидного ожирения у детей с алиментарным ожирением и дефицитом витамина D, для проведения комплекса мер, направленных на вторичную профилактику заболевания.

Материалы и методы исследования. Метод разработан на основании проведенного одномоментного сравнительного клинического и лабораторного обследования 85 детей с разными формами ожирения и 40 детей с нормальной массой тела в возрасте от 10,6 до 17,9 лет, наблюдавшихся в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска.

Измерены антропометрические показатели: рост, масса тела, окружность талии (ОТ). Антропометрия проведена по стандартной методике с точностью для роста и ОТ 0,1 см, для массы тела – 0,1 кг. Индекс массы тела рассчитывали по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса (кг)} : \text{рост (м)}^2$

Стадию полового развития определяли при помощи метода Таннера. Оценка антропометрических показателей выполнена с использованием центильных таблиц, рекомендуемых ВОЗ.

В зависимости от показателей ИМТ выделены подгруппы: морбидного ожирения (МО) (ИМТ более 99-й перцентили для пола и возраста) (ИМТ $32,65 \pm 4,71 \text{ кг/м}^2$, возраст $14,12 \pm 2,48$ лет) – 50 пациентов (27 мальчиков (ИМТ $33,15 \pm 4,54 \text{ кг/м}^2$, возраст $14,15 \pm 2,04$ лет) и 23 девочки (ИМТ $32,95 \pm 4,79 \text{ кг/м}^2$, возраст $14,16 \pm 2,65$ лет)); алиментарного ожирения (АО) (ИМТ 95–99-я перцентиль для пола и возраста)

(ИМТ $27,56 \pm 2,04$ кг/м², возраст $14,77 \pm 2,05$ лет) – 35 пациентов (18 мальчиков (ИМТ $27,63 \pm 2,11$ кг/м², возраст $14,59 \pm 2,00$ лет) и 17 девочек (ИМТ $28,04 \pm 1,98$ кг/м², возраст $14,96 \pm 2,11$ лет)).

Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), наличие алиментарного ожирения (ИМТ 95–99-я перцентиль для пола и возраста) или морбидного ожирения (ИМТ более 99-й перцентили для пола и возраста). Критерии исключения: наличие других форм ожирения или сопутствующих заболеваний и состояний, ассоциированных с ожирением; препубертат (I стадия по Таннеру); инсоляция в зимний период.

Группу контроля составили 40 пациентов (21 мальчик (ИМТ $20,25 \pm 2,12$ кг/м², возраст $13,88 \pm 2,99$ лет) и 19 девочек (ИМТ $19,72 \pm 2,36$ кг/м², возраст $14,73 \pm 2,40$ лет)) соответствующей стадии полового развития по Таннеру (ИМТ $20,06 \pm 2,23$ кг/м², возраст $14,21 \pm 2,75$ лет)

Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), нормальная масса тела (ИМТ 5–84-я перцентиль для возраста и пола). Критерии исключения: наличие эндокринных заболеваний; хронических заболеваний со стойким нарушением функции внутренних органов; препубертат (I стадия по Таннеру); инсоляция в зимний период.

Группы детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела были сопоставимы по полу ($\chi^2=0,572$; $p=0,45$) и возрасту ($U=9088,50$; $p=0,779$).

Проведена оценка антропометрических данных (масса, рост) с расчетом ИМТ, степени полового созревания по Таннеру, измерение САД и ДАД; исследование показателей метаболического и гормонального статусов.

Выполнено определение концентрации витамина D у 125 детей (ожирение $n=85$; контроль $n=40$) после получения информированного согласия родителей. Исследование выполнено методом иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием наборов DRG Diagnostics (США) и плащечного иммуноферментного анализатора на базе гормональной лаборатории УЗ «10-я городская клиническая больница». Осуществлено определение глюкозы в цельной крови исследовали ферментативным методом на автоматическом анализаторе глюкозы «Biosen 5030» (Германия). Уровни гликированного гемоглобина (HbA1C) определяли в капиллярной крови реагентами «Tosoh Corporation» (Япония) на анализаторе HCL – 723 G-X (Япония), референтный интервал 4,0–6,2%. Концентрацию инсулина выявляли иммунорадиометрическим анализом (IRMA) (Immunotech, Чехия).

Рассчитан индекс инсулинорезистентности (формула 1).

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак}}{22,5} \quad (1),$$

где показатель глюкозы приводится в ммоль/л, а показатель инсулина – в мкЕД/мл.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel for Windows 2003–2016, IBM SPSS Statistics 22. Проведена проверка соответствия данных нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова. Распределение исследуемым признакам считали нормальным при $p>0,05$. Применяли параметрические и непараметрические критерии, в зависимости от распределения. При нормальном распределении использовали параметрический t-критерий Стьюдента. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы (U-критерий Манна – Уитни). Для описания связи между двумя количественными признаками, использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r_p) (для нормального распределения) и Спирмена (r_s) (для распределения, отличного от нормального). Для расчета процентного соотношения использовали таблицы сопряженности. В зависимости от вида распределения характеристики были представлены в виде среднего значения ($m \pm 95\%$ ДИ); медианы (Me) и межквартильного размаха [LQ; UQ]. За уровень статистической значимости принимали вероятность $p=0,05$ (95% уровень доверия).

Нами был проведен анализ влияния факторов риска на формирование ожирения у детей с использованием метода логистической регрессии. Моделирование выявленных зависимостей в общей группе осуществлено также посредством бинарной логистической регрессионной модели, где в качестве зависимой переменной рассмотрена вероятность морбидного ожирения, в качестве влияющих переменных фигурировали ключевые факторы риска. Качество приближения моделей оценено по критерию максимального правдоподобия, по показателям отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия $-2LL$ и меры определенности R^2 (Nadelkerkes). Работоспособность моделей также представляет процент верно предсказанных случаев $C, \%$. Для оценки соотношения чувствительности и представительности моделей применена процедура построения ROC-кривых, количественно представленная нормированным показателем площади под кривой AUC, 95% доверительным интервалом (ДИ) и значимостью p для нее.

Результаты исследования. По итогам нашей работы у пациентов с ожирением отмечено увеличение уровней гликемии натощак у детей МО и мальчиков АО по сравнению с контролем (девочки МО 4,64 (4,205– 5,00) vs 4,31 (4,10 – 4,50) ммоль/л $U_{MO-K}=730,5$; $p=0,001$; мальчики АО 4,58 (4,10 – 5,00) vs 4,36 (4,05 – 4,55) ммоль/л $U_{AO-K}=499,5$; $p=0,036$; мальчики МО 4,78 (4,40 – 5,00) vs 4,36 (4,05 – 4,55) ммоль/л $U_{MO-K}=1110,0$; $p=0,0001$) в отличие от девочек АО, у которых не зарегистрировано достоверных изменений этого показателя (девочки АО 4,44 (4,10 – 4,80) vs 4,31 (4,10 – 4,50) ммоль/л $U_{AO-K}=487,0$; $p=0,163$). Нами не обнаружено межгрупповых (девочки $U_{AO-MO}=735,0$; $p=0,081$; мальчики $U_{AO-MO}=1233,50$; $p=0,115$) и половых (АО ($U=277,0$; $p=0,827$) и МО ($U=1961,0$; $p=0,579$)) различий концентрации гликемии натощак у мальчиков и девочек с ожирением.

Нами установлено повышение показателей HbA1c в подгруппах исследовательской группы относительно контроля, вне зависимости от пола (девочки АО 5,17 (4,90 – 5,40) vs 4,88 (4,78 – 5,10)% $U_{AO-K}=147,5$; $p=0,002$; МО 5,28 (5,07 – 5,46) vs 4,88 (4,78 – 5,10)% $U_{MO-K}=261,0$; $p=0,0001$; мальчики АО 5,19 (5,00 – 5,35) vs 4,87 (4,95 – 5,22)% $U_{AO-K}=185,5$; $p=0,008$; МО 5,26 (5,00 – 5,40) vs 4,87 (4,95 – 5,22)% $U_{MO-K}=512,0$; $p=0,0001$). Половых (АО $U=407,0$; $p=0,303$; МО $U=2621,5$; $p=0,192$) и межгрупповых (девочки $U_{AO-MO}=524,0$; $p=0,280$; мальчики $U_{AO-MO}=909,5$; $p=0,687$) отличий содержания HbA1c в крови у детей с ожирением не установлено.

В нашем исследовании зарегистрировано достоверное увеличение уровней инсулина у пациентов с АО (девочки 16,96 (9,90–19,20) мкЕд/мл; мальчики 18,07 (8,40–20,00) мкЕд/мл) и МО (девочки 21,56 (12,60–24,50) мкЕд/мл; мальчики 22,79 (12,75–25,40) мкЕд/мл) вне зависимости от пола в сравнении с группой контроля (девочки 8,35 (5,90–11,30) мкЕд/мл; мальчики 9,83 (7,90–11,40) мкЕд/мл) (девочки $U_{AO-K}=228,00$; $p=0,0001$; $U_{MO-K}=276,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{AO-K}=493,50$; $p=0,0001$; $U_{MO-K}=641,00$; $p=0,0001$). Половых отличий содержания инсулина в крови у детей АО ($U=424,00$; $p=0,43$) и МО ($U=2866,00$; $p=0,928$) не выявлено.

Уровень индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) у пациентов с АО (девочки 3,28 (1,97–3,94); мальчики 3,89 (1,75–4,27)) и МО (девочки 4,64 (2,37–5,32); мальчики 4,91 (2,55–5,46)) вне зависимости от пола и формы заболевания были достоверно выше показателей в сравнении с контролем (девочки 1,60 (0,99–2,18); мальчики 1,89 (1,53–2,30)) (девочки $U_{AO-K}=219,00$; $p=0,0001$; $U_{MO-K}=304,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{AO-K}=1050,50$; $p=0,0001$; $U_{MO-K}=592,50$; $p=0,0001$). Половых отличий уровней НОМА-IR в подгруппах ожирения не отмечено (АО $U=435,50$; $p=0,526$; МО $U=2793,00$; $p=0,05$). У пациентов с ожирением зарегистрировано значимое снижение уровня витамина D в сыворотке крови в сравнении с группой контроля вне зависимости от пола (девочки АО 26,31 (23,46–30,68) нг/мл; $U_{AO-K}=67,0$; $p_{AO-K}=0,0001$; девочки МО 20,09 (13,22–22,60) нг/мл; $U_{MO-K}=36,5$; $p_{MO-K}=0,0001$; мальчики АО 27,06 (24,06–31,01) нг/мл; $U_{AO-K}=161,5$; $p_{AO-K}=0,0001$; мальчики МО 21,01 (15,92–26,81) нг/мл; $U_{MO-K}=327,0$; $p_{MO-K}=0,0001$).

Установлено уменьшение показателей этого витамина у девочек МО в сравнении с АО (U=318,50; p=0,002) и у мальчиков МО относительно АО (U=654,00; p=0,008).

Для представления работоспособности разработанной прогностической модели в таблице 1 приведены параметры с указанием отрицательного удвоенного логарифма функции правдоподобия и меры определенности.

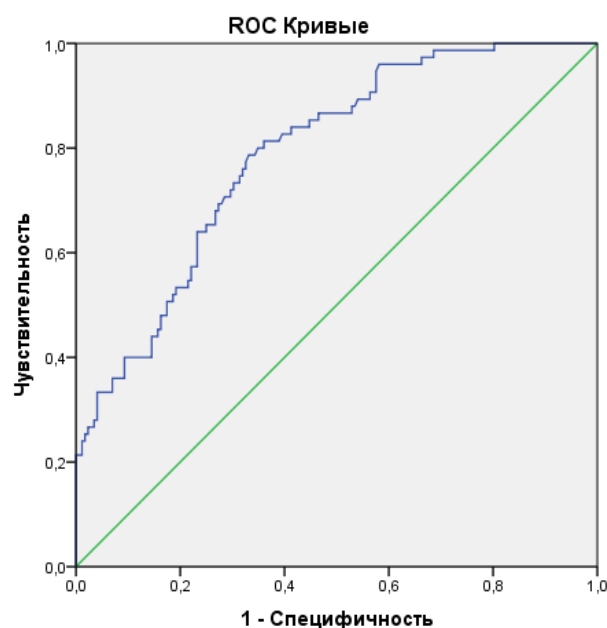
Таблица 1 – Параметры прогностической модели развития морбидного ожирения у детей с алиментарным ожирением

Модель	-2LL	R ²	C,%	AUC (нижняя граница–верхняя граница ДИ), p
$P=1/(1+e^{-(5,91+(-0,158 \times \text{витамин D}))})$	238,33	0,327	74,5	Витамин D 0,788 (0,73–0,85), 0,0001

где:

- 1) -2LL – минус удвоенный логарифм функции правдоподобия;
- 2) R² – коэффициент Найджелкерка;
- 3) C,% – процент предсказанных случаев по модели.
- 4) Витамин D – концентрация витамина D в сыворотке крови у пациента

Показатели качества модели, как видно из таблицы 1, высокие. ROC-кривые для данной модели представлены на рисунке 1. Объединенные тесты для коэффициентов модели дают $\chi^2=64,95$; p=0,0001.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 1 – ROC-кривые показателей прогностической модели развития ожирения у детей с алиментарным ожирением для переменной витамин D

Рассмотрим примеры расчета:

1. В случае значения витамина D 17,54 нг/мл риск будет $P=1:(1+e^{-(5,91+(-0,158 \times 17,54))})=0,96$, то есть 96%.

2. При уровне витамина D 26,35 нг/мл риск составит $P=1:(1+e^{-(5,91+(-0,158 \times 26,35))})=0,85$, то есть 85%.

3. С концентрацией витамина D в крови 32,05 нг/мл – $P=1:(1+e^{-(5,91+(-0,158 \times 32,05))})=0,69$, то есть 69%.

В случае если значение P менее 0,79 или 79% вероятность развития морбидного ожирения низкая. Принимается решение о наблюдении в соответствии с клиническим протоколом и ведением пациента с алиментарным ожирением. В случае если P больше

или равно 0,8 или 80% – высокая вероятность развития морбидного ожирения. Принимается решение о наблюдении в соответствии с клиническим протоколом и ведение пациента с морбидным ожирением.

Для проверки мощности математической модели был проведен дополнительный набор 42 детей с алиментарным ожирением (49,4% от числа детей, включенных в математическую модель) (ИМТ $28,25 \pm 3,79$ кг/м², возраст $14,01 \pm 2,15$ лет). Для контрольной группы проведено исследование 33 здоровых детей (ИМТ $20,87 \pm 2,31$ кг/м², возраст $13,68 \pm 2,59$ лет) соответствующей стадии полового развития по Таннеру.

По результатам расчета математической модели в исследуемой группе 40 (95,2%) подростков попало в группу с высокой вероятностью развития морбидного ожирения.

При проверке мощности математической модели получены: чувствительность 0,95; специфичность 0,88; прогностическая значимость положительного результата теста 0,91; прогностическая значимость отрицательного результата теста 0,94; отношение правдоподобия 7,86, что свидетельствует о высокой мощности предлагаемой математической модели и возможности использовать данный метод в комплексе медицинских услуг, направленных на вероятность развития морбидного ожирения у детей с алиментарным ожирением и дефицитом витамина D.

Заключение. Установлено статистически значимое снижение уровня витамина D у детей пубертатного возраста вне зависимости от формы ожирения и пола в сравнении с группой контроля.

По результаты проведенного обследования выявили, что витамин D является одним из значимых факторов риска формирования морбидного ожирения. Разработана прогностическая модель с высокой доказательностью (74,5%) для определения степени риска развития морбидного ожирения у детей с нормальной массой тела.

Литература

1. Михно, А. Г. Роль витамина D в изменении метаболического статуса детей с разными формами ожирения / А. Г. Михно // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; ред.: Е. А. Улезко [и др.]. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 367–374
2. Михно, А. Г. Витамин D и метаболический статус у детей с разными формами ожирения / А. Г. Михно, А. В. Солнцева // Рецепт. – 2021. – № 10. – С. 62–64.
3. Vranić, L., Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? / L. Vranić, I. Mikolašević, S. Milić // Medicina. – 2019. – Vol. 55, № 9. – P. 541.
4. Bessesen, D. H. Update on obesity / D. H. Bessesen // The J. of Clin. Endocrinol. and Metab. – 2008. – Vol. 93, № 6. – P. 2027–2034.
5. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population / J. P. Reis [et al.] // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124, № 3. – P. e371–e379.

DETERMINATION OF THE PROBABILITY OF DEVELOPMENT OF MORBID OBESITY IN CHILDREN WITH ALIMENTARY OBESITY AND DEFICIENCY OF VITAMIN D

Mikhno H.¹, Solntseva A.²

¹*«Belarusian State Medical University»,*

²*Republican scientific and practical center of children's Oncology, Hematology and immunology, Borovliany, Belarus*

This review discusses the key points of childhood vitamin deficiency in light of new knowledge. The article presents methods for determining the likelihood of developing morbid obesity in children with vitamin D deficiency.

Keywords: children, obesity, vitamin D, insulin

Поступила 15.10.2021

ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ ПРИ COVID-19

Ненартович И.А., Голобородько Н.В., Почкайло А.С.

*Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. Прекрасно известны преимущества грудного вскармливания в отношении профилактики различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, нарушений психоэмоционального развития и поведенческих расстройств, а также в снижении риска младенческой смертности, в том числе синдрома внезапной смерти младенца. Но массу вопросов вызывает безопасность грудного вскармливания матерями, инфицированными SARS-CoV-2. Доступно все больше исследований о действии вируса SARS-CoV-2 при грудном вскармливании. Понимание положительных и отрицательных последствий, которые это может иметь, важно для принятия осознанного решения. Рекомендовано поддерживать матерей с COVID-19 в сохранении и продолжении грудного вскармливания, учитывая низкую вирусную нагрузку SARS-CoV-2 в грудном молоке и его более низкую вирулентность. Наиболее вероятным путем передачи COVID-19 от матери ребенку остается воздушно-капельный.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, грудное молоко, грудное вскармливание.

Введение. Хорошо известны краткосрочные и долгосрочные эффекты грудного молока в отношении профилактики различных инфекционных и аллергических заболеваний, сердечно-сосудистой патологии, лейкемии, некротизирующего энтероколита, целиакии и воспалительных заболеваний кишечника. Неоспорима и его позитивная роль для нервно-психического развития, улучшения IQ, снижения риска дефицита внимания, нарушений психоэмоционального развития и поведенческих расстройств. Грудное вскармливание сопряжено со снижением младенческой смертности на 13% и синдрома внезапной смерти младенца на 36% [1].

Такие свойства грудного молока обусловлены его составом. Грудное молоко содержит углеводы, белки, жиры, витамины, минералы, пищеварительные ферменты и гормоны, богато иммунными клетками, включая макрофаги и стволовые клетки. Олигосахариды человеческого грудного молока обладают противои инфекционными свойствами в отношении таких возбудителей как сальмонелла, листерия и кампилобактер. Кроме того, олигосахариды имеют значение для развития разнообразного и сбалансированного микробиологического пейзажа кишечника, что немаловажно для адекватного врожденного и адаптивного иммунного ответа. Доказано, что материнское грудное молоко почти всегда содержит необходимые питательные вещества для роста и развития доношенных детей, даже при недостаточном питании матери [1].

Противовоспалительная защита грудного молока обеспечивается как химическими компонентами, так и клеточными взаимодействиями. Молозиво и переходное молоко защищают ребенка благодаря высокому содержанию гликопротеина, лактоферрина, обладающих многовекторными эффектами, лимфостимулирующим, противовоспалительным, антибактериальным, противовирусным и противогрибковым действием. Защитные функции лактоферрина объясняются его железосвязывающими свойствами, ингибированием интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли-альфа, стимуляцией активности и созревания лимфоцитов, сохранением антиоксидантной среды. Лактоферрин вместе с другими белками молока

защищает ребенка от бактерий и грибов. Исследования *in vitro* показали, что лактоферрин подавляет инвазию и рост респираторно-синцитиального вируса, напрямую взаимодействуя с гликопротеином F на поверхности вируса, который необходим для проникновения вируса. Также наблюдалось ингибирование аденовирусной инфекции при взаимодействии с лактоферрином *in vitro*. Срыгивание молока в нос у ребенка на грудном вскармливании предлагают рассматривать как защитный механизм: улучшается адгезия фагов к слизистой оболочке дыхательных путей и снижается риск респираторных инфекций у младенцев в долгосрочной перспективе [2].

Таблица 1 – Компоненты женского молока как факторы защиты [3]

Компонент	Функция	Концентрация (мг/мл)
Муцин	защита слизистых, противомикробное действие, модуляция иммунного ответа	1,6
Лактальбумин	противомикробное действие, модуляция иммунного ответа	2,6
Лактадгерин	модуляция воспаления	0,1
Казеин	защита слизистых, противовоспалительное действие	3,6
Иммуноглобулины	модуляция иммунного ответа	1,1
Лактоферрин	противомикробное и противопаразитарное действие	1,4
Аминокислоты	противомикробное действие, модуляция иммунной системы, созревание тканей	2,0

Немаловажным аргументом в пользу выбора грудного вскармливания матерью является экономическая составляющая и экологическая ответственность в виде уменьшения углеродного следа: нет необходимости покупать заменители грудного молока, исключаются вопросы производства, транспортировки и утилизации тары для фасовки детских смесей [1].

При обсуждении инфекционного процесса как противопоказания к грудному вскармливанию необходимо упомянуть, что Американская академия педиатрии рекомендует воздержаться от грудного вскармливания только в при наличии следующих заболеваний у матери: ВИЧ-инфекция (постоянно, в развитых странах), нелеченый бруцеллез, туберкулез с бактериовыделением (на первые 2 недели противотуберкулезной терапии), абсцесс молочной железы (на период 24–48 часов после вскрытия, дренирования и начала антибактериальной терапии). Ветряная оспа у матери (за 5 дней до родов и 2 дня после родов) является показанием для разобщения матери и ребенка, но возможно вскармливание сцеженным грудным молоком. Выделение из грудного молока условно-патогенной флоры (например, *S. aureus*) в любой концентрации при отсутствии клиники гнойно-воспалительного процесса молочной железы не требует каких-либо ограничений грудного вскармливания или какого-либо лечения. Также не налагаются ограничения грудного вскармливания на острый период респираторных инфекций, включая грипп, у матери. В случае вскармливания донорским молоком требуется обследование донора (исключение гепатитов В и С, ВИЧ, сифилиса; в посеве молока отсутствие роста патогенной флоры или менее 10⁵ КОЕ/мл нормальной флоры кожи), и 30-минутная пастеризация молока [4].

В стройную картину преимуществ грудного вскармливания и его приоритета (при отсутствии медицинских противопоказаний) внесло сумятицу новое инфекционное заболевание. С начала 2020 года, когда Всемирная организация здравоохранения объявила о новом штамме коронавируса SARS-CoV-2 как возбудителе COVID-19, во всем мире продолжается противодействие и изучение этой инфекции. В январе 2021 года, всего через год, было подтверждено около 85 миллионов случаев заболевания, в результате которых погибло более 1,8 миллиона человек. За тот же период родилось около 140 миллионов детей, и возникла большая дилемма в отношении возможной необходимости прекращения грудного вскармливания младенцев от инфицированных матерей [2]. Камнем преткновения является риск передачи вируса с грудным молоком. Два ключевых вопроса находятся в фокусе внимания исследователей: сохраняется ли в молоке живой вирус и нейтрализуют ли иммуноглобулины G и/или A молока антитела против SARS-CoV-2 [3].

Цель работы: проанализировать и систематизировать результаты исследований безопасности грудного вскармливания при инфекции COVID-19 по данным метаанализов и рандомизированных клинических исследований, представленных в крупных международных библиотеках за последний год.

Материалы и методы: проанализированы результаты поисковых запросов в ресурсах National Center for Biotechnology Information (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov) и Cochrane Database по поисковому запросу «breastfeeding COVID-19» с глубиной поиска 1 год. В настоящее исследование включены результаты рандомизированных клинических исследований и метаанализов.

Результаты и их обсуждение. По запросу «breastfeeding COVID-19» получено 5 результатов (National Center for Biotechnology Information). По аналогичному запросу в Cochrane Database публикаций нет. Выделенные по поисковым запросам статьи фокусируются на свойствах грудного молока, в них анализируются возможности передачи возбудителя от матери ребенку. Приводим краткое обобщение результатов отобранных исследований.

Молозиво женщин с положительным результатом на SARS-CoV-2 было исследовано с помощью ПЦР в реальном времени, РНК SARS-CoV-2 не был обнаружен ни в одном из образцов, полученных в первые несколько часов после доставки по окончании первого кормления новорожденного. Кроме того, ни у одного из новорожденных не развились симптомы COVID-19, результаты лабораторных исследований у них также не дали положительных результатов. Не менее интересен и тот факт, что рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II имеют очень низкую экспрессию в плаценте, что делает шансы вертикальной передачи через плаценту крайне низкими [1].

В настоящее время недостаточно доказательств в пользу вертикальной передачи SARS-CoV-2 в третьем триместре беременности. Статистически не подтверждено, каким путем безопаснее вести роды в плане профилактики COVID-19 у новорожденного. Родоразрешение путем операции кесарева сечения не обязательно безопаснее, чем роды через естественные родовые пути для предотвращения передачи COVID-19 от матери ребенку. Это соответствует рекомендациям ВОЗ о способах родоразрешения, которые подчеркивают, что основой решения должны быть акушерские показания [4].

Однако следует отметить, что по данным другого исследования SARS-CoV-2 был обнаружен в грудном молоке, полученном более чем через неделю после родов, но в этих случаях образцы молока были собраны с помощью электрического молокоотсоса. В этом исследовании анализировалось грудное молоко двух кормящих матерей, инфицированных SARS-CoV-2. После поступления и родов (день 0) четыре пробы от матери 1 были отрицательными; РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в грудном молоке матери 2 на 10, 12 и 13 дни, хотя более поздние образцы были отрицательными.

Обнаружение вирусной РНК в грудном молоке матери 2 совпало с появлением легких симптомов COVID-19 и положительным диагностическим тестом на SARS-CoV-2 у ее новорожденного. Однако точно не удалось установить, был ли этот новорожденный инфицирован в результате грудного вскармливания или другим путем [5].

Результаты предыдущих исследований, в которых проверялось человеческое грудное молоко на наличие SARSCoV-2, показали, что оно может выступать в качестве потенциального средства передачи инфекции от матери ребенку. Однако в грудном молоке был обнаружен не жизнеспособный вирус, а только РНК, следовательно, невозможно исключить контаминацию при контакте [1].

В 3 исследованиях была выделена РНК SARS-CoV-2 в грудном молоке, но существенным ограничением полученных данных является тот факт, что участвовавшие в исследовании матери не носили маски, а также то, что в работе не был использован культуральный метод (то есть не ясно, был ли вирус жизнеспособным) [6, 7, 8].

Большинство опубликованных исследований, к сожалению, имеют общие ограничения: малочисленные выборки, четко не указан способ сбора и использованный для исследования молока лабораторный метод. Это дает почву для некоторого скепсиса. Ведь обнаружение РНК SARS-CoV-2 в грудном молоке и/или груди не обязательно указывает на наличие жизнеспособного инфицирующего вируса. Так, в единственном исследовании, в котором оценивали жизнеспособность SARS-CoV-2 в грудном молоке, положительный результат на РНК SARS-CoV-2 был получен только в единственном образце грудного молока, но в этой пробе не было вирусов, способных к репликации [1].

Согласно результатам пилотного исследования в грудном молоке женщин с подтвержденной инфекцией COVID-19 содержатся иммуноглобулины А к SARS-CoV-2 на протяжении как минимум 13 недель от появления симптомов COVID-19. Грудное молоко инактивирует SARS-CoV-2 независимо от наличия в нем антител к этому возбудителю, эта способность сохраняется после пастеризации высоким давлением. Не выявлено корреляции уровня антител в молоке и крови женщин [9].

При исследовании грудного молока матерей, получивших вакцины на основе мРНК SARS-CoV-2, были выявлены иммуноглобулины А, М и G к SARS-CoV-2 через 6 недель после вакцинации. Также описано, что новорожденные получили эти антитела с грудным молоком. Выделенные антитела обладали нейтрализующим эффектом против SARS-CoV-2, что свидетельствует о потенциальном механизме защиты детей при вакцинации их матерей [1]. К сожалению, доступные исследования лимитированы объемом выборки, необходима дальнейшая прицельная работа в этом направлении с оценкой авидности антител к SARS-CoV-2 в грудном молоке вакцинированных женщин.

В грудном молоке инфицированных матерей были обнаружены IgA-антитела против SARS-CoV-2, что может объяснить более легкое течение болезни у грудных младенцев при их заражении в будущем [2]. РНК SARS-CoV-2 в грудном молоке встречается редко. Передача вируса при грудном вскармливании ассоциирована с легкими симптомами у младенцев. Антитела против SARS-CoV-2 обнаруживаются чаще. Учитывая низкую вирусную нагрузку SARS-CoV-2, обнаруживаемую в грудном молоке, и его более низкую вирулентность, матерей с COVID-19 следует всесторонне поддерживать в кормлении грудью [10].

Наиболее частым и актуальным путем передачи COVID-19 от матери ребенку является воздушно-капельный [1]. Поэтому особое внимание уделяется мерам, предпринимаемым для минимизации риска передачи инфекции во время кормления грудью: правильное использование масок, мытье рук, регулярное очищение и дезинфекция всех поверхностей, с которыми соприкасается инфицированная мать, тщательное мытье и стерилизация приспособлений для кормления грудных детей до и

после использования, обмывание груди марлей, пропитанной водой с мылом, категорический запрет совместного сна матери и ребенка (в одной постели). В качестве альтернативы предлагают, чтобы ребенка кормил сцеженным материнским молоком здоровый член семьи или опекун [2].

Таким образом, грудное молоко в большей степени выступает как фактор защиты, ведь с ним ребенок получает антитела против SARS-CoV-2. На этом базируются рекомендации продолжения грудного вскармливания [2, 10] при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у матери [1]. Особенное внимание уделяется соблюдению рекомендаций по предотвращению передачи возбудителя воздушно-капельным путем. В тех случаях, когда состояние матери требует ее разобщения с ребенком, предлагается кормить его сцеженным материнским молоком. Если это невозможно, прибегают к кормлению пастеризованным донорским молоком (в тех странах, где законодательно разрешены банки донорского грудного молока), а при невозможности кормления и донорским грудным молоком – временный перевод на соответствующий потребностям и физиологическим возможностям ребенка заменитель грудного молока [1].

Заключение. Различные научные исследования показали наличие антител против SARS-CoV-2 в грудном молоке, как при заражении матери, так и после вакцинации. Передача антител против SARS-CoV-2 через грудное молоко подтверждена, но убедительных доказательств инфицирования ребенка через грудное молоко не получено. РНК SARS-CoV-2 обнаружена в грудном молоке, но жизнеспособных вирусов выявлено не было. Таким образом, грудное молоко в большей степени выступает как фактор защиты, ведь с ним ребенок получает антитела против SARS-CoV-2. На этом базируются рекомендации продолжения грудного вскармливания при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у матери при обязательном соблюдении мер защиты.

Литература

1. Pérez-Bermejo, M. COVID-19: Relationship and Impact on Breastfeeding- A Systematic Review [Electronic resource] / Pérez-Bermejo M. [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Mode of access: <https://doi.org/10.3390/nu13092972>. – Date of access: 13.10.2021.
2. Vassilopoulou, E. Breastfeeding and COVID-19: From Nutrition to Immunity [Electronic resource] / Vassilopoulou E. [et al.] // *Front Immunol* – 2021. – Mode of access: doi: 10.3389/fimmu.2021.661806. – Date of access: 13.10.2021.
3. Da Costa, A.V. Breastfeeding importance and its therapeutic potential against SARS-CoV-2 [Electronic resource] / da Costa A.V. [et al.] // *Physiological Reports*. – 2021. – Mode of access: doi.org/10.14814/phy2.14744. – Date of access: 04.07.2021.
4. Breastfeeding and the Use of Human Milk [Electronic resource] // *Pediatrics*. – 2012. – Mode of access: doi.org/10.1542/peds.2011-3552. – Date of access: 14.10.2021
5. Tolu, L.B. Vertical transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A scoping review [Electronic resource] / Tolu L.B. [et al.] // *PLoS One* – 2021. – Mode of access: doi: 10.1371/journal.pone.0250196. – Date of access: 13.10.2021
6. Zhu, C. Breastfeeding Risk from Detectable Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Breastmilk / Zhu C. [et al.] // *J. Infect.* – 2020. – № 81. – P. 452–482.
7. Kimberlin, D.W. Breast Milk and COVID-19: What Do We Know? [Electronic resource] / Kimberlin D.W. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Mode of access: doi.org/10.1093/cid/ciaa800. – Date of access: 03.03.2021.
8. Groß, R. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk / Groß R. [et al.] // *Lancet*. – 2020. – № 21. – P.31181 – 31188.
9. Van Keulen, B.J. Human Milk from Previously COVID-19-Infected Mothers : The Effect of Pasteurization on Specific Antibodies and Neutralization Capacity [Electronic resource] / van Keulen, B.J. [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Mode of access: doi.org/10.3390/nu13051645. – Date of access: 04.07.2021.
10. Zhu, F. SARS-CoV-2 genome and antibodies in breastmilk: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / Zhu F. [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. – 2021. – Mode of access: doi: 10.1136/archdischild-2020-321074. – Date of access: 13.10.2021.

BREASTFEEDING AND COVID-19

Nenartovich I., Halabarodzka M., Pachkaila A.

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

Breastfeeding has been shown to be a protective factor against various infectious and noninfecting diseases. Similarly, it has a positive impact on neurodevelopment, improving IQ and may reduce the risk of other conditions such as attention deficit, generalized developmental disorders and behavioral disorders. Breastfeeding can prevent infant mortality worldwide, and reduces the risk of sudden infant death. Despite the work carried out to date, there is still much uncertainty in daily clinical practice regarding the safety of nursing babies and the perceived advantages and disadvantages of interrupting breastfeeding by SARS-CoV-2-infected mothers. Increasingly more studies are available on the impact of the SARS-CoV-2 virus on breastfeeding. Understanding the positive and negative impacts it can have been essential if we want to respond appropriately. Considering the low proportion of SARS-CoV-2 genome detected in breast milk and its lower virulence, mothers with COVID-19 should be supported to breastfeed. The most likely mother-child transmission is through respiratory droplets.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; breast milk; breastfeeding.

Поступила 15.10.2021

УДК 616-053.34-001-036.22:618.4(476)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ РОДОВОГО ТРАВМАТИЗМА У НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА ПЕРИОД 2015–2020 ГОДЫ

Паюк И.И., Шилова С.Д.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь*

Резюме. В Республике Беларусь за 2015–2020 годы число регистрации родовых травм у новорожденных уменьшилось в 1,2 раза. Чаще всего данная патология отмечалась у младенцев с массой тела при рождении от 2 500 г до 4 000 г. Основными факторами риска, влияющими на формирование родовой травмы новорожденных, являлись фето-плацентарная недостаточность, приводящая к внутриматочной гипоксии плода и асфиксии в родах; аномальная родовая деятельность с нарушением биомеханизма родов, требующая применения акушерских пособий. Определена тесная корреляционная связь ($r=0,94$) между диагностикой внутриматочной гипоксии плода и асфиксии в родах и выявлением родовой травмы, а также применением акушерских пособий ($r=0,84$).

Ключевые слова: новорожденные, родовая травма, внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах.

Цель работы: определить уровень заболеваемости родовой травмой среди новорожденных детей, оценить динамику данного показателя за период 2015–2020 годы в Республике Беларусь.

Введение: В настоящее время акушеры, педиатры и патологоанатомы все реже обсуждают проблему родовой травмы. Это обусловлено уменьшением количества грубых родовых травм, ведущих к смертельному исходу, что связано с увеличением количества кесаревых сечений и успехами реанимационной службы. В то же время имеются данные об увеличении за последнее десятилетие количества инвалидов с детства, у большинства из которых определяются поражения ЦНС. В связи с этим родовая травма остается актуальнейшей проблемой перинатальной медицины.

Родовая травма – это группа заболеваний, вызванных воздействием различных факторов во время родов. В МКБ 10 пересмотра к родовой травме относятся 49 кодов, отражающих повреждения различных органов и тканей.

В структуре заболеваемости новорожденных по данным Е.П. Сушко и соавт., частота родовой травмы составляет 3–8 % среди всех родившихся детей [1]. Перинатальные поражения нервной системы ведут к инвалидизации в 35–40 % случаях [2].

К перинатальному периоду относятся: антенатальный, интранатальный и ранний неонатальный период. Антенатальный период начинается с 22 недели внутриутробного развития и оканчивается началом родового акта; интранатальный период включает в себя акт родов от начала родовой деятельности до момента рождения ребенка; ранний неонатальный период от момента рождения до 7 суток жизни и поздний неонатальный период – от 7 до 28 суток жизни. При воздействии неблагоприятных факторов в эти периоды могут развиваться перинатальные заболевания у новорожденных, в том числе и родовая травма.

Причинами родового травматизма во время беременности могут быть: наличие экстрагенитальной патологии, осложнения беременности, в особенности хроническая маточно-плацентарная недостаточность, ведущая к возникновению хронической гипоксии плода и его гипотрофии, низкий социальный статус и вредные привычки беременной, такие как курение, злоупотребление алкоголем, наркомания. Играть роль также неполноценное питание беременной, профессиональные вредности.

Во время родового акта на формирование родовой травмы у новорожденных влияют: чрезмерная сила мышечных сокращений матки при ситуации, предрасполагающей к травме, аномалии расположения плода, его крупная масса, уменьшение размеров и ригидность родовых путей, затяжные, быстрые и стремительные роды.

Предрасполагающими состояниями (длительная гипоксия, нарушения питания и роста плода, внутриутробные инфекции, недоношенность) во время беременности и в родах увеличивают вероятность родового травматизма даже при нормальном течении родов.

Важную роль в возникновении родовой травмы играют нарушение биомеханизма родов во время родового акта, особенно при тазовом предложении плода и разгибательных вставлениях, погрешности оказания акушерского пособия во втором периоде родов. Родовая травма новорожденного может оказывать серьезное влияние на дальнейшее физическое здоровье и интеллектуальное развитие ребенка. Все это делает родовую травматизм одной из актуальнейших проблем акушерства и гинекологии, неонатологии и педиатрии, детской неврологии и травматологии.

Материалы и методы исследования. Эпидемиологический и системно-структурный анализ заболеваемости новорожденных родовой травмой в Республике Беларусь проведен за период 2015–2020 годы по данным государственной статистической отчетности 1-помощь беременным (Минздрав) «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам». Структуру родовой травмы составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96) из них разрыв внутричерепных тканей и кровоизлияние вследствие родовой травмы (P10-P10.9), другие родовые травмы центральной нервной системы (P11-P11.9), родовая травма волосистой части головы (P12-P12.9), родовая травма скелета (P13-P13.9), родовая

травма периферической нервной системы (P14-P19.9), другие родовые травмы (P15-P19.9), внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах (P20, P21). Результаты обработаны с использованием программного обеспечения Windows-XP, Excel с расчетом показателя заболеваемости родовой травмой на 1000 рожденных детей, а также с расчетом удельного веса (%) – [число случаев x 100 / на общее число случаев]. Динамика показателя оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 , корреляционный анализ методом Пирсона.

Результаты и их обсуждение. В Республике Беларусь с 2015 по 2020 годы, как и во всем мире, отмечалось снижение рождаемости. Среди заболеваемости новорожденных первое место занимали отдельные состояния, возникшие в перинатальный период. Их количество оставалось относительно стабильным за анализируемый период (251,9 в 2015 году и 255,1 в 2020 году на 1000 родившихся). Наибольший уровень регистрировался в 2018 году и составил 267,7 ‰, наименьший – в 2016 году, что представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 – Динамика показателя заболеваемости новорожденных, отдельными состояниями, возникшими в перинатальном периоде за 2015–2020 годы в Республике Беларусь (‰)

В группу отдельных состояний перинатального периода включена родовая травма различного генеза, которая составляет от 8,77 % в 2020 году до 10,37 % в 2015 году. Данные представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 – Удельный вес (%) количества случаев родовой травмы у новорожденных от общего числа отдельных состояний, возникших в перинатальном периоде

В Республике Беларусь за анализируемый период отмечалось снижение в 1,2 раза случаев родовой травмы с 26,14 в 2015 году до 22,38 в 2020 году на 1 000 родившихся детей, что показано на рисунке 3.



Рисунок 3 – Число случаев регистрации родовой травмы за период 2015–2020 годы на 1 000 родившихся детей в Республике Беларусь

Как видно на рисунке 4, использование акушерских пособий (число наложений щипцов и вакуум экстракторов) в 2015–2020 годах остается в республике относительно стабильным от 0,80 % до 0,92 % от общего числа родов.



Рисунок 4 – Удельный вес (%) родов с использованием наложения вакуум аспирата и акушерских щипцов в Республике Беларусь за период 2015–2020 годы

Нами было изучено распределение детей по массе тела при рождении, у которых регистрировался диагноз родовой травмы различного генеза. Было установлено, что чаще всего данная патология отмечалась у младенцев с массой тела при рождении от 2 500 г до 4 000 г. Данные представлены на рисунке 5.

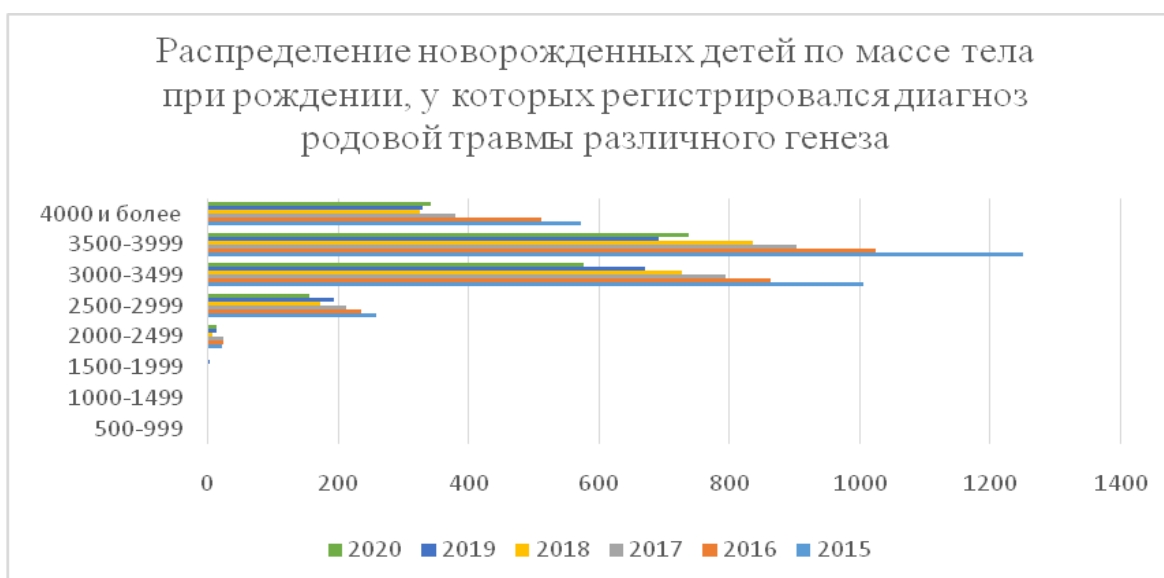


Рисунок 5 – Распределение детей по массе тела, у которых регистрировалась родовая травма в 2015–2020 годах

Среди отдельных заболеваний перинатального периода у новорожденных большую роль играет внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах. За анализируемый период данное состояние выявлялось у каждого третьего новорожденного, у которого в дальнейшем было выявлено состояние, которое входило в группу отдельных состояний, возникших в перинатальном периоде. Число случаев регистрации внутриматочной асфиксии и гипоксии в родах представлено на рисунке 6.



Рисунок 6 – Число случаев внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах за период 2015–2020 годы (‰)

При проведении корреляционного анализа между общим числом использования акушерских пособий и количеством диагностики родовой травмы была получена тесная корреляционная зависимость ($r=0,84$), также была получена тесная корреляционная зависимость между диагностикой внутриматочной гипоксии плода и новорожденного и выявлением родовой травмы ($r=0,94$).

Заключение. В Республике Беларусь за 2015–2020 годы число регистрации родовых травм у новорожденных уменьшилось в 1,2 раза. Чаще всего данная патология, отмечалась у младенцев с массой тела при рождении от 2 500 г до 4 000 г. Основными факторами риска, влияющими на формирование родовой травмы новорожденных, являлись маточно-плацентарная недостаточность, приводящая к внутриматочной гипоксии плода и новорожденного; аномальная родовая деятельность с нарушением биомеханизма родов, требующие применения акушерских пособий. Выявлена тесная корреляционная связь между диагностикой внутриматочной гипоксии плода и новорожденного и выявлением родовой травмы и применением акушерских пособий.

В современном родильном доме с целью снижения родового травматизма необходимо проводить раннюю диагностику гипоксии плода и новорожденного; осуществлять рациональное ведение родов при крупной массе плода со своевременным решением вопроса об изменении тактики ведения родов; постоянно совершенствовать профессиональные навыки врачей и акушерок при оказании акушерского пособия; внедрять в практику современные перинатальные технологии и достижения клинической неонатологии.

Литература

1. Сушко, Е.П. Неонатология / Е.П. Сушко, В.И. Новикова, Л.М. Тупикова, Г.А. Шишко, Г.К. Шевченко. – Минск. – 1998. – 415 с.
2. Иванов, Д.О. Неврологические нарушения у недоношенных детей, перенесших инфекционно-септический процесс в неонатальный период / Д.О. Иванов // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2012. – № 1. – С. 69–73.

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF CASES OF DIAGNOSIS OF BIRTH TRAUMA OF NEWBORNS IN THE REPUBLIC OF BELARUS FOR THE PERIOD 2015–2020

Payuk I.I., Shilova S.D.

*Educational Institution «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Belarus*

In the Republic of Belarus for 2015–2020. the number of birth trauma registrations in newborns decreased by 1,2 times. Most often, this pathology was observed in infants with a birth weight of 2 500 to 4 000 kg. The main risk factors influencing the formation of birth trauma in newborns were fetal-placental insufficiency, leading to intrauterine hypoxia of the fetus and asphyxia during labor, abnormal labor activity with impaired labor biomechanism, requiring the use of obstetric benefits. A close correlation ($r=0,94$) was determined between the diagnosis of intrauterine fetal hypoxia and asphyxia during childbirth and the detection of birth trauma, as well as the use of obstetric aids ($r=0,84$).

Keywords: newborns, birth trauma, intrauterine hypoxia and birth asphyxia.

Поступила 08.09.2021

ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Песковая Н.А.¹, Солнцева А.В.²

¹ *Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения,*

² *Республиканский научно-практический центр детской онкологии,*

гематологии и иммунологии»,

Минск, Беларусь

Резюме. Синдром Шерешевского-Тернера ассоциирован с рядом аутоиммунопатий, наиболее распространенной из которых является гипотиреоз, возникший вследствие тиреоидита Хашимото. Актуальным является вопрос раннего выявления нарушений тиреоидного статуса у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера для их своевременной коррекции и организации динамического наблюдения. В публикации представлены результаты собственного исследования, в котором проанализирована частота сочетания в детском возрасте синдрома Шерешевского-Тернера и гипофункции щитовидной железы. Показано, что тиреоидная дисфункция ассоциирована с высоким уровнем АТ к ТПО, изменениями объема и структуры щитовидной железы и чаще выявляется у девочек в возрасте старше 11,5 лет.

Ключевые слова: синдром Шерешевского-Тернера, дети, гипотиреоз, тиреоидит.

Введение. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) является генетически детерминированным заболеванием, ассоциированным с рядом аутоиммунопатий (сахарный диабет 1 типа, тиреоидит Хашимото, целиакия, алопеция, витилиго, псориаз, ювенильный ревматоидный артрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит) [1]. По данным проведенных исследований частота их встречаемости при СШТ выше, чем в общей популяции [2,3]. В настоящее время причины предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям у пациенток с СШТ не уточнены. К факторам, объясняющим частое сочетание аутоиммунной патологии и СШТ, относят гаплонедостаточность генов X-хромосомы, повышенную выработку клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-8, фактора некроза опухолей α , гипогонадизм и эстрогенотерапию [2]. К нарушению процессов иммунной регуляции приводит гаплонедостаточность, по меньшей мере, одного из десяти генов, локализованных на X-хромосоме. Например, делеция гена FOXP3, расположенного на коротком плече X-хромосомы, ассоциирована с развитием полиэндокринопатии и энтеропатии. На сегодняшний день активно изучается роль эстрогенов и вариантов кариотипа в формировании аутоиммунной патологии при СШТ. Так, в исследовании Vakalov и соавт. у пациенток с СШТ была показана связь овариальной недостаточности и отсутствия второй нормальной X-хромосомы с высокой частотой тиреоидита Хашимото и, возможно, другими аутоиммунными заболеваниями [4]. Обсуждается роль изохромосомы по длинному плечу (iso-Xq) в нарушении иммунной регуляции и развитии аутоагрессии при СШТ [2,3].

Отмечено, что наиболее частой сопутствующей патологией при СШТ является тиреоидит Хашимото [1]. Большинство случаев аутоиммунного тиреоидита ведет к развитию гипотиреоза. Но при манифестации аутоиммунопатии пациентки могут не иметь клинических проявлений гипофункции щитовидной железы. Болезнь Грейвса встречается у 1,7–3,0% детей с СШТ. В работе Mortensen (2009) установлено увеличение риска развития одной или нескольких эндокринопатий у пациенток с СШТ с возрастом [5].

Европейским обществом эндокринологов предложены рекомендации по скринингу тиреоидной дисфункции у пациенток с СШТ с определением уровней тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (Т4св) при постановке диагноза и ежегодном динамическом наблюдении [1].

Цель исследования: Проанализировать частоту сочетания в детском возрасте синдрома Шерешевского-Тернера и тиреоидной дисфункции.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 183 пациенток с СШТ в возрасте от 1 до 18 лет, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» в 2001–2021 гг. Всем пациенткам, включенным в исследование, определена тиреоидная функция при первичном обращении к эндокринологу и оценена в динамике при дальнейшем наблюдении. В зависимости от варианта кариотипа обследованные разделены на 4 группы: 1 – с моносомией X (n=92), 2 – с мозаицизмом 45,X/46XX (45,X/47,XXX/46,XX, 45,X/47XXX) (n=27), 3 – с наличием изохромосомы X по длинному плечу – iso-Xq (n=24), 4 – с другими структурными аномалиями X хромосомы (n=40).

Проанализированы сывороточные уровни ТТГ, Т4 св, антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО), результаты ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы. При выкопировке данных из медицинских карт амбулаторного пациента (форма 025/у) установлено определение показателей тиреоидного статуса радиоиммунным или иммуноферментным анализом (в зависимости от доступности метода диагностики на момент выполнения обследования). Согласно рекомендациям Консенсуса Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА) по диагностике и лечению субклинического гипотиреоза у беременных женщин и детей (2014 год) и учитывая отсутствие референсного возраст-специфического диапазона уровня ТТГ для используемых методов его уровень более 5 мЕд/л расценен как повышенный. За границы «условно нормальных» уровней АТ к ТПО приняты показатели 0–100 мЕд/л.

УЗИ ЩЖ проведено на базе отделения лучевых методов диагностики линейным датчиком частотой 7,5–10 МГц. У пациенток определены линейные размеры органа, с последующим вычислением его объема, а также оценены экзогенность и структура тиреоидной ткани. Объем ЩЖ обследуемого пациента рассчитан по формуле Брунна. Для оценки объема щитовидной железы были использованы нормативные показатели объема ЩЖ у детей относительно площади поверхности тела, предложенные ВОЗ и Международным советом по контролю за йоддефицитными заболеваниями.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программного пакета SPSS Statistics 22.0 и Microsoft Office Excel 2007. Характер распределения определен при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Признаки, не имевшие приближенно нормального распределения, описаны при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха – значения 25-го и 75-го перцентилей и представлены в виде Me (25;75). Достоверность показателей в выборках оценена с помощью t-критерия Стьюдента для параметрического распределения и критерия Манна-Уитни при непараметрическом распределении. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2). Для корреляционного анализа проведен расчет коэффициента корреляции Спирмена (ρ) и оценена его статистическая значимость.

Результаты и их обсуждение. Диагноз СШТ выставлен пациенткам по результатам кариотипирования в возрасте 9,8 (3,8;12,8) лет. При исследовании показателей тиреоидного статуса у 42,08% (77) девочек отмечен эутиреоз, у 57,92% (106) – гипотиреоз (у 47,54% (87) пациенток – субклинический гипотиреоз, у 8,74% (16) – манифестный гипотиреоз, гипотироксинемия – у 1,09% (2) девочек,

вторичный гипотиреоз в составе множественной врожденной гипотизарной недостаточности у одного ребенка (0,55%). Гиперфункции ЩЖ у пациенток исследуемой группы выявлено не было. Нами установлено, что наиболее частым проявлением тиреоидной дисфункции явился субклинический гипотиреоз ($\chi^2=121,07$; $p<0,001$). Высокая распространенность заболеваний ЩЖ среди пациенток с СШТ подтверждается и данными литературы. Так в исследовании, проведенном украинскими авторами (2016) тиреоидная дисфункция зарегистрирована у 41,43% пациенток с СШТ [6], в работе Grossi (2013) – у 21,1% [7].

Возраст обследованных на момент диагностики дисфункции ЩЖ составил 10,7 (7,8;13,2) лет. В соответствии с периодизацией детского возраста, предложенной С.А. Ляликовым и соавт., выделены следующие подгруппы пациенток: 1-я – возраст менее 2-х лет, 2-я – с 2-х до 4-х лет 11 месяцев, 3-я – с 5-ти до 8-ти лет 11 месяцев, 4-я – с 9-ти до 11лет 6 месяцев, 5-я – с 11 лет 7 месяцев до 13-ти лет 11 месяцев и 6-я – с 14-ти до 18-ти лет, что показано в таблице 1. Проведена оценка частоты манифестации тиреоидной патологии у девочек с СШТ в разные возрастные периоды.

Таблица 1 – Распределение случаев манифестации тиреоидной гипотизарной дисфункции у детей с СШТ в зависимости от возраста

Показатель	Возрастная подгруппа					
	1 n=5	2 n=11	3 n=18	4 n=25	5 n=29	6 n=18
Впервые выявленные случаи тиреоидной гипотизарной дисфункции,%	4,72	10,38	16,98	23,58	27,36	16,98
Статистическая значимость различий между подгруппой 1 и подгруппами 2–5, χ^2	-	2,29 $p>0,05$	7,77 $p<0,01$	14,64 $p<0,001$	15,55 $p<0,001$	7,77 $p<0,01$
Впервые выявленные случаи субклинического гипотиреоза,% (абс)	4,60 (4)	10,34 (9)	17,24 (15)	22,99 (20)	27,59 (24)	17,24 (15)
Статистическая значимость различий между подгруппой 1 и подгруппами 2–5 при субклиническом гипотиреозе, χ^2	-	2,38 $p>0,05$	8,21 $p<0,01$	14,22 $p<0,001$	19,57 $p<0,001$	8,21 $p<0,01$
Впервые выявленные случаи манифестного гипотиреоза,% (абс)	6,25 (1)	12,50 (2)	12,50 (2)	18,75 (3)	31,25 (5)	18,75(3)
Статистическая значимость различий между подгруппой 1 и подгруппами 2–5 при манифестном гипотиреозе, χ^2	-	2,3 $p>0,05$	2,3 $p>0,05$	7,4 $p<0,01$	20,51 $p<0,001$	7,4 $p<0,01$

Установлено, что доля пациенток с впервые диагностированной тиреоидной дисфункцией увеличивается с возрастом. Максимальное количество новых случаев субклинического и манифестного гипотиреоза зарегистрировано в возрастной подгруппе с 11 лет 7 месяцев до 13-ти лет 11 месяцев, что совпадает с данными, приведенными другими авторами. Так, в исследовании Gawlik A. наибольшая частота выявления субклинического гипотиреоза зарегистрирована в возрасте от 12 до 14 лет. Распространенность патологии щитовидной железы среди девочек с СШТ за 4,6 лет наблюдения увеличилась с 25,5 до 50% [8].

Высокая выявляемость дисфункции ЩЖ в указанный возрастной период совпадает с высокой частотой диагностики СШТ в этом возрасте и может быть связана с проведением расширенного диагностического обследования пациенток с впервые выявленным генетическим синдромом. Случай вторичного гипотиреоза диагностирован у пациентки с СШТ в возрасте 9,0 лет, гипотироксинемия – у девочек 6,8 и 9,5 лет.

При оценке тиреоидной функции в подгруппах пациенток с разными вариантами кариотипа статистически значимых различий в частоте встречаемости субклинического и манифестного гипотиреоза не установлено, что отображено в таблице 2.

Таблица 2 – Функциональное состояние щитовидной железы в подгруппах пациенток с СШТ в зависимости от кариотипа, % (абс)

Функциональное состояние щитовидной железы	Подгруппы пациенток с вариантами кариотипа				Статистическая значимость различий, χ^2
	45,X, n=92	45,X/46,X, n=27	iso-Xq, n=24	Структурные аномалии X хромосомы, n=40	
Эутиреоз, % (абс)	44,57 (41)	44,44 (12)	41,67 (10)	35,00 (14)	2,49; p>0,05
Субклинический гипотиреоз, % (абс)	45,65 (42)	44,44 (12)	45,83 (11)	55,00 (22)	2,87; p>0,05
Манифестный гипотиреоз, % (абс)	8,69 (8)	3,70 (1)	12,5 (3)	10,00 (4)	3,08; p>0,05
Гипотироксинемия, % (абс)	1,09 (1)	3,70 (1)	-	-	1,43; p>0,05
Вторичный гипотиреоз, % (абс)	-	3,70 (1)	-	-	-

Повышенные уровни АТ к ТПО отмечены у 33,88% (62) девочек с СШТ, что подтверждает предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям при этой генетической патологии.

При сравнительном анализе доли пациенток с повышенными уровнями АТ к ТПО в подгруппах с СШТ с нормальной и нарушенной функцией ЩЖ нами были получены достоверные различия. В подгруппе обследованных с гиподисфункцией щитовидной железы этот показатель составил 48,11% (51), что достоверно выше в сравнении с девочками с эутиреозом (14,29%) ($\chi^2=26,64$; p<0,001).

Связь гиподисфункции щитовидной железы с высоким уровнем АТ к ТПО показана в работах других авторов. Так, в исследовании Gawlik A. и соавт (2011), субклинический гипотиреоз был установлен у 31,4% девочек с СШТ, а у 36% определены положительные аутоантитела к щитовидной железе [8]. Мета-анализ 18 исследований, проведенный в 2018 г. Mohamed и соавт. и включивший 2719 пациенток, так же подтвердил высокую частоту патологии щитовидной железы при СШТ. По результатам мета-анализа, более 1/3 пациенток с СШТ имели аутоиммунную тиреоидную патологию, у 32,4% пациенток диагностирован тиреоидит Хашимото, у 12,7% – манифестный гипотиреоз, у 2,6% – гипертиреоз [9]. Сравнив течение аутоиммунного тиреоидита в группах пациенток с СШТ и с нормальным кариотипом, Aversa и соавт. установили, что степень выраженности гиподисфункции щитовидной железы при СШТ меньше [10]. Авторы предположили, что это может быть обусловлено как менее агрессивным аутоиммунным процессом, так и более частым контролем за состоянием

здоровья девочек с СШТ, что способствует более раннему выявлению отклонений в гормональном статусе.

Проведена оценка частоты выявления высоких показателей АТ к ТПО у девочек с СШТ в разные возрастные периоды, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Возраст у детей с СШТ с впервые выявленными диагностическими уровнями АТ к ТПО

Показатель	Возрастная подгруппа					
	1 n=1	2 n=4	3 n=8	4 n=6	5 n=12	6 n=31
Впервые выявленный диагностический уровень АТ к ТПО, %	1,6	6,5	12,9	9,7	19,4	50,0
Статистическая значимость различий между подгруппой 1 и подгруппами 2–5, χ^2	-	3,09 $p > 0,05$	9,49 $p < 0,01$	5,98 $p < 0,05$	16,86 $p < 0,001$	61,18 $p < 0,001$

Установлено, что доля пациенток с впервые выявленным высоким уровнем АТ к ТПО увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений в возрастном диапазоне от 14,0 до 18,0 лет ($\chi^2=61,18$, $p < 0,001$).

Проанализирована частота встречаемости высоких значений АТ к ТПО в подгруппах девочек с СШТ с разными вариантами кариотипа, что отмечено в таблице 4.

Таблица 4 – Доля пациенток с СШТ, имеющих высокий уровень АТ к ТПО, в зависимости от кариотипа, % (абс)

Показатель	Подгруппы пациенток с вариантами кариотипа				Статистическая значимость различий, χ^2
	45,X, n=92	45,X/46,X, n=27	iso-Xq, n=24	Структурные аномалии X хромосомы, n=40	
Диагностически значимый уровень АТ к ТПО	38,04 (35)	14,81 (4)	25,00 (6)	45,00 (18)	25,53; $p < 0,001$

Отмечено, что достоверно чаще повышенные значения АТ к ТПО определялись у пациенток со структурными аномалиями X хромосомы, реже – при наличии мозаичного варианта кариотипа ($p < 0,001$). В ряде работ показано, что частота аутоиммунных заболеваний при СШТ выше у пациенток с наличием в кариотипе изохромосомы iso-Xq, хотя эти результаты не являются статистически достоверными [2,3]. Так, Weigel и соавт (2019) показали, что 40,1% пациенток с СШТ с iso-Xq имели одно аутоиммунное заболевание, 13,6% – два, в сравнении с 30,6 и 4,5% соответственно в группе девочек с СШТ без iso-Xq [2]. В работе Livadas показано, что у 71% пациенток с iso-Xq выявлены антитиреоидные антитела, тогда как при других вариантах кариотипа антитела встречались у 41–47% пациентов [3]. У пациенток с повышенным уровнем АТ к ТПО выявлены статистически значимые различия частоты встречаемости гипопункции щитовидной железы (69,3%) в сравнении с девочками с показателями АТ к ТПО не превышающими референсных значений (33,9%) ($\chi^2=25,1$; $p < 0,001$).

Для выявления сонографических особенностей ЩЖ УЗИ было выполнено у 106 пациенток с СШТ, среди которых выделили подгруппу с нормальной функцией ЩЖ (n=39), с гипопункцией ЩЖ (n=67) девочек и 76 человек с нормальной функцией ЩЖ из контрольной группы.

Клиническая характеристика и изучаемые параметры УЗИ ЩЖ обследованных девочек представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Клиническая характеристика и изучаемые параметры УЗИ ЩЖ исследуемых подгрупп пациенток, Me (LQ;UQ)

Параметры	Подгруппа 1: Нормальная функция ЩЖ, n=39	Подгруппа 2: Гипофункция ЩЖ, n=67	Группа контроля, n=76	Статистическая значимость различий
Возраст, лет	14,2 [11,7; 16,5]	14,3 [11,9; 16,3]	12,1 [9,5; 14,6]	$p_{1-2}=0,95$ $p_{1-3}=0,082$ $p_{2-3}=0,06$
Площадь поверхности тела, м ²	1,32 [1,19; 1,43]	1,38 [1,16; 1,53]	1,42 [1,14; 1,53]	$p_{1-2}=0,79$ $p_{1-3}=0,49$ $p_{2-3}=0,67$
Объем общ. ЩЖ, см ³	5,9 [4,8; 8,3]	6,4 [3,9; 8,2]	5,3 [3,9; 7,2]	$p_{1-2}=0,93$ $p_{1-3}=0,029$ $p_{2-3}=0,038$
Объем ЩЖ относительно площади поверхности тела, см ³ /м ²	4,6 [4,1; 5,4]	4,7 [3,7; 5,7]	3,9 [3,4; 4,8]	$p_{1-2}=0,75$ $p_{1-3}=0,0003$ $p_{2-3}=0,0022$

При сравнительном анализе исследуемых групп не получено достоверных различий по значениям общего объема ЩЖ ($p=0,93$) и объема ЩЖ относительно площади поверхности тела ($p=0,75$) в подгруппах пациенток с СШТ с нормальной функцией ЩЖ и гипотиреозом.

Установлено, что подгруппы пациенток с СШТ имели достоверно большее значение медианы общего объема ЩЖ и объема ЩЖ, рассчитанного относительно площади поверхности тела по сравнению с контрольной группой.

Распределение пациенток по значениям объема ЩЖ в зависимости от площади поверхности тела в исследуемых подгруппах представлено в таблице 6. Нормативы ВОЗ предназначены для пациентов детского возраста с площадью поверхности тела от 0,7 до 1,6 м². Пациентки имеющие показатели площади поверхности тела, отличные от представленных в нормативах ВОЗ исключены из исследуемых подгрупп.

Таблица 6 – Распределение пациенток по значениям объема ЩЖ в исследуемых подгруппах,% (abc)

Объем ЩЖ	Подгруппа 1: Нормальная функция ЩЖ, n=35	Подгруппа 2: Гипофункция ЩЖ, n=55	Группа контроля, n=65	Статистическая значимость различий, χ^2
Менее 50 перцентиль, % (abc)	8,57 (3)	10,90 (6)	15,38 (10)	$\chi^2_{1-2}=0,31; p>0,05$ $\chi^2_{1-3}=2,2; p>0,05$ $\chi^2_{2-3}=0,88; p>0,05$
50–97 перцентиль, % (abc)	60,00 (21)	58,18 (32)	70,77 (46)	$\chi^2_{1-2}=0,07; p>0,05$ $\chi^2_{1-3}=2,56; p>0,05$ $\chi^2_{2-3}=3,46; p>0,05$
Более 97 перцентиль, % (abc)	31,43 (11)	30,90 (17)	13,85 (9)	$\chi^2_{1-2}=0,01; p>0,05$ $\chi^2_{1-3}=8,82; p<0,01$ $\chi^2_{2-3}=8,37; p<0,01$

Установлено, что доля пациенток с общим объемом ЩЖ более 97 перцентили преобладала в подгруппах девочек с СШТ по сравнению с контрольной группой. Объемные характеристики ЩЖ в подгруппе пациенток с СШТ с гипофункцией ЩЖ имели аналогичное соотношение по сравнению с подгруппой обследованных с неизменной функцией ЩЖ.

Проведена оценка наличия УЗ признаков тиреоидита и узловой патологии в подгруппах пациенток с СШТ, что показано в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение пациенток по наличию сонографических признаков тиреоидита и узловой патологии в исследуемых подгруппах, % (абс)

Признак	Подгруппа 1: Нормальная функция ЩЖ, n=39	Подгруппа 2: Гипофункция ЩЖ, n=67	Статистическая значимость различий
Эхоскопически тиреоидит	20,51 (8)	35,82 (24)	$\chi^2=5,79$; $p<0,05$
Узловые образования	5,13 (2)	5,97 (4)	$\chi^2=0,07$; $p>0,05$

Установлено, что доля пациенток с эхоскопическими признаками АИТ достоверно преобладала в подгруппе с гипофункцией ЩЖ, что может указывать на влияние аутоиммунного компонента на функциональное состояние органа.

В подгруппе девочек с тиреоидной гипофункцией, не имеющих структурных изменений ЩЖ по результатам УЗИ, установлено достоверное уменьшение объема ЩЖ рассчитанного относительно площади поверхности тела (2,2 [3,5; 5,0] см³/м²), по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем тиреоидных гормонов ($p=0,025$).

Не выявлено различий между подгруппами по долям пациенток с узловыми образованиями ЩЖ. Среди узловой патологии преобладали узлы размерами менее 5 мм.

Выводы:

1. У пациенток с СШТ установлена высокая частота тиреоидной дисфункции (57,92%) с преобладанием субклинического гипотиреоза ($\chi^2=121,07$, $p<0,001$). Гипотиреоз зарегистрирован во всех возрастных группах пациенток с СШТ с превалированием заболевания у девочек в возрастном диапазоне 11,5–14,0 лет ($\chi^2=15,55$, $p<0,001$).

2. У пациенток с СШТ тиреоидная гипофункция достоверно чаще сопровождалась повышением уровней АТ к ТПО ($\chi^2=26,64$, $p<0,001$) и эхоскопическими признаками тиреоидита ($\chi^2=5,79$, $p<0,05$) что подтверждает роль аутоиммунного компонента в изменении функционального состояния ЩЖ при данной генетической патологии. Диагностические уровни АТ к ТПО чаще впервые выявлялись у пациенток в возрасте старше 14 лет.

3. Доля пациенток с объемом ЩЖ более 97 перцентили по критериям ВОЗ преобладала в подгруппе девочек с СШТ с гипофункцией ЩЖ ($\chi^2=8,82$, $p<0,01$) и в подгруппе с неизменной функцией ЩЖ ($\chi^2=8,37$, $p<0,01$) в сравнении с группой контроля. В подгруппе пациенток с гипофункцией ЩЖ без сонографических структурных изменений установлено достоверное уменьшение объема ЩЖ, рассчитанного относительно площади поверхности тела по сравнению с подгруппой пациенток с нормальным уровнем тиреоидных гормонов ($p=0,025$).

4. Не установлено достоверной связи между вариантом кариотипа при СШТ и нарушением функционального состояния ЩЖ ($p>0,05$). Отмечено, что достоверно чаще повышенные значения АТ к ТПО определялись у пациенток со структурными аномалиями X хромосомы, реже – при наличии мозаичного варианта кариотипа ($\chi^2=25,53$, $p<0,001$).

5. Результаты исследования демонстрируют значимость проведения у пациенток детского возраста с СШТ скрининга для ранней диагностики тиреоидной патологии.

Литература

1. Gravholt, C.H. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting / C.H. Gravholt, N.H. Andersen, G.S. Conway et al. // *European Journal of Endocrinology*. – 2016. – Vol. 177, № 3. – P. G1–G70.
2. Gawlik, A. Autoimmune disease profile in Turner syndrome patients / A. Gawlik, Softysik K, Berdej-Szczot E. // *Endokrynol Pediatr*. – 2013. – Vol.12. – P.57–68.
3. Livadas, S. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review / S. Livadas, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, Constantinidou N, Dacou-Voutetakis C // *Thyroid* – 2005. – Vol.15. – P.1061–1066.
4. Bakalov, V.K. Autoimmune disorders in women with turner syndrome and women with karyotypically normal primary ovarian insufficiency / Bakalov V.K., Gutin L, Cheng CM, Zhou J, Sheth P, Shab K, et al. // *J Autoimmun*. – 2012. – Vol.38/ – P.315–21.
5. Mortensen, K.H. Increased prevalence of autoimmunity inTurner syndrome: influence of age / Mortensen, K.H, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Locht H,Jeppesen EM, et al. // *Clin Exp Immunol*. – 2009. – Vol.156. – P.205–10.
6. Зеленская, Н.Б. Состояние функции щитовидной железы у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера с различным кариотипом / Н.Б. Зеленская, И.Ю. Шевченко, Е.В. Глоба // *Клиническая эндокринология и эндокринная хирургия*. – 2016. – Т.1, №53. – С. 29–33.
7. Grossi, A. Endocrine autoimmunity in Turner Syndrome / Grossi, A, Crino A, Luciano R, Lombardo A, Cappa M, Fierabracci A // *Italian J Pediatr*. – 2013. – Vol.39. – P.79
8. Gawlik, A. Incidence and dynamics of thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in girls with Turner's syndrome: a long-term follow-up study / Gawlik A, Gawlik T, Januszek-Trzciakowska A, Patel H, Malecka-Tendera E. // *Horm Res Paediatr*. – 2011. – Vol.76. – P.314–20
9. Mohamed, S. Prevalence of autoimmune thyroid diseases among the Turner Syndrome patients: meta-analysis of cross sectional studies / Mohamed S, Elkhidir I, Abuzied A, Noureddin A, Ibrahim G, Mahmoud A // *BMC Res Notes*. – 2018. – Vol.11. – P.842.
10. Aversa, T. Atypical phenotypic aspects of autoimmune thyroid disorders in young patients with turner syndrome // Aversa T, Galizzi R, Salzano G. // *Ital J Pediatr*. – 2018. – Vol. – P.12.

THYROID STATUS IN CHILDREN WITH TURNER SYNDROME

Peskavaya N.A.¹, Solntsava A.V.²

¹ *The State Center for Medical Rehabilitation,*

² *Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Minsk, Belarus*

Turner syndrome is associated with a number of autoimmune disorders, the most common of which is hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis. Early detection of thyroid disorders in patients with Turner syndrome is necessary for their timely correction and organization of dynamic observation. The publication presents the results of our own study, which analyzed the prevalence and characteristics of thyroid diseases in children with Turner syndrome. It was shown that thyroid dysfunction is associated with an elevated incidence of autoantibodies, changes of the volume and structure of the thyroid gland and is more often detected in girls over the age of 11.5 years.

Keywords: Turner syndrome, children, hypothyroidism, thyroid autoimmunity.

Поступила 15.10.2021

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА PPAR- γ 2 У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Прилуцкая В.А.¹, Аксенова Е.А.², Давыденко О.Г.²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

² ГНУ «Институт генетики и цитологии» НАН Беларуси,

Минск, Беларусь

Резюме. Оценить взаимосвязь фенотипических признаков и Pro12Ala (rs1801282) полиморфизма гена рецептора активации пролиферации пероксисом (PPAR- γ 2) у доношенных новорожденных детей с различной массой тела при рождении. 410 доношенных новорожденных генотипированы с помощью метода TaqMan (аллель-специфичной ПЦР с помощью линейных разрушаемых проб). Выделено 3 группы: крупновесные к сроку гестации, маловесные к сроку гестации и соответствующие сроку. Статистическая обработка проведена в программе Statistica, AB-Stat. Частота аллеля 12Ala (rs1801282) гена рецептора активации пролиферации пероксисом PPAR- γ 2 в группе маловесных девочек была статистически значимо выше (38 (22,6%)), чем у девочек контрольной группы – 16 (12,5%), ОШ 2,05 (95 ДИ 1,20–3,50), $\chi^2=4,99$, $p<0,05$. При анализе связи генотипа с вариантами прямых и производных показателей физического развития у новорожденных детей с различной массой тела при рождении выявлены взаимосвязи между частотой полиморфных вариантов гена PPAR- γ 2 и основными фенотипическими параметрами у новорожденных с различной массой тела. Установлено, что Pro12Ala (rs1801282) полиморфизм гена PPAR- γ 2 значимо ассоциирован с варьированием антропометрических показателей у маловесных к сроку гестации доношенных девочек.

Ключевые слова: новорожденный, масса тела, фенотип, антропометрия, ген PPAR- γ 2, однонуклеотидный полиморфизм, маловесный к сроку гестации.

Введение. В настоящее время исследование полиморфных генотипов проводят с целью выявления наследственных факторов предрасположенности к мультифакторным заболеваниям и своевременного устранения модифицируемых факторов внешней среды. Признано, что генотипирование по полиморфным локусам генов предрасположенности к заболеваниям является одной из основ предиктивной медицины. Эти знания позволяют разрабатывать индивидуальные рекомендации для пациентов и людей групп риска для предотвращения развития заболеваний. В последние годы появились данные о том, что наличие определенных генотипов ассоциировано с риском развития артериальной гипертензии, метаболических нарушений, фенотипами распределения жира, с изменениями массы тела.

В аспекте инсулинрезистентности и регуляции массы жировой ткани изучается Pro12Ala (rs1801282) полиморфизм гена рецептора активации пролиферации пероксисом (PPAR)- γ 2 (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ), кодирующий рецептор, принадлежащий к суперсемейству ядерных рецепторов, входящих в группу факторов транскрипции [1].

Схема организации гена PPAR γ , расположенного на хромосоме 3p25, представлена на рисунке 1. Рецептор активации пролиферации пероксисом (PPAR γ) регулирует экспрессию ряда генов, играющих важную роль в гомеостазе липидов, метаболизме глюкозы, противовоспалительных процессах и развитии плаценты [2,3]. На сегодняшний день известно три изоформа: PPAR α , PPAR β/δ и PPAR γ , которые идентифицированы у многих видов млекопитающих, включая человека и грызунов [4]. Ген PPAR γ экспрессируется главным образом в жировой ткани, контролируя

дифференцировку адипоцитов и липидный обмен. В следствие однонуклеотидной замены гуанина (G) на цитозин (C) в белке происходит замена аланина на пролин в 12 позиции (Pro12Ala), что влияет на активность рецептора, снижая липолиз в жировой ткани и уменьшая концентрацию свободных жирных кислот (СЖК), это отражается на увеличении общей жировой массы тела и увеличении инсулинорезистентности [4]. Частота аллеля риска 12Pro в разных популяциях варьирует от 79–83% у жителей Европы, 87–94% у жителей Америки до 92–99% у жителей Азии. В популяции РФ частота составляет 85% [5, 6].

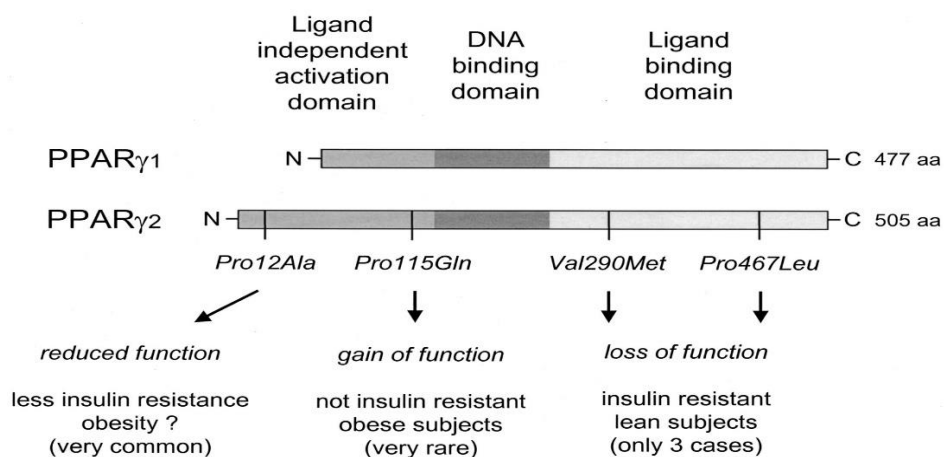


Рисунок 1 – Схема организации гена PPAR γ [1]

Полиморфизм Pro12Ala (rs1801282) в кодоне 12 гена PPAR- γ 2, исследованный во взрослой популяции оказался связанным с развитием ССЗ [7,8] и ожирением [9]. Сведения об основных исследованиях ассоциации Pro12Ala (rs1801282) полиморфизма гена PPAR γ и антропометрических и лабораторных показателей у детей различных возрастных групп отражены в таблице 1. Исследование 2102 греческих детей продемонстрировало убедительную связь полиморфизма гена PPAR- γ 2 с развитием ожирения в детском возрасте, в зависимости от пола и возраста [10]. Cecil с соавторами показали, что полиморфизм Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, кроме влияния на массу тела (MT), может также влиять на пищевое поведение у маленьких детей [11].

Таблица 1 – Сведения об основных исследованиях ассоциации полиморфизма гена PPAR γ (Pro12Ala) и антропометрических и лабораторных показателей у детей различных возрастных групп

Исследование (авторы, год)	Страна	Число наблюдений	Возраст детей, лет, популяция	Основные результаты
Buzzetti R. и соавт., 2005 [12]	Италия	200	10,4 \pm 2,8, дети с ожирением	Носители полиморфного аллеля Ala имели значимо более низкие уровни инсулина и индекса НОМА-IR натошак
Scaglioni S. и соавт., 2006 [13]	Италия	140	10,2 \pm 2,7, дети с ожирением	Носители полиморфизма Pro12Ala более чувствительны к инсулину, имели более высокие значения ПНЖК, чем носители популяционного варианта Pro12Pro
Pfab T. и соавт., 2006 [14]	Германия	1930 пар мать-дитя	Доношенные новорожденные	Генотип Pro12Ala матери и ребенка не определял размер тела или уровень гликированного гемоглобина

Продолжение таблицы 1

Исследование (авторы, год)	Страна	Число наблюдений	Возраст детей, лет, популяция	Основные результаты
Dedoussis G.V.Z. и соавт., 2007 [15]	Греция	173	7–10	Значимое влияние на уровень липидов полиморфизма и пола. У девочек-носителей варианта Pro12Pro ОХ, ТГ выше, чем у альтернативных вариантов, у мальчиков вариант – с более высокими значениями ЛПВП, чем у носителей Pro12Ala
Lagou V. и соавт., 2008 [10]	Греция	2102	1–6	Полиморфизм Pro12Ala связан с развитием ожирения в раннем детском возрасте
Johansson L.E. и соавт., 2009 [16]	Шотландия	285	10–18, дети с ожирением	Носители генотипа Pro12Pro имели более высокие значения ОХ и ЛПНП с поправкой на ИМТ, пол, возраст и чувствительность к инсулину
Laakso S. и соавт., 2010 [17]	Финляндии	170	7,5±0,9, дети с преждевременным адrenaрхе	Редкий аллель Ala12 связан с более низким SDS роста у здоровых детей препубертатного возраста
de Kort S.W. и соавт., 2010 [18]	Нидерланды	238	Средний возраст 7,5, маловесные при рождении дети	Вариант Ala12 связан с более высоким набором МТ и SDS ИМТ во время лечения гормоном роста. Не ассоциирован с маркерами метаболических заболеваний у лиц, рожденных маловесными к сроку гестации
Дубинина И.А. и соавт., 2014 [19]	Россия	151	10–17, дети с ожирением	Полиморфизм Pro12Ala связан с развитием ожирения (ОШ 1,74 (95 ДИ 1,19–2,55), $\chi^2=8,33$, $p=0,004$) и СД2 у детей с ожирением (ОШ=2,01 (95 ДИ 1,24–3,26), $\chi^2=8,17$, $p=0,004$)
Егорова Э.С. и соавт., 2014 [20]	Россия	153	7–17	Ассоциация полиморфизма гена PPAR γ с бóльшим жиротложением
Ковтун О.П., Устюжанина М.А., 2018 [21]	Россия	148	10–17, дети с ожирением и АГ	Полиморфизмы генов PPAR γ и APOA1 не ассоциированы с развитием ожирения и АГ
García-Ricobaraza M. и соавт., 2020 [22]	Испания	117 пар мать-дитя	Доношенные новорожденные	Полиморфизм Pro12Ala (rs1801282) PPAR- γ 2 связан с уровнем иммунного ответа (соотношение CD4+/CD8+), увеличением уровня CD19 у беременных с СС (Pro12Pro) генотипом, не влиял на клеточные и иммунные параметры врожденного иммунитета детей

Сокращения: ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ТГ – триглицериды; ОХ – общий холестерин; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; АГ – артериальная гипертензия

Важно отметить, что метаанализы и популяционные исследования в различных этнических группах показали противоречивые результаты, предполагающие сложное взаимодействие между полиморфизмом Pro12Ala(rs1801282) PPAR- γ 2 и факторами окружающей среды, такими как соотношение диетических ненасыщенных жирных кислот к насыщенным жирным кислотам и/или между Pro12Ala полиморфизмом PPAR- γ 2 и полиморфными мутациями в других генах [23]. На связь между величиной ИМТ и

генотипом PPAR- γ 2 могут влиять такой фактор как грудное вскармливание [24]. Кроме того, описаны ассоциации Pro12Ala(rs1801282) полиморфизма гена PPAR- γ 2 с другими заболеваниями человека (рак, синдром поликистозных яичников, болезнь Альцгеймера, старение и др.).

Цель исследования: оценить взаимосвязь фенотипических признаков и Pro12Ala(rs1801282) полиморфизма гена PPAR- γ 2 у доношенных новорожденных детей с различной массой тела при рождении.

Материал и методы исследования. В анализируемую выборку включено 410 доношенных новорожденных детей, рожденных и/или обследованных в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» и УЗ «Городской клинический родильный дом №2» Минска. Средний гестационный возраст детей составил 279,2 \pm 16,9 дней. Выделено 3 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку гестации (n=139), группа 2 (Гр2) – маловесные к сроку гестации (n=138), группа 3 (Гр3) – соответствующие сроку (группа контроля, ГрК, n=118). Антропометрические показатели детей групп наблюдения и данные их родителей отражены в таблицах 2 и 3. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитан показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение МТ в килограммах к ДТ в метрах, возведенной в квадрат, кг/м²). Коэффициент гармоничности (КГ) рассчитывали как отношение МТ в килограммах к ДТ в метрах, возведенной в куб, кг/м³). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития (ФР) новорожденных применяли программу ВОЗ Anthro [25].

Таблица 2 – Антропометрические показатели детей групп наблюдения, M \pm SD

Показатель	Группы обследованных				Статистическая значимость результатов		
	Всего n=410	Группа 1 n=139	Группа 2 n=138	Группа 3 n=133	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Новорожденные дети							
Масса тела (МТ), г	3387 \pm 822	4357 \pm 281	2454 \pm 201	3334 \pm 206	<0,001	<0,001	<0,001
Перцентили МТ	51,4 \pm 39,2	96,3 \pm 2,9	4,2 \pm 3,9	53,3 \pm 16,5	<0,001	<0,001	<0,001
Z-score МТ	0,05 \pm 1,69	1,98 \pm 0,50	-1,93 \pm 0,50	0,09 \pm 0,45	<0,001	<0,001	<0,001
Длина тела (ДТ), см	51,8 \pm 3,9	55,9 \pm 1,6	47,5 \pm 2,1	51,9 \pm 1,5	<0,001	<0,001	<0,001
Перцентили ДТ	61,0 \pm 37,0	98,8 \pm 1,5	24,8 \pm 24,6	83,3 \pm 16,2	<0,001	<0,001	<0,001
Z-score ДТ	1,18 \pm 2,03	3,29 \pm 0,86	-1,05 \pm 1,13	1,28 \pm 0,79	<0,001	<0,001	<0,001
ИМТ, кг/м ²	12,4 \pm 1,5	14,0 \pm 0,8	10,9 \pm 0,7	12,4 \pm 0,6	<0,001	<0,001	<0,001
Перцентили ИМТ	4,5 \pm 3,9	63,9 \pm 18,7	4,1 \pm 5,7	23,5 \pm 15,9	<0,001	<0,001	<0,001
Z-score ИМТ	-1,89 \pm 0,52	0,41 \pm 0,59	-2,19 \pm 0,79	-0,84 \pm 0,58	<0,001	<0,001	<0,001
КГ, кг/м ³	23,96 \pm 2,08	25,00 \pm 1,85	23,01 \pm 2,21	23,84 \pm 1,62	<0,001	<0,001	<0,001
Окружность головы (ОГ), см	34,6 \pm 2,0	36,6 \pm 1,3	32,7 \pm 1,1	34,5 \pm 1,1	<0,001	<0,001	<0,001
Окружность груди (ОГр), см	33,1 \pm 2,6	35,7 \pm 1,4	30,4 \pm 1,5	33,2 \pm 1,0	<0,001	<0,001	<0,001

Анализ данных таблицы 3 свидетельствует, что у отцов маловесных выявлены более низкие средние показатели роста ($1,78 \pm 0,06$ м против $1,80 \pm 0,07$ м в Гр3, $p=0,034$ и $1,81 \pm 0,08$ м в Гр1, $p=0,002$). Средние показатели ИМТ отцов Гр1 были выше чем в Гр2 ($p=0,028$). У матерей маловесных детей были статистически значимо ниже средние показатели роста. Прибавки массы за время беременности были самыми низкими у матерей младенцев с низкой массой тела при рождении ($11,8 \pm 4,3$ кг против $16,2 \pm 4,8$ кг в Гр1 и $13,7 \pm 4,7$ кг в Гр3, $p < 0,001$ и $p=0,001$). Частота прегравидарных избыточной массы тела и ожирения матерей Гр1 (ИМТ $25,0$ кг/м² и более) составила 33,1%, что значимо превышало аналогичный показатель в Гр2 (21,7%, $\chi^2=4,48$, $p=0,034$) и Гр3 (20,3%, $\chi^2=5,56$ $p=0,017$).

Таблица 3 – Антропометрические показатели родителей детей групп наблюдения, $M \pm SD$ или n (%)

Показатель	Группы обследованных				Статистическая значимость результатов		
	Всего n=410	Группа 1 n=139	Группа 2 n=138	Группа 3 n=133	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
Отцы							
Рост, м	1,80 $\pm 0,07$	1,81 $\pm 0,08$	1,78 $\pm 0,06$	1,80 $\pm 0,07$	0,002	0,414	0,023
МТ, кг	84,8 $\pm 14,7$	87,4 $\pm 15,5$	81,3 $\pm 14,1$	85,0 $\pm 13,7$	0,001	0,184	0,041
ИМТ, кг/м ²	26,2 $\pm 3,9$	26,7 $\pm 4,2$	25,6 $\pm 3,9$	26,2 $\pm 3,5$	0,028	0,251	0,229
Матери							
Рост, м	1,69 $\pm 0,05$	1,69 $\pm 0,05$	1,65 $\pm 0,06$	1,66 $\pm 0,06$	<0,001	<0,001	0,017
Прегравидарная МТ, кг	64,4 $\pm 13,6$	69,3 $\pm 13,9$	61,6 $\pm 13,3$	61,7 $\pm 12,0$	<0,001	<0,001	0,911
Прегравидарный ИМТ, кг/м ²	23,1 $\pm 4,4$	24,2 $\pm 4,3$	22,6 $\pm 4,5$	22,2 $\pm 4,0$	0,004	<0,001	0,448
ИМТ менее 18,5 кг/м ² , n (%)	42 (10,2)	2 (1,4)	24 (17,4)	16 (12,0)	F=0,075 p<0,001	F=0,045 p<0,001	$\chi^2=1,55$, p=0,214
ИМТ 18,5÷24,9 кг/м ² , n (%)	265 (64,6)	91 (65,5)	84 (60,9)	90 (67,7)	$\chi^2=0,63$ p=0,428	$\chi^2=0,15$ p=0,701	$\chi^2=1,36$ p=0,243
ИМТ 25,0 кг/м ² и более, n (%)	103 (25,2)	46 (33,1)	30 (21,7)	27 (20,3)	$\chi^2=4,48$, p=0,034	$\chi^2=5,56$ p=0,017	$\chi^2=0,08$ p=0,772
Прибавка МТ за беременность, кг	14,0 $\pm 5,0$	16,2 $\pm 4,8$	11,8 $\pm 4,3$	13,7 $\pm 4,7$	<0,001	<0,001	0,001

В лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии» Национальной академии наук Беларуси проведено генотипирование по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) в кодоне 12 гена рецептора активации пролиферации пероксисом PPAR γ 2 детей и родителей обследуемой выборки. ДНК выделяли из лейкоцитов пятнен крови, нанесенных на фильтровальную бумагу и высушенных при комнатной температуре. В работе использовались праймеры и пробы

для Taq-man анализа полиморфного локуса Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2. Праймеры:

F 5'-GTT ATG GGT GAA ACT CTG GGA GAT -3',
R 5'-TGT TTG CAG ACA GTG TAT CAG TGA A-3'.

Пробы:

G-аллель (аланин-Ala): 5'-FAM- CTCCTATTGACGCAGAAAGCGATTCC-BHQ-1.3',
C-аллель (пролин-Pro): 5'- HEX -TCCTATTGACCCAGAAAGCGATTCC-BHQ-1-3'.

Аллель-специфичная ПЦР с помощью линейных разрушаемых проб (TaqMan) проводилась на амплификаторе в режиме реального времени CFX96 (Bio-Rad, США). С помощью программного обеспечения для амплификатора в режиме реального времени CFX96 «BioRadCFX Manager™» проводили анализ результатов.

Дополнительно были генотипированы родители детей групп наблюдения, которые дали согласие на участие в обследовании (186 матерей и 10 отцов).

Для дифференцированной оценки вклада генотипа по изученным локусам в физическом развитии (ФР) детей при рождении была проведена группировка детей по показателями z-score массы тела и коэффициента гармоничности. Были выделены следующие подгруппы новорожденных: Gr1a – новорожденные крупновесные с показателем z-score МТ >2; Gr1б – новорожденные крупновесные с негармоничным ФР при рождении по отклонению от нормы (22,5–25,5 кг/м³) коэффициента гармоничности; Gr2a – новорожденные маловесные с показателем Z-score МТ <-2; Gr2б – новорожденные маловесные с негармоничным ФР при рождении по отклонению от нормы (22,5–25,5 кг/м³) вычисления КГ.

Полученные результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы Statistica 10.0. Количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (М) и среднего квадратического отклонения (SD) или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ; UQ]. С целью сравнения различий средних использовали t-критерий Стьюдента, F-критерий, однофакторный дисперсионный анализ для параметрических переменных; для непараметрических – U-критерий Манна-Уитни и H-критерий Краскела-Уоллеса. Для определения статистически значимых качественных различий применялся критерий Хи-квадрат (χ^2) или точный критерий Фишера (F). При статистически значимых показателях ($p < 0,05$) производился расчет отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты исследования и обсуждение. Частота генотипов и аллелей по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) гена рецептора активации пролиферации пероксисом PPAR γ 2 у новорожденных представлена в таблице 4. Редкий аллель G (Ala) в гомозиготном состоянии ассоциируется с увеличением транскрипционной активности PPAR- γ и, как следствие, вызывает активацию транскрипции регулируемых белков. В нашем исследовании обнаружено, что гомозиготный вариант Ala12Ala (GG) генотипа во всей выборке составляет 2,6% от общего числа вариантов. Среди крупновесных новорожденных девочек и девочек контрольной группы не обнаружено ни одной обладательницы Ala12Ala (GG) генотипа, тогда как среди маловесных новорожденных девочек этот генотип встречается чаще (4,8%), чем у мальчиков (1,9%) этой группы и сопоставим с частотой у крупновесных новорожденных мальчиков (5,0%). Установлены статистически значимые различия по частоте аллелей гена рецептора активации пролиферации пероксисом PPAR- γ 2 между девочками, рожденными низкой массой тела и рожденными с нормальной массой тела. Частота 12Ala аллеля (rs1801282) PPAR- γ 2 в группе маловесных девочек была статистически значимо выше (38 (22,6%)), чем у девочек контрольной группы – 16 (12,5%), ОШ 2,05 (95 ДИ 1,20–3,50), $\chi^2=4,99$, $p < 0,05$.

Таблица 4 – Частота генотипов и аллелей по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) гена рецептора активации пролиферации пероксисом PPAR- γ 2 у новорожденных с различной массой тела при рождении, %

Группа	Генотипы			Аллели	
	GG (Ala/Ala)	CG (Pro/Ala)	CC (Pro/Pro)	G (Ala)	C (Pro)
Вся выборка новорожденных	2,6	32,5	64,8	18,9	81,1
Крупновесные к сроку гестации новорожденные	3,6	31,7	64,7	19,4	80,6
девочки	0,0	23,7	76,3	11,8	88,2
мальчики	5,0	34,7	60,4	22,3	77,7
Маловесные к сроку гестации новорожденные	3,6	33,3	63,0	20,3	79,7
девочки	4,8	35,7	59,5	22,6*	77,4
мальчики	1,9	29,6	68,5	16,7	83,3
Новорожденные контрольной группы	0,8	30,8	68,4	16,2	83,8
девочки	0,0	25,0	75,0	12,5	87,5
мальчики	1,4	36,2	62,3	19,6	80,4

Примечание: * – статистически значимо отличается от контрольной группы при $p < 0,05$

Поскольку известно, что гомозиготный генотип G/G (Ala12Ala) имеет протективный эффект в отношении СД2 и АГ, то можно предположить, что крупновесные к сроку гестации и маловесные к сроку гестации девочки носители данного генотипа имеют меньшую предрасположенность к развитию заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью и липидным профилем.

У матерей детей обследованных групп не выявлено статистически значимых различий по частоте генотипов и аллелей Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, что отражено в таблице 5.

Таблица 5 – Частота генотипов и аллелей по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) гена рецептора активации пролиферации пероксисом PPAR- γ 2 у матерей новорожденных, %

Группа	Генотипы			Аллели	
	GG (Ala/Ala)	CG (Pro/Ala)	CC (Pro/Pro)	G (Ala)	C (Pro)
Вся выборка матерей новорожденных	1,6	38,5	59,9	20,9	79,1
Матери крупновесных к сроку гестации детей	1,1	40,4	58,4	21,1	78,9
Матери маловесных к сроку гестации детей	2,9	38,2	58,8	22,1	77,9
Матери детей контрольной группы	1,7	34,5	63,8	19,2	80,8

Нами не выявлено статистически значимых различий значений прямых и производных показателей новорожденных и их матерей в зависимости от распределения по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 во всей выборке младенцев, представленных в таблице 6.

Таблица 6 – Антропометрические показатели новорожденных детей и матерей в зависимости от распределения по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2, M \pm SD

Показатель	Pro12Ala PPAR γ 2			Статистическая значимость результатов		
	GG (Ala/Ala)	CG (Pro/Ala)	CC (Pro/Pro)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
Новорожденные						
МТ, грамм	3412 \pm 1101	3406 \pm 823	3377 \pm 813	0,983	0,891	0,733
Z-score МТ	-0,07 \pm 2,20	10,09 \pm 1,68	0,04 \pm 1,68	0,768	0,832	0,785
Перцентиль МТ	42,0 \pm 47,7	52,2 \pm 39,6	51,4 \pm 38,8	0,438	0,453	0,848
ДТ, см	51,8 \pm 4,8	51,9 \pm 3,7	51,7 \pm 4,0	0,913	0,927	0,549
Z-score ДТ	1,16 \pm 2,41	1,25 \pm 1,93	1,15 \pm 2,07	0,881	0,983	0,618
ОГол, см	35,1 \pm 2,9	34,8 \pm 2,0	34,5 \pm 1,9	0,476	0,497	0,901
ОГр, см	34,0 \pm 4,1	33,2 \pm 2,7	33,1 \pm 2,4	0,610	0,347	0,257
ИМТ, кг/м ²	12,3 \pm 1,9	12,4 \pm 1,5	12,4 \pm 1,4	0,365	0,263	0,747
Z-score ИМТ	-1,08 \pm 1,66	-0,85 \pm 1,33	-0,87 \pm 1,22	0,891	0,866	0,959
Матери						
МТ, кг	68,7 \pm 9,4	63,1 \pm 11,5	64,9 \pm 14,6	0,136	0,418	0,212
Рост, м	1,69 \pm 0,04	1,67 \pm 0,06	1,67 \pm 0,06	0,419	0,317	0,648
ИМТ, кг/м ²	24,2 \pm 3,3	22,6 \pm 3,8	23,3 \pm 4,6	0,208	0,541	0,155

В группе крупновесных к сроку гестации детей нами установлены статистически значимо более высокие показатели окружностей головы и грудной клетки у носителей генотипа GG (Ala12Ala) по сравнению с носителями генотипов CG (Pro12Ala) (p=0,033 и p=0,006) и CC (Pro12Pro) (p=0,008 и p=0,002), что отражено в таблице 7. Прегравидарные МТ и ИМТ матерей не имели значимых различий.

Таблица 7 – Антропометрические показатели крупновесных новорожденных детей в зависимости от распределения по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR γ 2, M \pm SD

Показатель	Pro12Ala PPAR γ 2			Статистическая значимость результатов		
	GG (Ala/Ala)	CG (Pro/Ala)	CC (Pro/Pro)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
Новорожденные						
МТ, грамм	4516 \pm 356	4364 \pm 269	4345 \pm 283	0,247	0,197	0,705
Z-score МТ	2,15 \pm 0,59	1,99 \pm 0,47	1,97 \pm 0,51	0,479	0,444	0,829
Перцентиль МТ	96,8 \pm 1,7	96,5 \pm 2,9	96,2 \pm 2,9	0,838	0,665	0,537
ДТ, см	56,4 \pm 1,9	55,8 \pm 1,6	55,9 \pm 1,6	0,430	0,522	0,643
Z-score ДТ	3,44 \pm 1,03	3,22 \pm 0,86	3,32 \pm 0,85	0,591	0,762	0,505
ОГол, см	38,0 \pm 1,22	36,7 \pm 1,3	36,5 \pm 1,2	0,043	0,008	0,278
ОГр, см	37,6 \pm 1,67	35,8 \pm 1,3	35,6 \pm 1,4	0,006	0,002	0,329
ИМТ, кг/м ²	14,2 \pm 0,22	14,0 \pm 0,8	13,9 \pm 0,8	0,667	0,466	0,391
Z-score ИМТ	0,58 \pm 0,16	0,48 \pm 0,57	0,37 \pm 0,60	0,701	0,443	0,303
Матери						
МТ, кг	67,9 \pm 10,1	69,1 \pm 12,3	69,5 \pm 14,9	0,844	0,817	0,860
Рост, м	1,67 \pm 0,04	1,70 \pm 0,05	1,69 \pm 0,06	0,236	0,436	0,369
ИМТ, кг/м ²	24,5 \pm 4,2	24,0 \pm 4,1	24,3 \pm 4,5	0,792	0,928	0,676

В группе маловесных к сроку гестации детей нами не выявлено статистически значимых различий значений прямых и производных показателей новорожденных в зависимости от распределения частоты генотипов по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2 во всей выборке младенцев. При анализе распределения фенотипических признаков у маловесных к сроку гестации девочек установлено, что Pro12Ala (rs1801282) полиморфизм гена PPAR- γ 2 значимо ассоциировал с варьированием антропометрических показателей у маловесных к сроку гестации доношенных девочек. Зарегистрированы статистически значимые различия ИМТ, z-score ИМТ и перцентилей ИМТ у носителей генотипа GG (Ala12Ala) по сравнению обладателями генотипов CG (Pro12Ala) ($p=0,048$, $p=0,048$ и $p=0,007$ соответственно) и CC (Pro12Pro) ($p=0,026$, $p=0,026$ и $p=0,011$). Рост матерей был значимо больше у девочек носителей генотипа GG (Ala12Ala) (1,70 [1,68; 1,74] против 1,64 [1,61; 1,66] у носителей CC (Pro12Pro), $p=0,044$).

Таблица 8 – Антропометрические показатели маловесных новорожденных девочек в зависимости от распределения по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR γ 2, Me [Q25; Q75]

Показатель	Pro12Ala PPAR γ 2			Статистическая значимость результатов		
	GG (Ala/Ala)	CG (Pro/Ala)	CC (Pro/Pro)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
Новорожденные						
МТ, грамм	2320 [2300; 2330]	2470 [2400; 2590]	2400 [2300; 2520]	0,046	0,111	0,073
Z-score МТ	-2,20 [-2,26; -2,17]	-1,80 [-2,23; -1,52]	-1,98 [-2,25; -1,65]	0,082	0,111	0,128
Перцентиль МТ	1,4 [1,2; 1,5]	3,6 [1,3; 6,4]	2,7 [1,6; 5,4]	0,082	0,065	0,199
ДТ, см	47,0 [47,0; 48,0]	48,0 [47,0; 49,0]	47,0 [46,0; 49,0]	0,661	0,621	0,138
Z-score ДТ	-1,15 [-1,15; -0,62]	-0,62 [-1,15; -0,08]	-1,15 [-1,69; -0,08]	0,588	0,599	0,116
ОГол, см	33,0 [32,5; 33,0]	33,0 [32,0; 33,0]	32,0 [32,0; 33,0]	0,897	0,433	0,085
ОГр, см	29,5 [29,0; 31,0]	30,0 [29,0; 31,0]	30,0 [29,0; 31,0]	0,738	0,738	0,965
ИМТ, кг/м ²	10,4 [10,0; 10,5]	11,1 [10,6; 11,4]	10,9 [10,6; 11,2]	0,048	0,026	0,809
Z-score ИМТ	-2,69 [-3,09; -2,60]	-2,06 [-2,46; -1,69]	-2,25 [-2,55; -1,82]	0,048	0,026	0,748
Перцентили ИМТ	0,4 [0,3; 0,5]	2,7 [1,1; 4,5]	1,8 [0,9; 3,6]	0,007	0,011	0,456
КГ кг/м ³	22,2 [20,9; 22,3]	23,2 [21,8; 24,1]	23,0 [21,9; 24,5]	0,180	0,096	0,550
Матери						
МТ, кг	65,0 [64,0; 66,0]	59,0 [54,5; 66,2]	59,5 [50,0; 68,8]	0,285	0,364	0,945
Рост, м	1,70 [1,68; 1,74]	1,64 [1,60; 1,68]	1,64 [1,61; 1,66]	0,055	0,044	0,793
ИМТ, кг/м ²	22,1 [21,5; 23,4]	22,6 [19,6; 24,6]	21,8 [19,0; 24,6]	0,925	0,777	0,688

Результаты внутригруппового анализа в подгруппах новорожденных по показателям z-score МТ и КГ представлены в таблице 9. Новорожденные в группе маловесных с негармоничным ФР имели гомозиготный генотип GG по аллелю 12Ala гена PPAR- γ 2, для которого показана ассоциация с лучшей чувствительности к инсулину [9, 23], в 6–12 раз чаще, чем новорожденные контрольной группы. В частности, 12,5% маловесных детей с отклонением по КГ и z-score массы тела <-2 имели GG (Ala12Ala) генотип, тогда как в контрольной группе данный генотип встречался лишь у 0,8% детей ($\chi^2=3,84$, $p<0,05$). Частота аллелей по Pro12Ala локусу гена PPAR- γ 2 статистически значимо отличалась у девочек маловесных с отклонением по КГ от девочек контрольной группы ($\chi^2=6,46$, $p<0,05$).

Таблица 9 – Частоты генотипов и аллелей по полиморфному локусу Pro12Ala (rs1801282) гена рецептора активации пролиферации пероксисом PPAR- γ 2 в группах новорожденных по показателям z-score массы тела и КГ, %

Группа	Генотипы			Аллели	
	GG	GC	CC	G	C
Крупновесные z-score > 2	3,4	35,6	61,0	21,2	78,8
девочки	0,0	28,6	71,4	14,3	85,7
мальчики	6,5	41,9	51,6	27,4	72,6
Крупновесные негармоничные	5,6	37,0	57,4	24,1	75,9
девочки	0,0	29,4	70,6	14,7	85,3
мальчики	8,1	40,5	51,4	28,4	71,6
Крупновесные негармоничные с z-score > 2	0,0	39,1	60,9	19,6	80,4
Крупновесные негармоничные с z-score < 2	10,0	33,3	56,7	26,7	73,3
Маловесные z-score < - 2	6,3	26,6	67,2	19,5	80,5
девочки	11,4	22,9	65,7	22,9	77,1
мальчики	0,0	31,0	69,0	15,5	84,5
Маловесные негармоничные	6,8	35,1	58,1	24,3*	75,7*
девочки	9,5	33,3	57,1	26,2**	73,8**
мальчики	3,1	37,5	59,4	21,9	78,1
Маловесные негармоничные с z-score < -2	12,5*	37,5*	50,0*	31,3	68,8
Маловесные негармоничные с z-score > - 2	2,4	33,3	64,3	19,0	81,0
Группа контроля	0,8	30,8	68,4	16,2	83,8
девочки	0,0	25,0	75,0	12,5	87,5
мальчики	1,4	36,2	62,3	19,6	80,4

Примечание: * – статистически значимо отличается от контрольной группы при $p<0,05$; ** – статистически значимо отличается от девочек контрольной группы при $p<0,05$.

У плодов с пренатальной задержкой роста отмечено уменьшение общего количества жировой массы вследствие снижения накопления липидов в адипоцитах, при относительном увеличении доли висцеральной жировой ткани [14]. У маленьких к сроку гестации детей с быстрым догоняющим ростом в младенчестве выявлено повышение центрального распределения жировой массы, даже при отсутствии избыточного веса. Полиморфные варианты генов, регулирующих обменные процессы, могут оказывать влияние начиная с раннего возраста и под воздействием факторов окружающей среды и питания повышают предрасположенность маловесных детей к последующему развитию инсулинорезистентности и СД 2 типа.

Выводы:

1. Гетерозиготный генотип CG (Pro12Ala) PPAR- γ 2 обнаружен у 38,5% матерей и 32,5% новорожденных. Редкий аллель 12Ala (G) гена PPAR- γ 2 обнаружен у 20,9% матерей и 18,9% новорожденных. Чаще всего носителями протективных редкого аллеля (G) 12Ala и генотипов GG (Ala12Ala) и CG (Pro12Ala) гена PPAR- γ 2 были маловесные к сроку гестации девочки.

2. Частота 12Ala аллеля (rs1801282) гена рецептора активации пролиферации пероксисом PPAR- γ 2 в группе маловесных девочек была статистически значимо выше (38 (22,6%)), чем у девочек контрольной группы – 16 (12,5%), ОШ 2,05 (95 ДИ 1,20–3,50), $\chi^2=4,99$, $p<0,05$.

3. У матерей детей обследованных групп не выявлено статистически значимых различий по частоте генотипов и аллелей Pro12Ala (rs1801282) гена PPAR- γ 2.

4. 12,5% маловесных детей с отклонением по КГ и z-score массы тела <-2 имели GG (Ala12Ala) генотип, тогда как в контрольной группе данный генотип встречался у 0,8% детей ($\chi^2=3,84$, $p<0,05$).

5. Частота аллелей по Pro12Ala локусу PPAR- γ 2 гена статистически значимо отличалась у маловесных девочек с негармоничным физическим развитием от девочек контрольной группы ($\chi^2=6,46$, $p<0,05$).

6. Выявлены взаимосвязи между частотой полиморфных вариантов гена PPAR- γ 2 и основными фенотипическими параметрами у новорожденных с различной массой тела. Установлено, что Pro12Ala (rs1801282) полиморфизм гена PPAR- γ 2 значимо ассоциировал с варьированием антропометрических показателей у маловесных к сроку гестации доношенных девочек.

Литература

1. Stumvoll, M. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism / M. Stumvoll, H. Häring // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, № 8. – P. 2341–2347. doi: 10.2337/diabetes.51.8.2341.
2. Berger, J. The mechanisms of action of PPARs / J. Berger, D.E. Moller // *Annu Rev. Med.* – 2002. – Vol. 53. – 409–435. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.104018
3. Capobianco, E. PPAR activation as a regulator of lipid metabolism, nitric oxide production and lipid peroxidation in the placenta from type 2 diabetic patients / E. Capobianco, N. Martinez, D. Fornes [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 377. – P. 7–15.
4. Lehrke, M. The many faces of PPARgamma / M. Lehrke, M.A. Lazar // *Cell*. – 2005. – Vol. 123. – P. 993–999.
5. Kaydashev, I.P. Frequency of Pro12Ala-polymorphism of the gene PPAR γ 2 in the Ukrainian population and its possible relation to the development of the metabolic syndrome / Kaydashev I.P., Rasin A.M., Shlykova O.A. [et al.] // *Cytology and Genetics*. – 2007. – Vol. 41, № 5. – P. 298–302. doi: 10.3103/S0095452707050076.
6. Li Q. R. Association of the variants in the PPAR γ gene and serum lipid levels: a meta-analysis of 74 studies / Q. Li, R. Chen, L. Bie et al. // *J. Cell. Mol. Med.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 198–209. doi: 10.1111/jcmm.12417.
7. Lovegrove, J.A. Personalized nutrition for the prevention of cardiovascular disease: a future perspective/ J.A. Lovegrove, R. Gitau // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2008. – Vol. 21. – P. 306–316. doi: 10.1111/j.1365-277X.2008.00889.x.
8. Wu Z. The Pro12Ala polymorphism in the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma-2 Gene (PPAR γ 2) Is Associated with Increased Risk of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis / Z. Wu, Y. Lou, W. Jin [et al.] // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7(12). – e53105. doi: 10.1371/journal.pone.0053105.
9. Mansoori, A. Obesity and Pro12Ala polymorphism of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma gene in healthy adults: A Systematic Review and MetaAnalysis / A. Mansoori, M. Amini, F. Kolahdooz [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2015. – Vol. 67. – P. 104–118. doi: org/10.1159/000439285
10. Lagou, V. Impact of peroxisome proliferator-activated receptors gamma and delta on adiposity in toddlers and preschoolers in the GENESIS Study / V. Lagou, R.A. Scott, Y. Manios [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – Vol. 16, № 4. – P. 913–918. doi:10.1038/oby.2008.1
11. Cecil, J.E. Variants of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma- and beta-adrenergic receptor genes are associated with measures of compensatory eating behaviors in young children / J.E. Cecil, C.N. Palmer, B. Fischer et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 86. – P. 167–173. doi: 10.1093/ajcn/86.1.167.

12. Buzzetti, R. PPAR-gamma2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity in childhood obesity / Buzzetti R., Petrone A., Caiazzo A.M. et al. // *Pediatr. Res.* – 2005. – Vol. 57, № 1. – P. 138–140. doi: 10.1203/01.PDR.0000147728.62185.21.
13. Scaglioni, S. PPAR-gamma2 Pro12Ala variant, insulin resistance and plasma long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood obesity / S. Scaglioni, E. Verduci, M. Salvioni [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2006. – Vol. 60, № 4. – P.485–489. doi: org/10.1203/01.pdr.0000238259.41560.00
14. Pfab, T. Fetal and maternal peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala does not influence birth weight / T. Pfab, C. Poralla, C.M. Richter [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2006. – Vol. 14, № 11. – P. 1880–1885. doi: 10.1038/oby.2006.218
15. Dedoussis, G.V.Z. The Pro12Ala Polymorphism in PPAR γ 2 Gene Affects Lipid Parameters in Greek Primary School Children: A Case of Gene-to-Gender Interaction / G.V.Z. Dedoussis, E.V. Theodoraki, Y. Manios [et al.] // *Am. J. Med. Sci.* – 2007. – Vol. 333, № 1. – P.10–15. doi: 10.1097/00000441-200701000-00002.
16. Johansson, L.E. Interaction between PPARG Pro12Ala and ADIPOQ G276T concerning cholesterol levels in childhood obesity / L.E. Johansson, P. Danielsson, S. Norgren [et al.] // *Int. J. Pediatr. Obes.* – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 119–125. doi: 10.1080/17477160802263194.
17. Laakso, S. Polymorphism Pro12Ala of PPARG in prepubertal children with premature adrenarche and its association with growth in healthy children / S. Laakso, P. Utriainen, M. Laakso [et al.] // *Horm. Res. Paediatr.* – 2010. – Vol. 74. – P. 365–371. doi: 10.1159/000314975.
18. de Kort, S.W. The PPAR-gamma Pro12Ala polymorphism associates with weight gain during GH-treatment in short children born small for gestational age / S.W. de Kort, A.C. Hokken-Koelega // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, № 1. – P. 49–52. doi: 10.1530/EJE-09-0631.
19. Dubinina, I.A. Studying progression from glucose intolerance to type 2 diabetes in obese children / I.A. Dubinina, D.A. Chistiakov, I.A. Eremina [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 133–137. doi: 10.1016/j.dsx.2014.07.002.
20. Егорова, Э.С. Изучение ассоциации полиморфизмов генов с риском развития ожирения у детей / Э.С. Егорова, А.Т. Шакирова, И.Я. Лутфуллин, И.И. Ахметов // *Вопросы практической педиатрии.* – 2015. – Т. 10, № 6. – С. 41–46.
21. Ковтун, О.П. Полиморфизм генов PPARG (P12A), APOA1 (G75A) и APOE (C112A и A158C) у детей с ожирением и артериальной гипертензией: исследование «случай–контроль» / О.П. Ковтун, М.А. Устюжанина // *Вопросы современной педиатрии.* – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 307–315. doi: 10.15690/vsp.v17i4.1924.
22. García-Ricobaraza, M. Association study of rs1801282 PPARG gene polymorphism and immune cells and cytokine levels in a Spanish pregnant women cohort and their offspring / M. García-Ricobaraza, M. García-Bermúdez, F.J. Torres-Espinola [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 2020. – Vol. 30, № 27(1). – P. 101. doi: 10.1186/s12929-020-00694-3.
23. He, W. PPAR γ 2 polymorphism and human health // *PPAR Res.* –2009.– Vol. 2009. – P. 849538. doi: 10.1155/2009/849538
24. Verier, C. Breast-feeding modulates the influence of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARG2) Pro12Ala polymorphism on adiposity in adolescents: The Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) cross-sectional study / Verier C, Meirhaeghe A, Bokor S. [et al.] // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 190–196. doi: 10.2337/dc09-1459].
25. The WHO Child Growth Standards [Electronic resource] / World Health Organization. – Switzerland, 2015. – Mode of access: <http://www.who.int/childgrowth>. Date of access: 02.02.2017, 15.05.2021.

RELATIONSHIP OF PHENOTYPICAL CHARACTERISTICS AND PPAR- γ GENE POLYMORPHISM IN NEWBORNS

Prylutskaya V.A.¹, Aksyonova E.A.², Davydenko O.G.²

¹ *Belarusian State Medical University,*

² *State Scientific Institution «Institute of Genetics and Cytology»
of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus*

The aim of the study was to assess the relationship between phenotypic traits and polymorphism of the PPAR- γ 2 gene in term newborns with different birth weights. Materials and methods. 410 full-term infants were genotyped using the TaqMan method. Three groups were identified: large-weight by the gestational age, low-weight by the gestational age and corresponding to the period. Statistical processing was carried out using the Statistica,

AB-Stat software. Results. The frequency of 12Ala (rs1801282) allele of the peroxisome proliferation activation receptor gene (PPAR- γ 2) in the group of low birth weight girls was statistically significantly higher (38 (22.6%)) than in girls of the control group – 16 (12.5%), OR 2.05 (95 CI 1.20–3.50), $\chi^2=4.99$, $p<0.05$). The association between the frequency of polymorphic variants of the PPAR- γ 2 gene and derived indicators of physical development of newborns with different body weights in at birth was revealed. It was found that Pro12Ala (rs1801282) polymorphism PPAR- γ 2 gene was significantly associated with variation in anthropometric parameters in small for gestational age girls.

Keywords: newborn, body weight, phenotype, anthropometry, PPAR- γ gene, single nucleotide polymorphism, small for gestational age.

Поступила 30.08.2021

УДК 616-053.31-056-071.3:612.018.2

АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ПО ГЕНУ АДИПОНЕКТИНА

Прилуцкая В.А.¹, Сукало А.В.¹, Аксенова Е.А.², Шатарнова Т.М.², Давыденко О.Г.²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

² ГНУ «Институт генетики и цитологии» НАН Беларуси,
Минск, Беларусь

Резюме. Определить гендерную частоту встречаемости генотипов по полиморфным локусам G-11391A (rs17300539) и C-11377G (rs266729) гена адипонектина (ADIPOQ) и оценить взаимосвязь с антропометрическими показателями у новорожденных с различной массой тела. 410 доношенных новорожденных генотипированы с помощью метода ПЦР-ПДРФ. Выделено 3 группы: крупновесные к сроку гестации, маловесные к сроку гестации и соответствующие сроку. Статобработка проведена в программе Statistica, AB-Stat. Выявлены более низкие показатели перцентилей массы тела у носителей -11377GG генотипа, связанного с пониженной промоторной активностью гена. Не выявлено различий значений ИМТ у маловесных к сроку гестации детей в зависимости от генотипа C-11377G гена ADIPOQ. Установлены значимо более высокие показатели ДТ и Z-score ДТ у носителей генотипа -11377GG по сравнению с детьми с -11377CC генотипом ($p=0,049$ и $p=0,038$). По rs17300539 локусу гена ADIPOQ значимых различий не обнаружено. Частоты генотипов и аллелей изученных локусов гена адипонектина в общей выборке крупновесных и маловесных новорожденных статистически не различались. Редкий генотип -11391AA (rs17300539) встречался только у девочек с нормальной массой тела. Показана связь между генотипами по rs266729 локусу гена ADIPOQ и антропометрическими показателями новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденный, масса тела при рождении, ген адипонектина, однонуклеотидный полиморфизм, ADIPOQ, крупновесный к сроку гестации.

Введение. Адипонектин представляет собой белок массой 30 кДа, секретируемый адипоцитами. Этот комплемент-подобный протеин секретируется в белой жировой ткани и участвует в регуляции энергетического баланса организма, обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [1]. Концентрация адипонектина в сыворотке крови находится в обратной зависимости от содержания

глюкозы, инсулина и триглицеридов. Убедительно доказано, что уровни адипонектина сыворотки крови снижаются у людей с ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД2) и состояниями, сопровождающимися инсулинорезистентностью [2].

Установлено, что адипонектин продуцируется плацентой и плодом, присутствует в пуповинной крови, положительно коррелирует с массой тела при рождении [3]. В настоящее время обсуждается ведущая роль этого адипоцитокина в развитии плода [4]. Ключевыми эндокринными регуляторами роста плода являются инсулин и инсулиноподобные факторы роста (IGF), и известно, что адипонектин влияет на них как сенсibilизатор инсулина [4, 5]. Высокие фетальные концентрации адипонектина могут быть связаны с отсутствием гипертрофии адипоцитов, низким процентом жировой ткани в организме или различным распределением жирового депо [3]. В последние годы обсуждается роль адипонектина при внутриутробной задержке роста плода. У детей маленьких к сроку гестации отмечена высокая концентрация изоформы гормона с высокой молекулярной массой, которая коррелирует с чувствительностью к инсулину, обеспечивая неонатальный догоняющий рост [6]. В исследовании Cianfarani S. (2004) установлены более низкие уровни адипонектина у маловесных при рождении детей [7]. Уровень адипонектина в пуповинной крови ниже у недоношенных младенцев [5]. Рост плода и инсулинорезистентность могут влиять на рост и развитие инсулинорезистентности с метаболическими последствиями в более позднем возрасте [8].

Концентрации адипонектина находятся под строгим генетическим контролем с наследуемостью от 30% до 50% [9]. Ген ADIPOQ картирован на длинном плече 3 хромосомы в локусе 3q27, что показано на рисунке 1, и кодирует белок адипонектин [10]. Ген ADIPOQ состоит из 3 экзонов и 2 интронов.

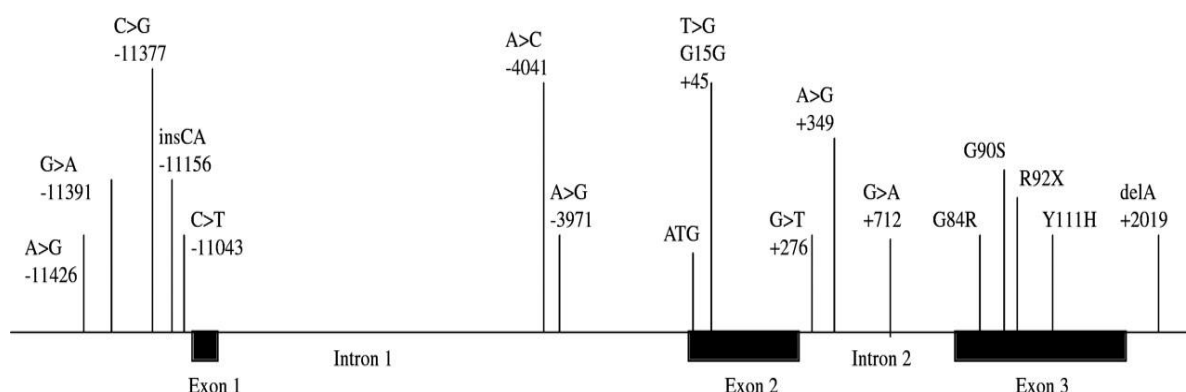


Рисунок 1 – Схематическое изображение гена ADIPOQ [10]

Во втором интроне этого гена имеется полиморфный участок G276T, который у представителей ряда этнических групп ассоциирован с СД2 [11]. Однонуклеотидные полиморфные локусы G-11391A (rs17300539) и C-11377G (rs266729) в области промотера гена адипонектина ADIPOQ связаны с промотерной активностью гена и уровнем адипонектина в сыворотке крови [12, 13]. Для обладателей -11391A аллеля гена ADIPOQ показана связь с крупным весом при рождении [14].

Цель исследования: определить гендерную частоту встречаемости генотипов G-11391A (rs17300539) и C-11377G (rs266729) гена адипонектина и оценить взаимосвязь с антропометрическими показателями у новорожденных детей с различной массой тела при рождении.

Материал и методы исследования. В анализируемую выборку включено 410 доношенных новорожденных детей, рожденных и/или обследованных в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Средний гестационный возраст детей составил 279,2±16,9 дней. Характеристика обследованных новорожденных детей с учетом половой принадлежности представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследованных новорожденных детей, M±SD

Показатель	Новорожденные дети		
	Всего n=410	Мальчики n=217	Девочки n=178
Гестационный возраст, дни	279,2±16,9	277,5±14,2	278,1±17,0
Масса тела (МТ), г	3387±822	3581±810	3152±776
Перцентили МТ	51,4±39,2	59,1±38,1	42,3±38,6
Z-score МТ	0,05±1,69	0,36±1,64	-0,31±1,68
Длина тела (ДТ), см	51,8±3,9	52,7±3,8	50,6±3,7
Перцентили ДТ	61,0±37,0	67,3±36,2	54,3±36,8
Z-score ДТ	1,18±2,03	1,51±2,00	0,78±2,00
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	12,4±1,5	12,7±1,4	12,1±1,4
Перцентили ИМТ	4,5±3,9	4,5±3,9	54,5±17,5
Z-score ИМТ	-1,89±0,52	-1,89±0,52	0,13±0,49
Коэффициент гармоничности (КГ), кг/м ³	23,96±2,08	24,02±2,01	23,88±2,17
Окружность головы (ОГ), см	34,6±2,0	35,1±2,0	34,0±1,8
Окружность груди (ОГр), см	33,1±2,6	33,7±2,5	32,4±2,5

Выделено 3 группы: группа 1 (Гр1) – крупновесные к сроку гестации (n=139), группа 2 (Гр2) – маловесные к сроку гестации (n=138), группа 3 (Гр3) – соответствующие сроку (группа контроля, ГрК, n=118). Антропометрические показатели детей групп наблюдения и данные их родителей отражены в таблице 2. При оценке антропометрического статуса дополнительно рассчитан показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле Кетле (отношение МТ в килограммах к ДТ в метрах, возведенной в квадрат, кг/м²). Коэффициент гармоничности (КГ) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в куб, кг/м³). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программу ВОЗ Anthro [15].

Таблица 2 – Антропометрические показатели детей групп наблюдения и их родителей, M±SD

Показатель	Группы обследованных			Статистическая значимость результатов		
	Группа 1 n=139	Группа 2 n=138	Группа 3 n=133			
				p 1-2	p 1-3	p 2-3
Новорожденные						
МТ, г	4357±281	2454±201	3334±206	<0,001	<0,001	<0,001
Перцентили МТ	96,3±2,9	4,2±3,9	53,3±16,5	<0,001	<0,001	<0,001
Z-score МТ	1,98±0,50	-1,93±0,50	0,09±0,45	<0,001	<0,001	<0,001
ДТ, см	55,9±1,6	47,5±2,1	51,9±1,5	<0,001	<0,001	<0,001
Перцентили ДТ	98,8±1,5	24,8±24,6	83,3±16,2	<0,001	<0,001	<0,001
Z-score ДТ	3,29±0,86	-1,05±1,13	1,28±0,79	<0,001	<0,001	<0,001

Продолжение таблицы 2

Показатель	Группы обследованных			Статистическая значимость результатов		
	Группа 1 n=139	Группа 2 n=138	Группа 3 n=133	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Новорожденные						
ИМТ, кг/м ²	14,0±0,8	10,9±0,7	12,4±0,6	<0,001	<0,001	<0,001
Перцентили ИМТ	63,9±18,7	4,1±5,7	23,5±15,9	<0,001	<0,001	<0,001
Z-score ИМТ	0,41±0,59	-2,19±0,79	-0,84±0,58	<0,001	<0,001	<0,001
КГ, кг/м ³	25,00±1,85	23,01±2,21	23,84±1,62	<0,001	<0,001	<0,001
ОГ, см	36,6±1,3	32,7±1,1	34,5±1,1	<0,001	<0,001	<0,001
ОГр, см	35,7±1,4	30,4±1,5	33,2±1,0	<0,001	<0,001	<0,001
Отцы						
Рост, м	1,81±0,08	1,78±0,06	1,80±0,07	0,002	0,414	0,023
МТ, кг	87,4±15,5	81,3±14,1	85,0±13,7	0,001	0,184	0,041
ИМТ, кг/м ²	26,7±4,2	25,6±3,9	26,2±3,5	0,028	0,251	0,229
Матери						
Рост, м	1,69±0,05	1,65±0,06	1,66±0,06	<0,001	<0,001	0,017
Прегавидарная МТ, кг	69,3±13,9	61,6±13,3	61,7±12,0	<0,001	<0,001	0,911
Прегавидарный ИМТ, кг/м ²	24,2±4,3	22,6±4,5	22,2±4,0	0,004	<0,001	0,448
Прибавка МТ за беременность, кг	16,2±4,8	11,8±4,3	13,7±4,7	<0,001	<0,001	0,001

У матерей маловесных детей были статистически значимо ниже ($p=0,017$) средние показатели роста, составив $1,65\pm0,06$ м против $1,66\pm0,06$ м в группе контроля. Масса тела женщин группы 1 была статистически значимо выше матерей группы 2 ($p<0,001$) и женщин группы контроля ($p<0,001$). Прибавки массы за время беременности были самыми низкими у матерей младенцев с низкой массой тела при рождении ($11,8\pm4,3$ кг против $16,2\pm4,8$ кг в Гр1 и $13,7\pm4,7$ кг, $p<0,001$ и $p=0,001$ соответственно). У отцов маловесных выявлены достоверно более низкие средние показатели роста (177 ± 7 см против 180 ± 8 см, $p=0,034$) и массы тела ($80,9\pm14,3$ кг против $84,6\pm13,5$ кг, $p=0,003$). Средние показатели возраста и ИМТ матерей и отцов детей обследованных групп не имели статистически значимых различий.

В лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии» Национальной академии наук Беларуси проведено генотипирование по полиморфным локусам G-11391A (rs17300539) и C-11377G (rs266729) в промоторной области гена адипонектина детей и родителей обследуемой выборки. Для определения наличия различий по полу, массе тела детей при рождении выполнено сравнение частоты вариантов генотипов по изученным полиморфным локусам гена адипонектина в выделенных группах новорожденных, их родителей и контроля.

ДНК выделяли из лейкоцитов пятнен крови, нанесенных на фильтровальную бумагу и высушенных при комнатной температуре. Были подобраны следующая пара праймеров:

- F 5' GTTGGTGCTGGCATCCTAAG 3';
- R5'GCCTGGGAGAACTGGAAGCTG 3'.

ПЦР проводили на амплификаторах MyCycler и MJmini. ПДРФ-анализ амплифицированных фрагментов осуществляли с применением эндонуклеаз фирмы Fermentas (Литва). Детекцию результатов проводили при электрофорезе в 6% полиакриламидном неденатурирующем геле. Размер фрагментов определяли, сопоставляя их положение на геле с положением маркерных полос pUC19/MspI (PФ). Для генотипирования G-11391A (rs17300539) полиморфизма промоторной области гена адипонектина ПЦР фрагмент размером 201 пара оснований (п.о.) подвергали

эндонуклеазной обработке MspI и в случае гуанина в исследуемом локусе был сайт узнавания ферментом с образованием двух фрагментов длиной 70 и 130 п. о. Для генотипирования C-11377G (rs266729) полиморфизма промоторной области гена адипонектина ПЦР фрагмент размером 201 п. о. подвергали эндонуклеазной обработке CfoI. Сайт узнавания ферментом был в случае гуанина в исследуемом локусе и детектировались два фрагмента длиной 87 и 114 п. о.

Для дифференцированной оценки вклада генотипа по изученным локусам в физическом развитии (ФР) детей при рождении была проведена группировка детей по показателями z-score массы тела и коэффициента гармоничности. Были выделены следующие подгруппы новорожденных: Гр1а – новорожденные крупновесные с показателем z-score МТ >2; Гр1б – новорожденные крупновесные с негармоничным ФР при рождении по отклонению от нормы (22,5–25,5 кг/м³) коэффициента гармоничности; Гр2а – новорожденные маловесные с показателем Z-score МТ <-2; Гр2б – новорожденные маловесные с негармоничным ФР при рождении по отклонению от нормы (22,5–25,5 кг/м³) вычисления КГ.

Полученные результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами вариационной статистики с применением пакета прикладной программы Statistica 10.0. Количественные параметры в зависимости от вида распределения представлены в виде среднего значения (М) и среднего квадратического отклонения (SD) или в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [LQ; UQ]. С целью сравнения различий средних использовали t-критерий Стьюдента, F-критерий, однофакторный дисперсионный анализ для параметрических переменных; для непараметрических – U-критерий Манна-Уитни и H-критерий Краскела-Уоллеса. Взаимосвязь между основными показателями оценивали с помощью критерия χ^2 (p<0,05).

Результаты исследования и обсуждение. Распределение частот генотипов по изученным полиморфным локусам промоторной области гена адипонектина детей обследованной выборки представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Частота генотипов и аллелей по полиморфному локусу G-11391A (rs17300539) гена адипонектина ADIPOQ у новорожденных с различной массой тела при рождении,%

Группа	Генотипы			Аллели	
	AA	AG	GG	A	G
Крупновесные к сроку гестации новорожденные	0,0	14,4	85,6	7,2	92,8
девочки	0,0	10,5	89,5	5,3	94,7
мальчики	0,0	15,8	84,2	7,9	92,1
Маловесные к сроку гестации новорожденные	0,0	11,6	88,4	5,8	94,2
девочки	0,0	13,1	86,9	6,5	93,5
мальчики	0,0	9,3	90,7	4,6	95,4
Новорожденные контрольной группы	0,8	14,3	85,0	7,9	92,1
девочки	1,6	15,6	82,8	9,4	90,6
мальчики	0,0	13,0	87,0	6,5	93,5

Генотип 11391AA (rs17300539) гена адипонектина ADIPOQ обнаружен только у 1,6% девочек контрольной группы, что отражено в таблице 3. Распределение частоты генотипов и аллелей по полиморфному локусу G-11391A (rs17300539) гена адипонектина ADIPOQ статистически значимо не отличалось в изученных группах новорожденных детей с различной массой тела при рождении.

По частоте генотипов и аллелей по полиморфному локусу C-11377G (rs266729) гена адипонектина ADIPOQ значимых различий в группах новорожденных также не обнаружено. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Частота генотипов и аллелей по полиморфному локусу C-11377G (rs266729) гена адипонектина ADIPOQ у новорожденных с различной массой тела при рождении, %

Группа	Генотипы			Аллели	
	CC	CG	GG	C	G
Крупновесные к сроку гестации новорожденные	51,1	43,2	5,8	72,7	27,3
девочки	60,5	36,8	2,6	78,9	21,1
мальчики	47,5	45,5	6,9	70,3	29,7
Маловесные к сроку гестации новорожденные	46,4	46,4	7,2	69,6	30,4
девочки	42,9	48,8	8,3	67,3	32,7
мальчики	51,9	42,6	5,6	73,1	26,9
Новорожденные контрольной группы	54,9	37,6	7,5	73,7	26,3
девочки	48,4	43,8	7,8	70,3	29,7
мальчики	60,9	31,9	7,2	76,8	23,2

Нами не выявлено статистически значимых различий значений ИМТ в зависимости от распределения по полиморфному локусу C-11377G (rs266729) гена ADIPOQ у крупновесных новорожденных детей, что отображено в таблице 5. Зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели перцентиля массы тела у носителей генотипа -11377CC по сравнению с носителями -11377CG ($p=0,013$) и -11377GG ($p=0,011$). Среднее значение окружности груди было значимо ниже у носителей генотипа -11377GG ($34,8\pm 0,9$ см против $35,9\pm 1,5$ у носителей -11377CG, ($p=0,036$).

Таблица 5 – Антропометрические показатели крупновесных новорожденных детей в зависимости от распределения по полиморфному локусу C-11377G (rs266729) ADIPOQ, $M\pm SD$

Показатель	ADIPOQ-11377			Статистическая значимость результатов		
	CC	CG	GG			
	1	2	3	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
МТ, грамм	4382±252	4351±317	4243±266	0,530	0,144	0,361
Z-score МТ	2,03±0,44	1,96±0,57	1,73±0,46	0,074	0,063	0,281
Перцентиль МТ	97,0±2,3	95,7±3,3	94,7±3,0	0,013	0,011	0,404
ДТ, см	55,9±1,6	55,9±1,8	55,62±1,41	0,951	0,615	0,634
Z-score ДТ	3,32±0,81	3,29±0,97	3,06±0,73	0,861	0,399	0,527
ОГол, см	36,6±1,4	36,8±1,2	36,1±1,2	0,459	0,345	0,157
ОГр, см	35,7±1,4	35,9±1,5	34,8±0,9	0,516	0,055	0,036
ИМТ, кг/м ²	14,03±0,81	13,91±0,82	13,71±0,65	0,405	0,291	0,517
Z-score ИМТ	0,47±0,58	0,38±0,60	0,23±0,50	0,369	0,258	0,504

Нами не выявлено статистически значимых различий значений ИМТ у новорожденных с низкой массой тела при рождении в зависимости от распределения по полиморфному локусу C-11377G гена ADIPOQ, что представлено в таблице 6. Зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели длины тела и Z-score длины тела у носителей генотипа -11377CC по сравнению с -11377GG генотипом ($p=0,049$ и $p=0,034$ соответственно). Среднее значение окружности головы было значимо ниже у носителей генотипа -11377CG ($32,6\pm 1,2$ см против $33,4\pm 0,7$ у носителей -11377GG, ($p=0,035$).

Таблица 6 – Антропометрические показатели маловесных новорожденных детей в зависимости от распределения по полиморфному локусу C-11377G (rs266729) ADIPOQ, M \pm SD

Показатель	ADIPOQ-11377			Статистическая значимость результатов		
	CC	CG	GG	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
МТ, грамм	2446 \pm 199	2443 \pm 200	2554 \pm 216	0,936	0,119	0,110
Z-score МТ	-1,94 \pm 0,51	-1,94 \pm 0,50	-1,74 \pm 0,42	0,992	0,255	0,247
Перцентиль МТ	4,21 \pm 3,82	4,16 \pm 4,05	5,16 \pm 3,28	0,953	0,458	0,462
ДТ, см	47,3 \pm 1,9	47,9 \pm 2,3	48,6 \pm 1,4	0,983	0,049	0,086
Z-score ДТ	-1,14 \pm 1,04	-1,10 \pm 1,23	-0,41 \pm 0,69	0,856	0,034	0,090
ОГол, см	32,7 \pm 1,1	32,6 \pm 1,2	33,4 \pm 0,7	0,588	0,051	0,035
ОГр, см	30,4 \pm 1,4	30,3 \pm 1,6	30,8 \pm 1,8	0,887	0,391	0,399
ИМТ, кг/м ²	10,93 \pm 0,79	10,92 \pm 0,63	10,81 \pm 0,68	0,925	0,641	0,607
Z-score ИМТ	-2,19 \pm 0,76	-2,12 \pm 0,81	-2,45 \pm 0,66	0,654	0,297	0,226

Результаты внутригруппового анализа в подгруппах новорожденных по показателям z-score МТ и КГ отражены в таблице 7. Частота генотипов по полиморфному локусу C-11377G (rs266729) гена адипонектина ADIPOQ крупновесных девочек, как группы с z-score МТ >2, так и группы с негармоничным ФР статистически значимо ($p<0,05$) отличалась от частоты генотипов маловесных новорожденных девочек с негармоничным ФР, у 9,5% которых был обнаружен генотип -11377GG, тогда как у крупновесных девочек такой генотип не выявлен. Частота -11377G аллеля (rs266729) гена адипонектина ADIPOQ в группе крупновесных девочек с z-score МТ >2 была статистически значимо ниже (16,1%), чем в подгруппе маловесных девочек с z-score МТ <-2 – 31,4% ($\chi^2=3,96$, $p<0,05$) и девочек контрольной группы – 29,7% ($\chi^2=3,80$, $p<0,05$), а также от частоты аллеля -11377G ADIPOQ 36,9% у маловесных девочек с негармоничным ФР ($\chi^2=7,15$, $p<0,01$). Крупновесные девочки с отклонением от нормы по КГ также реже (17,6%) имели аллель -11377G ADIPOQ, по сравнению с маловесными девочками с негармоничным ФР ($\chi^2=4,17$, $p<0,01$).

Таблица 7 – Частоты генотипов и аллелей по полиморфным локусам C-11377G (rs266729) и G-11391A (rs17300539) гена адипонектина ADIPOQ в подгруппах новорожденных по показателям z-score МТ и КГ, %

Группа	ADIPOQ-11391					ADIPOQ-11377				
	Генотипы			Аллели		Генотипы			Аллели	
	AA	AG	GG	A	G	CC	CG	GG	C	G
Крупновесные с z-score МТ > 2	0,0	10,2	89,8	5,1	94,9	55,9	42,4	1,7	77,1	22,9
девочки	0,0	10,7	89,3	5,4	94,6	67,9 ^с	32,1 ^с	0,0 ^с	83,9 ^{*ab}	16,1 ^{*ab}
мальчики	0,0	9,7	90,3	4,8	95,2	45,2	51,6	3,2	71,0	29,0
Крупновесные негармоничные	0,0	9,3	90,7	4,6	95,4	53,7	40,7	5,6	74,1	25,9
девочки	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0	64,7 ^с	35,3 ^с	0,0 ^с	82,4 ^с	17,6 ^с
мальчики	0,0	13,5	86,5	6,8	93,2	48,6	43,2	8,1	70,3	29,7
Маловесные Z-score МТ <- 2	0,0	12,5	87,5	6,3	93,8	50,0	43,8	6,3	71,9	28,1
девочки	0,0	11,4	88,6	5,7	94,3	45,7	45,7	8,6	68,6	31,4
мальчики	0,0	13,8	86,2	6,9	93,1	55,2	41,4	3,4	75,9	24,1
Маловесные негармоничные	0,0	6,8	93,2	3,4	96,6	44,6	45,9	9,5	67,6	32,4
девочки	0,0	7,1	92,9	3,6	96,4	35,7	54,8	9,5	63,1	36,9
мальчики	0,0	6,3	93,8	3,1	96,9	56,3	34,4	9,4	73,4	26,6
Группа контроля	0,8	14,3	85,0	7,9	92,1	54,9	37,6	7,5	73,7	26,3
девочки	1,6	15,6	82,8	9,4	90,6	48,4	43,8	7,8	70,3	29,7
мальчики	0,0	13,0	87,0	6,5	93,5	60,9	31,9	7,2	76,8	23,2

Примечания: * – статистически значимо отличается от контрольной группы при $p < 0,01$; ^a – статистически значимо отличается от девочек группы маловесных с негармоничным развитием при $p < 0,05$; ^b – статистически значимо отличается от мальчиков своей группы при $p < 0,05$; ^с – статистически значимо отличается от девочек группы маловесных с негармоничным развитием при $p < 0,01$.

В заключение необходимо подчеркнуть целесообразность и перспективность дальнейшего изучения полиморфизмов гена адипонектина на больших популяционных выборках для уточнения роли в развитии ожирения и метаболических нарушений.

Выводы:

1. По результатам проведенного исследования частоты генотипов и аллелей изученных локусов гена адипонектина в общей выборке крупновесных и маловесных новорожденных статистически не различались.

2. Редкий генотип -11391AA встречался только у девочек с нормальной массой тела и не выявлен у детей с крупной и низкой массой тела при рождении.

3. Частота генотипов по полиморфному локусу C-11377G (rs266729) гена адипонектина ADIPOQ крупновесных девочек с негармоничным ФР статистически значимо ($p < 0,05$) отличалась от частоты генотипов маловесных новорожденных девочек с негармоничным ФР.

4. Аллель -11377G гена ADIPOQ в группе крупновесных к сроку гестации девочек с z-score МТ>2 встречался статистически значимо реже ($p<0,05$), чем у маловесных девочек с z-score МТ <-2 и девочек группы контроля.

5. Крупновесные девочки с отклонением от нормы по КГ значимо реже имели аллель -11377G ADIPOQ по сравнению с маловесными девочками с негармоничным ФР (17,6% против 36,9%, $\chi^2=4,17$, $p<0,01$).

6. Установлена связь между rs266729 локусом гена ADIPOQ и антропометрическими показателями крупновесных и маловесных к сроку гестации новорожденных детей.

Литература

- 1 Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation // *J. Allergy Clin. Immunology*. – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 911–919. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2005.02.023>
- 2 Rasouli, N. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity / Rasouli, N., Kern, P. A. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93. – P. S64–S73.
- 3 Caminos, J.E. Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta / J.E. Caminos, R. Noguerias, R. Gallego et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, № 7. – P. 4276–4286. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0930>
- 4 Tsai, P.J. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy term neonates: positive correlation with birthweight and neonatal adiposity / P.J. Tsai, C.H. Yu, S.P. Hsu et al. // *Clinical Endocrinology*. – 2004. – Vol. 61. – P. 88–93. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02057.x
- 5 Briana, D. D. The role of adipocytokines in fetal growth / D. D. Briana, A. Malamitsi-Puchner // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1205. – P. 82–87.
- 6 Ibanez, M. Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth / L. Ibanez, G. Sebastiani, A. Lopez-Bermejo et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93, № 7. – P. 2774–2778. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-0526>
- 7 Cianfarani, S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catch-up growth / S. Cianfarani, C. Martinez, A. Maiorana et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 3. – P. 1346–1351. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031704>
- 8 Gluckman, P.D. The developmental origins of adult disease / P.D. Gluckman, M.A. Hanson, C. Pinal // *Matern. Child. Nutr.* – 2005. – Vol. 1, № 3. – P. 130–141.
- 9 Siitonen, N. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: The Finnish Diabetes Prevention Study / N. Siitonen, L. Pulkkinen, J. Lindstrom et al. // *BMC Medical Genetics*. – 2011. – Vol. 12. – P. 5.
- 10 Vasseur, F. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians / F. Vasseur, N. Helbecque, C. Dina et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2002. – Vol. 11, № 21. – P. 2607–2614.
- 11 Gu, H.F. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians / H.F. Gu, A. Abulaiti, C.G. Ostenson et al. // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. S31–S35. doi: 10.2337/diabetes.53.2007.S31
- 12 Morandi, A. Early detrimental metabolic outcomes of rs17300539-A allele of ADIPOQ gene despite higher adiponectinemia / A. Morandi, C. Maffei, S. Lobbens et al. // *Obesity*. – 2009. – Vol. 18. – P. 1469–1473.
- 13 Gu, H.F. Biomarkers of adiponectin: plasma protein variation and genomic DNA polymorphisms / H.F. Gu // *Biomarker Insights*. – 2009. – Vol. 4. – P. 123–133.
- 14 Bueno, A.C. Adiponectin: serum levels, promoter polymorphism, and associations with birth size and cardiometabolic outcome in young adults born large for gestational age / A.C. Bueno, A.R. Espiñeira, F.L. Fernandes-Rosa et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, № 1. – P. 53–60. doi: 10.1530/EJE-09-0697.
- 15 The WHO Child Growth Standards [Electronic resource] / World Health Organization. – Switzerland, 2015. – Mode of access: <http://www.who.int/childgrowth>. Date of access: 02.02.2017, 15.05.2021.

SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS OF THE ADIPONEKTIN GENE AND THEIR RELATIONSHIP WITH ANTHROPOMETRIC INDICATORS IN NEWBORNS WITH DIFFERENT BIRTHWEIGHT

Prylutskaya V.A.¹, Sukalo A.V.¹, Aksyonova E.A.², Shatarnova T.M.², Davydenko O.G.²

¹ *Belarusian State Medical University,*

² *State Scientific Institution «Institute of Genetics and Cytology»
of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus*

The aim of the study was to determine the association of the gender frequency of G-11391A (rs17300539) и C-11377G (rs266729) genotypes of the adiponectin gene (ADIPOQ) and anthropometric parameters in newborns with different body weights. Materials and methods. 410 full-term newborns were genotyped using the PCR-RFLP method. Three groups were identified: large for gestational age, small for gestational age and appropriate for gestational age. Statistical processing was carried out using the Statistica, AB-Stat software. Results. We found lower percentile values in body weight in carriers of the -11377GG genotype associated with a reduced promoter activity of the gene. There were no differences in BMI values in small for gestational age newborns depending on the -11377C/G genotype of the ADIPOQ gene. Significantly higher values of DT and Z-score of DT were found in carriers of the -11377GG genotype compared with children with the -11377CC genotype ($p=0.049$ and $p=0.038$). No significant differences were found for the rs17300539 locus of the ADIPOQ gene. Conclusion. The frequencies of genotypes and alleles of the studied loci of the adiponectin gene in the total sample of large for gestational age and small for gestational age newborns did not differ statistically. The rare genotype -11391AA was found only in girls with normal body weight. The association between rs266729 SNP of ADIPOQ gene and anthropometric indicators of newborns has been shown.

Keywords: newborn, birth weight, adiponectin gene, single nucleotide polymorphism, ADIPOQ, large for gestational age.

Поступила 30.08.2021

УДК 616.24-036.12:616.131-008.331.1-053.3

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

Самаль Т.Н., Ткаченко А.К.

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь*

Резюме. Легочная гипертензия может развиваться при тяжелых, хронических заболеваниях легких, усугубляя их течение и ухудшая прогноз. У детей грудного возраста легочная гипертензия чаще всего осложняет бронхолегочную дисплазию, младенческие интерстициальные болезни легких. В статье рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, клинических проявлений на фоне хронических болезней легких у детей первого года жизни, а также современные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике легочной гипертензии у таких пациентов.

Ключевые слова: новорожденный, легочная гипертензия, бронхолегочная дисплазия, хронические заболевания легких.

Система легочного кровообращения у взрослых и у плода различны из-за функционирования в период внутриутробного развития фетальных коммуникаций (овальное отверстие, артериальный проток) шунтирующих кровь, минуя легкие. Эта схема кровотока поддерживается выраженной вазоконстрикцией мелких легочных артерий и высоким легочным сосудистым сопротивлением. При рождении с первым вдохом происходят значительные изменения в фетальном кровотоке. Вентиляция легких приводит к выраженному снижению легочного сосудистого сопротивления в следствие расправления альвеол и устранения альвеолярной гипоксии.

Давление в легочной артерии у новорожденного ребенка составляет 80/26 мм.рт.ст. В течение первых суток после рождения оно снижается до 50% от системного. К четвертой неделе жизни давление в малом круге снижается до нормальных величин взрослых – систолическое – 15–25 мм.рт.ст., диастолическое 5–10 мм.рт.ст., что составляет 1/8 от давления в системном кровотоке, а артериальный проток закрывается. С уменьшением сопротивления и давления в легочной артерии происходит структурная перестройка легочных артерий и правого желудочка. Иногда такая последовательность событий нарушается, что приводит к развитию синдрома легочной гипертензии (ЛГ) новорожденных.

Различают первичную и вторичную ЛГ. Первичная ЛГ относится к наследственной патологии и характеризуется стойким повышением давления в легочной артерии при отсутствии заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также торако-диафрагмальной патологии (поражений грудной клетки и позвоночника с деформацией, спаечных процессов в плевре). Вторичная ЛГ развивается на фоне перечисленной патологии в результате ряда функциональных факторов [3]:

- сужение артериол в ответ на снижение O_2 и повышения CO_2 во вдыхаемом воздухе;

- повышение минутного объема крови;
- повышение вязкости крови;
- повышение внутрибронхиального давления;
- недостаточность левого желудочка.

Болезни органов дыхания занимают первое место в структуре заболеваемости у детей. В последние годы растет количество детей с хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ), в том числе в тяжелой форме, в основном за счет детей с неонатальными пневмопатиями. На фоне ХЗЛ возможно формирование ЛГ и легочного сердца, что создает дополнительные трудности в диагностике и лечении таких пациентов. Стойкое повышение давления в малом круге кровообращения при патологии легких характерно также для хронического облитерирующего бронхолита, диффузного пневмосклероза, муковисцидоза, эмфиземы легких, саркоидоза, тяжелой бронхиальной астмы, грубых деформаций грудной клетки [7].

ЛГ регистрируется у 25–37% новорожденных с бронхолегочной дисплазией (БЛД) и является самой частой причиной легочного сердца у новорожденных и грудных детей, в том числе у детей с «новой» формой БЛД, получивших сурфактантную терапию [5]. Кроме БЛД к развитию ЛГ ведут и другие интерстициальные болезни легких детей первых лет жизни («chiLD syndrom»). Эти заболевания диагностируются в первые 2 года жизни и имеют однотипные проявления:

- тахи- или диспноэ (75–93%), втяжения грудной клетки, цианоз при кормлении;
- непереносимость физических нагрузок;
- хронический сухой кашель (75%);
- бронхообструктивный синдром (40%);
- отставание в физическом развитии.

В эту группу входят наследственные болезни легких (патология белков сурфактанта, альвеолярный протеиноз легких, легочный интерстициальный гликогеноз, гиперплазия нейроэндокринных клеток легких, синдром мозг-легкие-щитовидная железа), а также такие пороки развития легких как кистозно-аденоматозная трансформация легких, альвеолярно-капиллярная гипоплазия, гипоплазия легких. При «chiLD syndrom» ЛГ наряду с дыхательной недостаточностью (ДН) является ведущим патологическим синдромом, определяющим тяжесть течения и прогноз [1,6].

После рождения ребенка происходит и наиболее интенсивный рост и развитие легких (альвеолярная стадия). Для обеспечения этого процесса и нормального газообмена, необходимы непрерывный рост и поддержание в физиологическом состоянии сложной системы воздухоносных путей и сосудов, альвеолярно-капиллярного отношения. Нарушение альвеоло- и ангиогенеза в этот период, характерные для БЛД, «chiLD syndrom», увеличивает риск развития ЛГ и препятствует росту и формированию альвеол [7].

Уменьшение площади контакта альвеол с капиллярами приводит к нарушению газообмена, увеличивая потребность в кислородотерапии и искусственной вентиляции легких, обладающей дополнительным агрессивным действием на легкие. Повреждение развивающейся легочной ткани может нарушить ангиогенез, привести к уменьшению количества альвеол и их недоразвитию, что сейчас принято называть сосудистой гипотезой патогенеза БЛД. Гипероксия снижает в легких экспрессию эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS), обладающего выраженным релаксирующим эффектом, и синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), и его рецепторов (VEGFR-2), что приводит к дисморфическому росту сосудов, включая уменьшение количества легочных артерий малого калибра, нарушению перераспределения сосудов по отношению к альвеолам. Выраженные интерстициальные изменения, гипоксия приводят к развитию большого количества легочных коллатералей, шунтированию кровотока в легких что, в свою очередь, требует повышения FiO_2 [4].

В основе патофизиологического феномена ЛГ лежат 4 механизма [3]:

- 1) вазоконстрикция;
- 2) редукция легочного сосудистого русла;
- 3) снижение эластичности легочных сосудов;
- 4) облитерация легочных сосудов (тромбоз, гипертрофия гладких мышц).

Ультраструктура гладкомышечных клеток сосудов легких у детей первых двух лет жизни значительно отличается от взрослых, и дети реагируют на гипоксию более выражено, чем взрослые. ХЗЛ у взрослых только в исключительных случаях приводят к повышению давления в легочной артерии более чем на половину от системного. У грудных детей с БЛД значительные супрасистемные уровни систолического давления в A.Pulmonalis не редкость, причем патологическое функционирование сосудов легких продолжается даже на поздних стадиях заболевания и даже при отсутствии гипоксии.

По современным представлениям, в основе классической формы БЛД, характерной для недоношенных, у которых не применялся сурфактант и имели место «жесткие» режимы ИВЛ, высокие концентрации и давление кислорода, происходит повреждение незрелых легких, приводящее к развитию системной воспалительной реакции с рентгенологической картиной фиброза и эмфиземы (буллы). При новой, постсурфактантной форме БЛД и щадящих режимах респираторной поддержки, характерны паренхиматозные изменения с нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения и рентгенологическим феноменом «матового стекла» [4].

При хронической патологии легких может развиваться гипоксическая вазоконстрикция – местная реакция вследствие прямого воздействия гипоксии на гладкие мышцы мелких легочных артерий – «вазоконстрикция невентилируемых зон» – рефлекс U.Euler – G.Liljestrand. Легочная гипоксическая вазоконстрикция

вызывается медиаторами (катехоламинами, гистамин, ангиотензин, брадикинин, вазопрессин), которые образуются или высвобождаются в легких при снижении содержания кислорода в альвеолярном воздухе патологически измененных участков легких. Происходит снижение синтеза релаксирующих факторов (простациклин, PGE₂, NO). Развивается эндотелиальная дисфункция, при которой происходит утрата антикоагулянтных свойств крови, увеличение синтеза прокоагулянтов, гипертрофия и пролиферация миоцитов, утолщение интимы и медиис сосудов.

Главную роль в повышении давления в легочной артерии играет самый мощный из известных вазоконстрикторов – эндотелин. Он избирательно связывается с рецепторами на гладких мышцах сосудов и вызывает их сокращение. Эндотелин также способствует клеточной пролиферации и фиброзу, вызывает дистрофию и ремоделирование миокарда. На фоне гипоксии увеличивается экспрессия гена эндотелина-1, что сопровождается усилением синтеза эндотелина-1 и его рецепторов на эндотелии и гладких мышцах сосудов легких [7].

При хронической вентиляционной недостаточности рестриктивного типа, характерной, например, для БЛД, «chiLD syndrom», выраженного пневмофиброза, отмечается первичная облитерация бронхиол и альвеол, что приводит к редукции капиллярного русла и развитию артериальной гипоксемии и гиперкапнии с последующим спазмом артериол легких, пролиферацией и структурным ремоделированием сосудов легких и развитием ЛГ. При обструктивной ДН, первичным является снижение парциального давления O₂ во внутриальвеолярном воздухе, гипоксическая вазоконстрикция, а дальнейшие изменения, приводящие к развитию ЛГ, идентичны [7].

Клинические проявления ЛГ и ХЗЛ схожи: тахипное, диспное или синкопе при нагрузке, быстрая утомляемость, рецидивирующий цианоз, нарушение питания и задержка физического развития. Характерен высокий уровень РаСО₂. У части детей с ЛГ имеется сопутствующая бронхиальная обструкция, зависящая от степени ЛГ. У новорожденных на ИВЛ или O₂-терапии подозрение на формирующуюся ЛГ должно возникнуть при увеличении потребности в O₂, гипоксемии, появлении признаков правожелудочковой СН. В группе риска по развитию ЛГ состоят также дети с массой тела при рождении <1500 г, задержкой роста и прибавок массы тела, несмотря на адекватную калорийность питания, дети, находящиеся на ИВЛ/СРАР в 28 сут. жизни и старше [2].

Степень тяжести ЛГ при ХЗЛ зависит от объема поражения легких и длительности заболевания. Повышение давления в малом круге происходит постепенно и редко достигает высокого уровня, характерного для первичной легочной гипертензии и врожденных пороков сердца, однако влияет на продолжительность жизни пациентов и рассматривается как предиктор тяжелого, неблагоприятного исхода. Дети с ХЗЛ и РаО₂<60 мм рт.ст. составляют группу риска по развитию легочного сердца. При БЛД ЛГ является единственным независимым предиктором неблагоприятного прогноза: двухлетняя выживаемость детей с супрасистемной ЛГ (давление в легочной артерии превышает системное) не превышает 47%. Формирование легочного сердца при БЛД соответствует необратимой стадии заболевания. С ЛГ связаны многие случаи относительно поздней смерти (после 6 месяцев) детей с БЛД, даже при улучшении функции легких [5,7].

В настоящее время под ЛГ понимают патологический симптомокомплекс, в основе которого лежит повышение сопротивления в сосудистом русле легких или значительное увеличение объема кровотока с возрастанием давления в легочной артерии и перегрузкой правых отделов сердца. ЛГ характерна для всех врожденных пороков сердца со сбросом крови слева направо (комплекс Эйзенменгера, ОАП, ДМЖП), патологии левых отделов сердца и их клапанов, осложняет многие приобретенные заболевания сердца и сосудов. Основные рекомендации по диагностике

и лечению ЛГ разработаны именно для пациентов с сердечно-сосудистой патологией, специальных рекомендаций для ЛГ при бронхолегочной патологии нет, и большинство рекомендаций, используемых пульмонологами, на самом деле являются кардиологическими. Единственным исключением является ЛГ на фоне БЛД [2,10].

Основным методом ранней диагностики ЛГ является ЭхоКГ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению ЛГ 2009 [8], критерием возможной ЛГ является повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) до 37–50 мм.рт.ст. со скоростью трикуспидальной регургитации 2,9 – 3,4 м/с при наличии или отсутствии дополнительных признаков ЛГ. Пороговые значения СДЛА для детей с хроническими заболеваниями легких, в т.ч. БЛД, не разработаны. При отсутствии возможности количественной оценки степени ЛГ с помощью измерения длины струи трикуспидальной регургитации у пациентов с БЛД, что является не редкостью из-за повышенной воздушности легких и ротации сердца, качественные характеристики (увеличение размеров правого предсердия, гипертрофия и дилатация правого желудочка, дилатация легочной артерии, уплощение межжелудочковой перегородки) в любых сочетаниях не являются достоверными признаками ЛГ.

Согласно Панамской классификации ЛГ у детей, разработанной педиатрической рабочей группой Института изучения заболеваний сосудов легких (PVRI) в 2011 г., критерием наличия ЛГ при БЛД, как и при других вариантах ЛГ, является повышение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) выше 25 мм рт.ст. при индексе резистентности легочных сосудов $> 3,0$ единиц Вуда (WU)·м² для ситуации двухжелудочкового кровообращения. В данной классификации вместо термина «легочная гипертензия» предлагается термин «гипертензивная сосудистая болезнь легких», чтобы исключить пациентов с ЛГ без повышения легочного сосудистого сопротивления, как это наблюдается при больших контактах между большим и малым кругами кровообращения при ВПС с септальными дефектами

Рекомендации по ранней диагностики и своевременной терапии ЛГ при БЛД приведены в руководстве Американской ассоциации кардиологов и Американского торакального общества по легочной гипертензии у детей [10], а также в согласительном документе «Легочная гипертензия, связанная с острыми и хроническими заболеваниями легких у недоношенных и у новорожденных и у детей» Европейской педиатрической сети легочных сосудистых заболеваний [10].

Рекомендуется:

1. Скрининг для выявления ЛГ по результатам ЭхоКГ проводится всем детям грудного возраста с установленной БЛД.

2. Специфической терапии ЛГ необходимо оценить корректность дыхательной поддержки, исключить аспирации, структурные (органические) заболевания дыхательных путей.

3. Оценка эффективности терапии ЛГ у детей грудного возраста с БЛД должна осуществляться согласно рекомендациям по ведению детей с ЛГ, и включать в себя катетеризацию сердца для диагностики тяжести ЛГ, возможных сопутствующих факторов, таких как диастолическая дисфункция левого желудочка, наличие анатомических шунтов, стеноза легочных вен и системных коллатералей.

4. Для лечения ЛГ в ОИТР доношенные и недоношенные должны получать:

- кислородотерапию;
- вентиляционную поддержку и/или сурфактант, для достижения преддуктальной SpO₂ 91–95%, когда подозревается или диагностируется ЛГ.

5. Необходимо избегать:

- легочной гипервентиляции;
- ателектазов или легочного коллапса;
- перемежающейся десатурации ниже 85%;

- гипероксигенации с предуктальной SpO₂ более 97%.

6. При острой легочной гипертензии новорожденных в первые часы после рождения целевыми значениями являются: PaO₂ от 45 до 60 мм.рт.ст., pH>7,25, лактат <5,0 ммоль/л.

7. Новорожденные с тяжелой ЛГ не имеющие дефектов межжелудочковой перегородки могут получать простагландины E1 или E2 для предупреждения развития правожелудочковой сердечной недостаточности.

8. Интратрахеальное введение сурфактанта для оптимизации вентиляции показано недоношенным и доношенным детям с персистирующей ЛГ новорожденных, аспирацией мекония, сопровождающихся диффузионной дыхательной недостаточностью.

9. В настоящее время не рекомендуется проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у недоношенных с гестационным возрастом менее 34 недель 0/7 дней и/или массой тела менее 2000 г при рождении и тяжелой ЛГ..

Всем детям с формирующейся или сформированной БЛД необходимо проводить ЭхоКГ как главный скринирующий метод диагностики ЛГ. В дальнейшем, согласно рекомендациям Европейской педиатрической сети легочных сосудистых заболеваний 2016 «Легочная гипертензия, связанная с острыми или хроническими заболеваниями легких у недоношенных и у новорожденных детей», Эхо КГ-исследование должно проводиться:

- острая ЛГ – 2 раза в неделю;
- кислородозависимые дети с БЛД – каждые 3 мес.;
- дети группы риска по развитию ЛГ – каждые 3–6 мес.

В некоторых случаях для диагностики ЛГ при БЛД показана катетеризация сердца, при этом данные ЭхоКГ и катетеризации могут существенно отличаться. Совпадение результатов качественно проведенной ЭхоКГ с определением СДЛА и длины струи трикуспидальной регургитации и катетеризации сердца составило 61%, правильное определение степени тяжести ЛГ при ЭхоКГ составило 47%, в 58% при отсутствии признаков ЛГ при ЭхоКГ она выявлялась при катетеризации.

Показаниями к катетеризации сердца являются:

- сохраняющаяся или прогрессирующая ЛГ, несмотря на оптимальное лечение заболеваний легких;
- ЛГ при сопутствующей патологии;
- непропорциональная поражению легких ЛГ, характеризующаяся одышкой, СДЛА \geq 40–45 мм Hg;
- частые эпизоды правожелудочковой СН;
- рецидивирующий отек легких;
- отсутствие ЭхоКГ признаков ЛГ при наличии клинических признаков;
- уточнение показаний для специфической терапии ЛГ;
- для решения вопроса о хирургическом лечении.

К методам лабораторной диагностики ЛГ относится определение мозгового натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого (NT) proBNP. Максимальные значения показателя отмечаются сразу после рождения, к 6–9 мес. он составляет <50 пг/мл, уровень взрослых (<100 пг/мл) достигается в подростковом возрасте. Нормальный возрастной диапазон BNP и NT-proBNP не определен, поэтому данный показатель обычно используется у пациентов с ЛГ для динамического наблюдения.

Так как гипоксия является ведущим этиологическим фактором ЛГ при хронической бронхолегочной патологии, кислородотерапия является важнейшим методом лечения данной патологии. В качестве медикаментозной терапии используются различные группы сосудорасширяющих средств [9].

Терапия блокаторами кальциевых каналов имеет ряд ограничений, связанных с возможностью развития таких нежелательных эффектов, как усиление гипоксемии из-

за увеличения перфузии плохо вентилируемых участков легких, системной гипотензии и тахикардии. Эффект нифедипина был сопоставим с кислородотерапией, однако при длительном применении эффективность его недостаточна у таких пациентов.

Для лечения ЛГ широко используются ингибиторы АПФ (иАПФ), например каптоприл в начальной дозе 0,01–0,05 мг/кг перорально каждые 8–12 ч. Препараты этой группы блокируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II, предупреждают инактивацию брадикинина, снижают синтез вазоконстрикторов норадреналина и эндотелина-1, что приводит к релаксации гладких мышц сосудов, высвобождению зависимого от эндотелия NO, причем в первую очередь это касается сосудов легких, что позволяет использовать иАПФ в дозах, не оказывающих системного действия. Однако данных об эффективности иАПФ у пациентов с ХЗЛ и ПЛГ недостаточно и эти препараты не вошли ни в одни рекомендации по лечению ЛГ у детей, необходимо также учитывать развитие побочного эффекта в виде навязчивого кашля [5].

Назначение сердечных гликозидов при хронической бронхолегочной патологии и ЛГ не показано, за исключением упорно прогрессирующей недостаточности кровообращения, когда они назначаются по витальным показаниям. В остальных случаях вероятность развития побочных эффектов значительно превышает их минимальное положительное действие [9].

В лечении ЛГ у новорожденных и детей более старшего возраста с БЛД в последнее десятилетие используется силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ – специфической фосфодиэстеразы 5 типа. Ее ингибирование сопровождается накоплением цГМФ в гладкой мускулатуре сосудов легких, что приводит к их расслаблению и вазодилатации. При моделировании БЛД на животных было установлено, что силденафил снижает ЛГ и улучшает рост альвеол, поврежденных гипероксией, способствует ангиогенезу, снижает легочное сосудистое сопротивление, уменьшает гипертрофию миокарда правого желудочка и межжелудочковой перегородки. Начальная доза силденафила 0,3–0,5 мг/кг на прием 3 раза в сутки. Поддерживающая доза 0,5–1 мг/кг на прием 3 раза в сутки. Применение больших доз силденафила (2 и более мг/кг на прием) значительно повышает смертность.

Применение внутривенных аналогов простаглицина при БЛД приводит к увеличению вентиляционно-перфузионного несоответствия, что ограничивает их применение. Меньшая вероятность развития данного несоответствия при ингаляционной терапии илопростом в силу более избирательного воздействия на легочное русло путем расширения внутриацинарных, непосредственно связанных с альвеолами артерий и без дилатации артерий невентилируемых участков легких, что улучшает вентиляционно-перфузионное отношение. Илопрост оказывает антипролиферативное, антитромботическое действие на легочные сосуды. Однако продолжительность действия илопроста составляет 15–90 мин., что требует частых (6–9) ингаляций в день по 8–15 мин. Начальная однократная доза ингаляционного илопроста 1,25 мкг с постепенным повышением до 5 мкг при хорошей переносимости. Препарат повышает реактивность дыхательных путей и может вызывать бронхоспазм [5].

Антагонист рецепторов эндотелина бозентан обладает выраженным антипролиферативным, дилатирующим действием на легочные сосуды. Показал высокую эффективность при всех видах легочной гипертензии во всех возрастных группах [8].

В настоящее время разработан алгоритм терапии ЛГ при БЛД, что отображено на рисунке 1 [5].

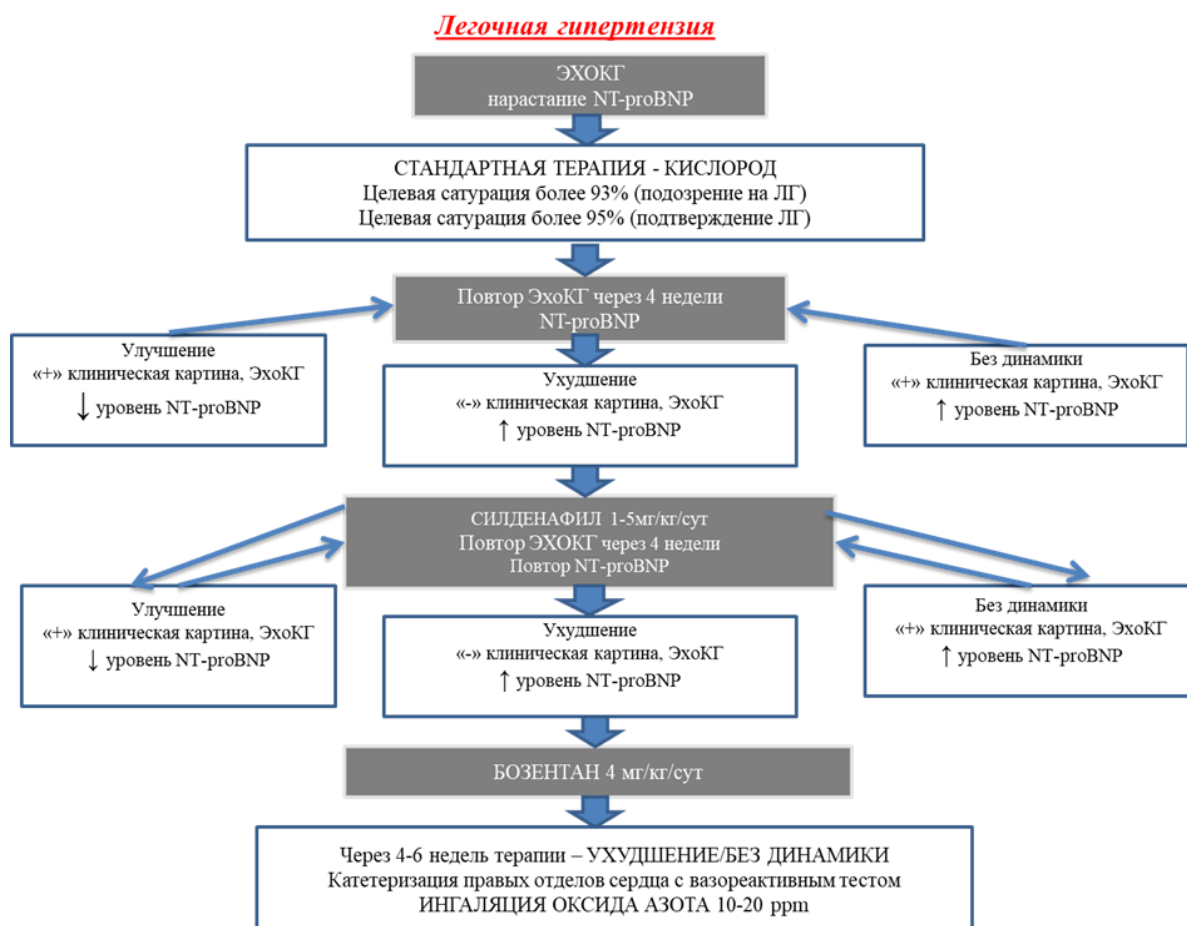


Рисунок 1 – Алгоритм лечения ЛГ при БЛД у детей

Кислородотерапия является важнейшим методом лечения любой ЛГ. Целевой уровень сатурации должен быть более 93% при подозрении на ЛГ, более 95% при подтвержденной ЛГ, такие высокие показатели рекомендуется поддерживать не менее месяца, при этом важно не допускать падения SaO₂ ниже 86% даже на короткий срок. При этом ЭКМО (экстракорпоральная трансмембранная оксигенация) не рекомендуется недоношенным новорожденным младше 34 нед., и/или массой тела менее 2000 г при рождении.

Если кислородотерапия с SaO₂>95% в течение 4 недель при доказанной ЛГ, не привела к снижению СДЛА, показано назначение силденафила 0,3–1,0 мг/кг каждые 6–12 час. При отсутствии системной гипотензии доза может быть увеличена в течение 2 нед. до 5–8 мг/кг/сут. или до достижения желаемого СДЛА. При отсутствии динамики от кислородотерапии и силденафила в течение 4 нед. возможно назначение **бозентана** 4 мг/кг/сут. в 2 приема. При отсутствии эффекта – ингаляции **оксида азота** 10–20 ppm.

Основой профилактики ЛГ у новорожденных группы риска является грамотная O₂-терапия, вентиляционная поддержка и/или введение сурфактанта для достижения преддукальной SpO₂ 91–95%, необходимо избегать гипервентиляции и гипероксигенации с преддукальной SpO₂ более 97%, избегать ателектазов, коллапса легких, перемежающейся десатурации ниже 85%.

Таким образом, ЛГ развивающаяся на фоне хронической патологии легких у детей грудного возраста, является фактором отягчающим течение основной патологии, предиктором неблагоприятного прогноза. В настоящее время разработаны методы ранней диагностики, профилактики и лечения ЛГ. В случае успешного контроля давления в малом круге кровообращения, достаточной оксигенации крови реально

обеспечить достаточный рост и развитие нормальной легочной ткани, сохранить жизнь и здоровье ребенка.

Литература

1. Бойцова, Е.В., Овсянников, Д.Ю. К вопросу об интерстициальных болезнях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких / Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. // Педиатр. – 2016. – Т. 2. – С. 164–169.
2. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией: федеральные клинические рекомендации / Союз педиатров России, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины // Педиатр. – М., 2014. – С. 52.
3. Гриппи, М.А. Патофизиология легких / М.А. Гриппи – 3-ье изд., испр. – М.; Спб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалог», 2005. – 346 с.
4. Дегтярева, Е.А., Овсянников, Д.Ю. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией / Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю. // Детские болезни сердца и сосудов. – М., 2017. – Т. 14, № 2. – С. 69–83.
5. Овсянников, Д. Ю. Доказательная пульмонология новорожденных и грудных детей: учебное пособие / Д. Ю. Овсянников, А. М. Болибок, И. В. Кршеминская, Е. А. Дегтярева // под ред. Д. Ю. Овсянникова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: РУДН., 2017. – 168 с.: ил.
6. Овсянников, Д.Ю., Беляшова, М.А., Бойцова, Е.В. и др. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни / Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В. [и др.] // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 90–95.
7. Селимзянова, Л.Р., Середа, Е.В., Смирнов, И.Е., Урнасан Цэвэгмид. Легочная гипертензия при хронической бронхолегочной патологии у детей. / Селимзянова Л.Р., Середа Е.В., Смирнов И.Е., Урнасан Цэвэгмид // Российский педиатрический журнал. – 2008. – Т. 6. – С.34–37.
8. Таточенко, В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство / В.К. Таточенко. – 7 издание, перераб. и доп. – Москва: Боргес, 2019. – 300 с.
9. Шмальц, А. А. П., Горбачевский, С. В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у детей с врожденными пороками сердца / А. А. П. Шмальц, С.В. Горбачевский // Педиатрия. – 2017. – Т.96., № 6. – С.126–136.
10. Abman S.H., Hansmann G., Arcer S.L. et al. American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in Young; Council on CardiovascularSurgery and Anesthesia; and the American Thoracic Society. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society / S.H. Abman, G. Hansmann, S.L Arcer [et al.] // Circulation. – 2015. – Nov.24 – Vol. 132, № 21. – P. 2037–2099.

PULMONARY HYPERTENSION IN CHRONIC LUNG DISEASES IN CHILDREN

Samal T., Tkachenko A.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

Pulmonary hypertension can develop in severe, chronic lung diseases, aggravating their course and worsening the prognosis. In infants, pulmonary hypertension most often complicates bronchopulmonary dysplasia, infantile interstitial lung disease. The article discusses the issues of etiology, pathogenesis, clinical manifestations against the background of chronic lung diseases in children of the first year of life, as well as modern recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary hypertension in such patients.

Keywords: newborn, pulmonary hypertension, bronchopulmonary dysplasia, chronic lung diseases.

Поступила 04.10.2021

ДИАГНОСТИКА СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Симаченко О.В.¹, Девялтовская М.Г.¹, Романова О.Н.², Артемчик Т.А.²

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

²Белорусский государственный медицинский университет,

Минск, Беларусь

Резюме. В статье рассмотрены особенности диагностики цитомегаловирусной инфекции у новорожденных и детей первого года жизни. Освещены наиболее актуальные методы детекции вируса и возможности определения степени активности заболевания. Авторы обращают внимание на важность и трудности своевременного назначения этиотропного лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции. Проведен анализ клинических случаев цитомегаловирусной инфекции и разработан алгоритм определения степени активности заболевания, показаний для назначения противовирусной терапии.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, алгоритм диагностики, новорожденные, этиотропное лечение.

Введение. Несмотря на значительные достижения в организации перинатальной помощи на современном этапе, внутриутробные инфекции не теряют своей актуальности. Одной из наиболее распространенных врожденных инфекций является цитомегаловирусная (ЦМВ). По различным данным от 0,2 до 2,2% всех новорожденных инфицируются внутриутробно и 10–15% из них имеют клинические проявления [1, 2].

Согласно последним данным, в развитых странах цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – одна из самых распространенных причин задержки развития и умственной отсталости среди детей, не имеющих хромосомных нарушений (от «минимальных мозговых дисфункций» до выраженных изменений когнитивно-ассоциативных функций), а также нейросенсорной тугоухости (цитомегаловирусный кохлеит) [3, 4].

Течение заболевания характеризуется полиморфной клинической картиной от бессимптомных форм до развития генерализованной инфекции с летальным исходом. При этом необходимо учитывать не только перинатальные и постнатальные потери, но и неблагоприятные отдаленные последствия, приводящие к инвалидизации детей, перенесших тяжелые формы [3].

Основными методами лабораторной диагностики ЦМВИ, используемыми в клинической практике на сегодняшний день, являются: детекция ДНК вируса с помощью метода ПЦР, определение содержания антигена структурного белка ЦМВ – рр65 (фосфопротеин 65) в лейкоцитах периферической крови иммунофлюоресцентным анализом с использованием высокоспецифичных моноклональных антител, а также выявление специфических антител (IgM, IgG) к вирусу [5].

Однако, по данным Gantt S. et. al., серологическая диагностика у новорожденного часто неэффективна: специфические IgG могут присутствовать ввиду трансплацентарной передачи, а определение специфических IgM – недостаточно чувствительный и специфический метод диагностики для ЦМВИ в данной возрастной категории [6].

ПЦР-диагностика отличается быстротой исследования и обладает 100% чувствительностью и 98,5% специфичностью. Высокая чувствительность метода имеет и негативную сторону. Это связано с возможным определением ДНК вируса, находящегося в латентном состоянии. В тоже время отрицательный результат ПЦР,

проведенной с соблюдением всех технических правил, имеет 100% диагностическое значение. Обнаружение ЦМВ в различных биологических средах организма не всегда говорит о развитии ЦМВ-болезни. В связи с этим, важным является определение не только наличия вируса, но и его активной формы для своевременного назначения этиотропного лечения. Для этого используется определение вирусной нагрузки с помощью метода количественной ПЦР в режиме реального времени, что увеличивает достоверность исследования. Кроме того, в настоящее время широко применяется метод антигенемии, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью ($\geq 90\%$) и дает возможность быстро и эффективно выявлять активную ЦМВИ. Данный метод хорошо себя зарекомендовал и успешно используется в трансплантологии и у иммунокомпрометированных пациентов. Однако четкие лабораторные критерии старта противовирусной терапии у новорожденных не определены и варьируют в разных источниках.

Несмотря на то, что на сегодняшний день доказана эффективность раннего назначения противовирусной терапии при развитии активных форм ЦМВИ, что позволяет в ряде случаев предотвратить неблагоприятный исход заболевания и минимизировать последствия врожденной цитомегаловирусной инфекции (ВЦМВИ) [4], не следует забывать, что ни один из этиотропных препаратов не зарегистрирован для применения у новорожденных. Наиболее изученными и широко используемыми препаратами на сегодняшний день для лечения врожденной ЦМВИ являются ганцикловир и его L-валиловый сложный эфир и пролекарство – валганцикловир [7, 8]. В случае резистентных форм цитомегаловирусной инфекции препаратом второй линии является фоскарнет, однако данных об использовании этого препарата у новорожденных и детей первого года жизни мало [9]. Кроме того, учитывая токсичность терапии, лечение необходимо назначать, тщательно взвесив ожидаемый эффект и возможность развития побочных реакций [10].

Очевидно, что для снижения младенческой смертности и детской инвалидности первостепенное значение имеет возможность прогнозирования и профилактики развития тяжелых последствий различных форм ЦМВ, что обуславливает совершенствование методов диагностики, необходимость разработки четких клинико-лабораторных критериев назначения своевременной этиотропной терапии.

Цель работы. Разработать алгоритм диагностики степени активности ЦМВИ у детей первого года жизни с определением показаний к назначению этиотропного лечения.

Материалы и методы. Проведено обследование 23 детей первого года жизни с диагнозом «Цитомегаловирусная инфекция». В исследование включались дети с клиническими симптомами цитомегаловирусной инфекции и положительным ДНК ЦМВ в крови.

Критерии исключения из исследования: дети с наличием врожденных и наследственных заболеваний, дети с сопутствующей инфекционной патологией, пациенты с нейтропенией (менее $2,0 \times 10^9$ /л). Дети составили 2 группы. В I группу включены 9 пациентов с активной формой ЦМВ, во II – 14 детей с латентной формой инфекции.

Результаты и их обсуждение. Большинство детей – 87% (20) имели диагноз врожденной ЦМВИ и лишь 13% (3) – приобретенной. Однако следует отметить, что в группе пациентов, которым был выставлен диагноз врожденной ЦМВИ, лишь у 35% вирус был обнаружен методом ПЦР в возрасте до 3 недель. В остальных случаях новорожденные обследовались на TORCH инфекции методом ПЦР позднее: в диапазоне от 1 до 3 месяцев жизни. Поводом для обследования служили усугубляющиеся, либо не поддающиеся коррекции неврологические нарушения. Наиболее часто встречаемым клиническим признаком заболевания было поражение ЦНС в виде судорожного синдрома, задержки психомоторного развития,

энцефалопатии новорожденных, кистозно-атрофических изменений и кальцинатов в головном мозге – 87% (15) детей. Так же среди клинических проявлений наблюдались хореоретинит – в 22% случаев, затяжная желтуха с гиперферментемией – в 13%, врожденная пневмония – в 22%, нейросенсорная тугоухость – 13%, анемия, тромбоцитопения – в единичных случаях. Во всех случаях ДНК цитомегаловируса выявлено в крови и моче качественным ПЦР методом.

Для определения степени активности репликации вируса, риска прогрессирования заболевания и необходимости назначения этиотропной терапии всем пациентам проводилось исследование крови и мочи на вирусную нагрузку, а также на содержание структурного белка ЦМВ – pp65 в лейкоцитах периферической крови.

Структурный белок ЦМВ pp65 относится к сверххранним антигенам, который представлен в вирионе в составе тегумента в наибольшем количестве. Поскольку pp65 является одним из ранних транскриптов ЦМВ, он может быть обнаружен в ядре инфицированной клетки уже через час после проникновения вируса.

Частота обнаружения структурного белка ЦМВ pp65 у детей с положительным ДНК в крови представлена на рисунке 1.

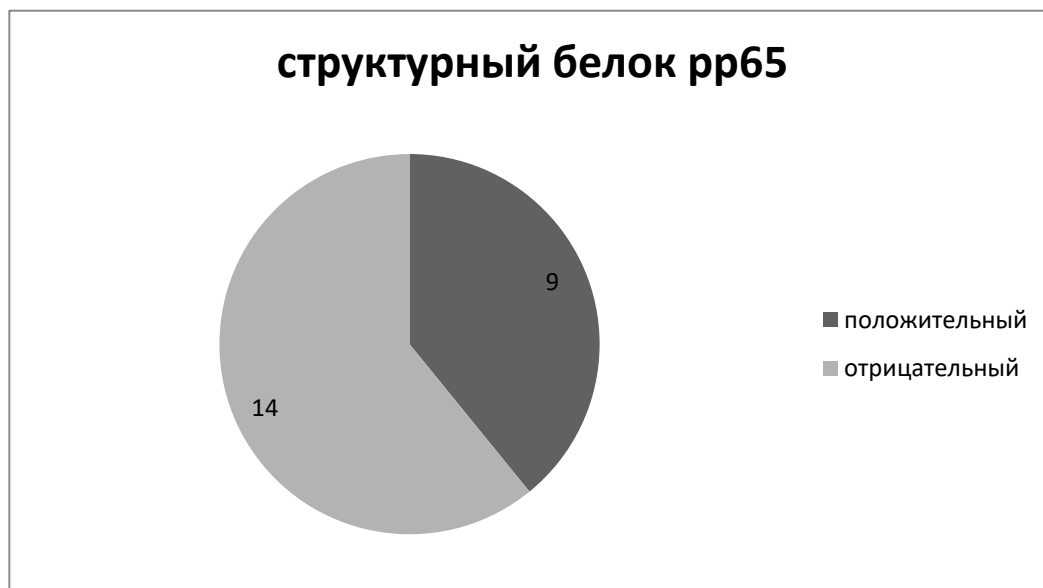


Рисунок 1 – Частота обнаружения структурного белка ЦМВ pp65 у детей с положительным ДНК в крови

Как отображено на рисунке 1, структурный белок ЦМВ pp65 в лейкоцитах периферической крови обнаружен в 39% (9 из 23) случаев. В 61% (14 из 23) структурный антиген ЦМВ pp65 не был обнаружен.

Вирусная нагрузка в крови в 6 (26%) случаях не определялась, в остальных случаях значения вирусной нагрузки варьировали от 87 Ед/мл до $1,7 \times 10^4$ Ед/мл и в среднем составила $2,2 \times 10^2$ Ед/мл, в моче вирусная нагрузка определялась во всех случаях, ее среднее значение $7,2 \times 10^4$ Ед/мл.

Нами проанализирована вирусная нагрузка у больных с белком ЦМВ pp65 и без него. В большинстве случаев у детей с выявленным структурным белком ЦМВ pp65 определялась высокая вирусная нагрузка в крови и моче. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Средняя вирусная нагрузка в крови и моче у детей с выявленным структурным белком ЦМВ pp65

Средняя вирусная нагрузка	pp65 «+» n=9	pp65 «-» n=14
Кровь	$5,1 \times 10^3$ Ед/мл	$5,3 \times 10^2$ Ед/мл
Моча	$2,4 \times 10^6$ Ед/мл	$2,4 \times 10^3$ Ед/мл

Как представлено в таблице, у детей с выявленным структурным белком ЦМВ pp65 встречается более высокое количество копий ДНК вируса как в крови, так и в моче. Следует отметить, что у детей с выявленным белком ЦМВ pp65 ДНК вируса в крови обнаружена в 100% случаев, тогда как у детей без структурного антигена только в 67%. Таким образом, обнаружение белка pp65 может рассматриваться не только как ранний маркер цитомегалии, но и свидетельствовать об активной репликации вируса.

Дети с клиническими признаками ЦМВИ, положительной вирусной нагрузкой в крови, моче и выявленным белком ЦМВ pp65 отнесены к группе пациентов с активной формой ЦМВИ с риском прогрессирования заболевания. Дети с клиническими симптомами ЦМВИ, невысокими показателями вирусной нагрузки и отрицательным белком ЦМВ pp65 составили группу пациентов с латентным течением инфекции и минимальным риском прогрессирования заболевания.

Дети с активной формой ЦМВИ получала ганцикловир в качестве этиотропной терапии. В 4-х случаях для оценки эффективности терапии проведено повторное обследование с определением вирусной нагрузки и структурного белка ЦМВ pp65. Во всех случаях вирусная нагрузка в крови и моче значительно снизилась, белок ЦМВ pp65 не определялся.

На основании полученных данных разработан алгоритм диагностики степени активности цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни, что показано на рисунке 2.

Алгоритм включает основные этапы:

1. Выявление детей первого года жизни с клиническими симптомами ЦМВИ и положительным ДНК вируса в крови;

2. Определение степени активности вируса у детей первого года жизни с ЦМВИ.

1.1 Выявление детей первого года жизни с клиническими симптомами ЦМВИ.

К клиническим проявлениям ЦМВ инфекции на первом году жизни относятся: симптомы поражения ЦНС (энцефалопатия новорожденных, судорожный синдром, задержка темпов психомоторного развития, выявление кальцинатов, венрикуломегалии, перивентрикулярных кист нейровизуализационными методами), хореоретинит, нейросенсорная тугоухость, затяжная желтуха с гиперферментемией, анемия, тромбоцитопения, недоношенность, маловесный к сроку гестации. Данная группа детей подлежит обследованию качественным ПЦР – методом с исследованием крови, мочи или слюны, при наличии судорожного синдрома – спинномозговой жидкости.

1.2 Определение ДНК ЦМВ в образцах мочи и слюны методом качественной ПЦР.

1.3 При обнаружении ДНК ЦМВ в образцах мочи и слюны – определение ДНК ЦМВ в образце крови методом качественной ПЦР.

1.4 При выявлении ДНК ЦМВ в образцах мочи и слюны у ребенка с судорожным синдромом – определение ДНК ЦМВ в образцах крови и спинномозговой жидкости методом качественной ПЦР.

2. Дети с клиническими признаками и положительным ДНК ЦМВ в крови подлежат дальнейшему обследованию.

2.1 Определяется вирусная нагрузка методом real-time ПЦР в крови, моче или слюне, при наличии судорожного синдрома – в спинномозговой жидкости.

2.3 Проводится определение содержания структурного белка ЦМВ-pp65 в лейкоцитах периферической крови.

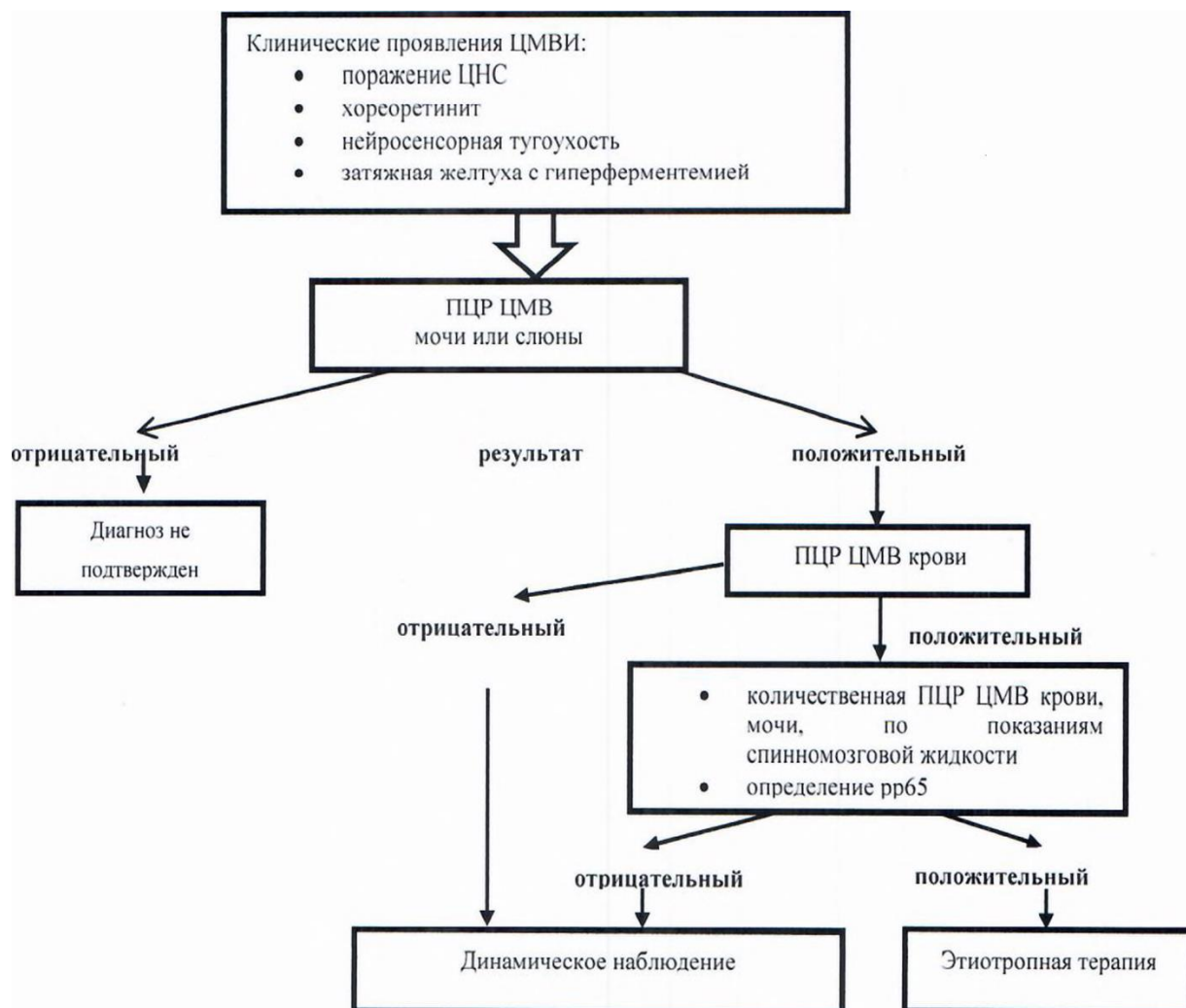


Рисунок 2 – Алгоритм диагностики степени активности ЦМВИ у детей первого года жизни

Интерпретация результатов:

1. Наличие клинических симптомов, определяемой вирусной нагрузки и положительного структурного белка pp65 свидетельствуют об активной репликации вируса и прогрессировании заболевания. В данном случае показано своевременное назначение этиотропной терапии.

2. При наличии неопределяемой вирусной нагрузки, а также невысоких ее значениях (менее 300 ЕД/мл) и отрицательного структурного белка pp65 показано динамическое наблюдение и контроль количественного ПЦР-теста на ЦМВ через 1, 3, 6 месяцев и далее – по показаниям.

Заключение. Первостепенное значение в диагностике ЦМВИ у детей первого года жизни имеет определение степени активности заболевания и четких показаний к назначению этиотропной терапии. Разработанный алгоритм диагностики степени активности цитомегаловирусной инфекции позволит своевременно начать либо скорректировать лечение, тем самым улучшить прогноз, снизить инвалидность и летальность у данной группы пациентов.

Литература

1. Kenneson, A. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection / A. Kenneson, M. J. Cannon // *Reviews in Medical Virology*. – 2007. – Vol. 17(4). – С. 253–276, doi:10.1002/rmv.535.
2. Rawlinson, W. D. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy / William D. Rawlinson [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 17, June. – P. 177–188.
3. Ветрова, Н.С. Результаты катamnестического наблюдения за детьми, перенесшими ЦМВИ на первых месяцах жизни / Н. С. Ветрова, В. Г. Савватеева, Е. И. Васильева // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2015. – № 3. – С. 7–12.
4. Артемчик, Т.А. Клинико-лабораторные критерии выбора терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции / Т.А. Артемчик, Г.А. Шишко, А.А. Астапов // *Военная медицина*. – 2014. – № 1. – С. 30–35.
5. Холоднова, Н.В. Современный взгляд на проблему врожденной цитомегаловирусной инфекции: диагностика, лечение и профилактика / Л.Н. Холоднова и др. // *Детские инфекции*. – 2019. – 18(4). С. 56–63, <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-4-56-63>.
6. Gantt, S. Diagnosis and management of infants with congenital cytomegalovirus infection / Gantt S. [et al.] // *Paediatr Child Health*. – 2017. – 22(2). – P. 72–74, doi: 10.1093/pch/pxx002.
7. Mareri, A. Anti-Viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects / A. Mareri [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2015. – Vol. 29(10). – P. 1657–1664, doi:10.3109/14767058.2015.1058774.
8. Luck, S. E. Congenital cytomegalovirus. A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management / S. E. Luck [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2017. – Vol. 36, № 12. – P. 1205–1213.
9. Marsico, C. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment / C.Marsico, D.W. Kimberlin // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2017. – 43: 38, doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
10. Khalil, A. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment / A. Khalil [et al.] // *Scientific Impact Paper*. – *BJOG*, 2018. – No. 56. – Vol. 125, №1. – e1–e11.

DIAGNOSTIC OF ACTIVE CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTION IN NEWBORNS AND CHILDREN UNDER ONE YEAR

Simachenko O.V.¹, Devyaltovskaya M.G.¹, Romanova O. N.², Artsiomchyk T.A.²

¹*The Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,*

²*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

This article highlights the clinical importance of congenital CMV infection, the developments in laboratory diagnostics, and the benefits of early started antiviral therapy.

The optimization of diagnostic and antiviral therapy to further reduce the burden of congenital CMV disease are needed. The decision to start antiviral therapy in infants with symptomatic congenital CMV infection should involve adequate counsel regarding the potential benefits and risks of antiviral therapy. The authors describe the diagnostic algorithm of active cytomegalovirus infection in newborns and children under one year of life to determine the indications for antiviral therapy.

Keywords: cytomegalovirus infection, algorithm of diagnosis, newborns, aetiotropic treatments.

Поступила 15.10.2021

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ: КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Симченко А.В, Девялтовская М.Г.

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

Резюме. Проанализированы особенности течения атопического дерматита у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, в возрасте 1–4,5 лет. Произведена оценка клеточного состава лимфоцитов у исследуемых детей. Для детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, характерно развитие индивидуального клинического фенотипа атопии со следующими особенностями циркулирующих лимфоцитов: снижение количества клеток, проявляющих активность Th₂ ответа, и увеличение клеток с активностью Th₁.

Ключевые слова: дети, клеточный и гуморальный иммунитет, трансплантат, атопический дерматит, атопия.

Введение. Атопический дерматит (АД) занимает одно из ведущих мест в структуре аллергических заболеваний у детей, его частота непрерывно увеличивается. АД рассматривается как мультифакторный дерматоз с наследственной предрасположенностью к атопии и неадекватным иммунным ответом организма, обусловленным дисфункцией Т-хелперного звена иммунитета и цитокинового профиля [1].

Особенности развития атопических заболеваний обусловлены формированием иммунологических механизмов в раннем детстве. Внутриутробный период является критическим для формирования стереотипов реагирования иммунной системы, в частности, для нарушений, приводящих к избыточной продукции иммуноглобулина Е и развитию атопии [2–6].

Среди факторов роста атопических заболеваний значимую роль играют наследственная предрасположенность, расширение спектра причинно-значимых аллергенов, а также иммунодефицитные состояния (ИДС) и дисбаланс иммунной системы [6].

Дисфункция иммунной системы проявляется снижением резистентности детей к инфекционным агентам, снижением иммунологической реактивности. При аллергических заболеваниях отмечаются значительные изменения со стороны клеточного звена иммунитета, которые свидетельствуют о нарушении механизмов регуляции иммунитета с вовлечением клеток, имеющих фенотип CD3, CD4, CD8 [1–2]. Существенную роль в развитии аллергии играют нарушения активности различных субпопуляций и апоптоза лимфоцитов [5]. Одним из механизмов развития аллергических заболеваний является нарушение функциональной активности Th-1 пула лимфоцитов, что приводит к снижению синтеза интерферона-гамма, способствующего блокаде аллергических реакций [2]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют об иммунопатологическом характере хронического эозинофильного воспаления при атопических заболеваниях [2–6].

Патология фагоцитоза наблюдается у 87% обследованных детей с атопией [7]. Изменения функционального состояния фагоцитов определяют один из патофизиологических механизмов поддержания уровня сенсибилизации организма. На гранулоцитах экспрессируются высоко- и низкоаффинные рецепторы для IgE и IgG. Это определяет их взаимодействие с аллергенами и вносит разнообразие в механизмы и клинику аллергических реакций. Аллергены, накапливающиеся в организме, оказывают

прямое влияние на функциональную активность фагоцитов. Ключевую роль в патогенезе аллергического воспаления играют лимфоциты – основные эффекторы иммунной системы. Дефект эффекторного звена снижает элиминацию аллергенов, дезинтеграцию и нейтрализацию вирусов и бактерий, что отягощает течение аллергического заболевания. На поглотительную и цитолитическую активность фагоцитов влияет С3 компонент системы комплемента, обладающий также опсонизирующей активностью [4–5].

Накапливающиеся в организме аллергены оказывают прямое влияние на функциональную активность и лизосомальную секрецию фагоцитов, усиливая их дефектность, и могут быть одним из факторов, определяющих наличие бактериальных инфекционных осложнений при atopическом дерматите у детей. Развитие хронического воспаления при atopии связано с выраженной комбинированной иммунологической недостаточностью и появлением аутоиммунного компонента. Возникновение такого рода изменений в иммунной системе, дефектность ее различных звеньев в свою очередь способствует хронизации воспалительного процесса и возникновению деструктивных изменений в бронхолегочной системе [3–5].

Иммунопатологическое звено в развитии atopии характеризуется увеличением количества активированных CD23+ В-лимфоцитов при отсутствии изменений общего количества В-лимфоцитов (CD20+-клетки), увеличением количества клеток, экспрессирующих рецептор адгезии CD54; увеличением количества лимфоцитов, несущих маркер индукции апоптоза CD95; снижение количества лимфоцитов, экспрессирующих лиганд рецептора активационного апоптоза (CD178+-лимфоциты) [2–4].

Имеются литературные данные, что маркеры лимфоцитов достаточно четко отражают поляризацию Т-хелперного ответа и изменены при наличии признаков atopии [3,4].

Материалы и методы. Исследование выполнено в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» г. Минска.

Исследованы показатели клеточного иммунитета у 20 детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами, – основная группа, и у детей группы сравнения, подобранных по принципу «случай-контроль». Дети основной группы разделены на 2 подгруппы – с признаками atopии и без признаков atopии. Возраст исследуемых детей составил от 1 года до 4,5 лет.

Все матери основной группы принимали препараты из группы иммуносупрессантов в течение всего периода гестации.

Оценка клеточного состава (иммунофенотипирование) лимфоцитов крови – основной компонент в оценке иммунного статуса, выполняется методом проточной цитофлуориметрии. Для оценки иммунологического статуса проведено определение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов (CD19+), естественных киллеров (CD56+) с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлюорисценции.

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Для проверки распределения количественных признаков на нормальность рассчитывали критерии Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD), максимальные и минимальные значения признака. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Описание распределений качественных признаков представлено в виде процентов и абсолютных частот (% , абс.).

Результаты исследования и обсуждение. Atopический дерматит на первом году жизни у детей основной группы зарегистрирован в 6 случаях; на втором году жизни – еще в 6 случаях; в том числе с признаками поливалентной пищевой аллергии –

в 3 случаях. У всех наблюдаемых детей наследственность по атопическому дерматиту отягощена: в 3-х случаях аллергические заболевания отмечались у обоих родителей (экзема), в остальных случаях – страдал один из родителей (мать – в 6 случаях, отец – в 3 случаях).

Клиническое обследование показало, что у детей первого года жизни преобладала экссудативная форма атопического дерматита (5 случаев). При осмотре отмечалось небольшое шелушение кожи лица, легкая гиперемия, незначительная экссудация; наблюдались единичные папулы, везикулы, зуд слабый, не нарушающий сон ребенка, увеличение лимфатических узлов отмечалось в 3-х случаях.

Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией преобладала у детей на втором году жизни (7 случаев). Эта форма характеризовалась поражением шеи, груди, складок конечностей и туловища; папулезными высыпаниями и повышенной сухостью кожи.

В одном случае на втором году жизни отмечалась лихеноидная форма атопического дерматита. В стадии обострения имелись крупные сливающиеся очаги лихенизации на коже локтевых и подколенных сгибов, шеи, кистей и стоп.

Легкая степень атопического дерматита определена у 7 детей (1–2 обострения в год, продолжительность ремиссии – от 6–8 месяцев). Среднетяжелое течение заболевания (частота обострения 3–4 раза в год, длительность ремиссии 2–3 месяца) отмечалось у 4 детей. Тяжелое течение атопического дерматита отмечено у 1 ребенка (5 обострений в течение года при непродолжительной ремиссии в 1–2 месяца).

У детей из группы сравнения атопический дерматит выявлен на первом году жизни в 5 случаях. Отмечалась преимущественно легкая степень течения.

Состояние клеточного звена иммунитета отражает таблица 1.

Таблица 1 – Показатели клеточного иммунитета у исследуемых детей основной группы с признаками атопии и без признаков атопии и у детей группы сравнения

Показатели	Основная группа		Группа сравнения
	Дети с признаками атопии (M±SD), n=11	Дети без признаков атопии (M±SD), n=9	Дети без признаков атопии, n=15
Т-лимфоциты% (CD3+)	65,04±7,13	68,32±11,99	67,19±2,34
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,63±0,8	2,32±0,72	2,56±0,38
Т хелперы/индукторы% (CD4+CD3+)	35,92±6,19	45,08±16,01	37,15±4,24
Т хелперы/индукторы (CD4+CD3+), 10 ⁹ /л	0,92±0,52	1,63±0,84	1,19±0,37
Цитотоксичные клетки% (CD8+CD3+)	22,63±7,07 (↑)	17,54±4,97	19,26±3,18
Цитотоксичные клетки (CD8+CD3+), 10 ⁹ /л	0,57±0,38	0,61±0,22	0,63±0,13
Соотношение Тх/Тс, (CD4+CD8+)	1,70±0,55 (↓)	2,89±1,65	2,97±0,71
В-лимфоциты% (CD19+)	20,31±7,34 (↓)	26,12±8,21	25,13±3,91
В-лимфоциты% (CD19+), 10 ⁹ /л	0,51±0,34 (↓)	0,66±0,38	0,67±0,34
Естественные киллеры% (CD3-CD56+)	11,2±5,86 (↑)	7,66±3,47	6,78±2,32
Естественные киллеры (CD3-CD56+), 10 ⁹ /л	0,27±0,23 (↑)	0,26±0,154	0,24±0,11
HLA-DR+CD3+%	5,311±2,52 (↓)	6,23±2,56	7,43±2,66
HLA-DR+CD3+ 10 ⁹ /л	0,197±0,23 (↓)	0,32±0,28	0,39±0,14
HLA-DR+CD3-%	25,78±5,63	26,53±7,21	27,65±4,2
HLA-DR+CD3- 10 ⁹ /л	0,43±0,24	0,39±0,25	0,41±0,31

Отмечено некоторое снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) у детей основной группы с признаками атопии $65,04 \pm 7,13\%$ и $1,63 \pm 0,8 * 10^9/\text{л}$ в сравнении с детьми основной группы без атопии – $68,32 \pm 11,99\%$ и $2,32 \pm 0,72 * 10^9/\text{л}$. У детей группы сравнения исследуемый показатель составил $67,19 \pm 2,34\%$ и $2,56 \pm 0,38 * 10^9/\text{л}$.

У детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, с признаками атопии отмечается абсолютная и относительная В-лимфоцитопения за счет повышения процентного содержания CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. Количество цитотоксических клеток у детей с признаками атопии равнялось $22,63 \pm 7,07\%$ (↑) и $0,57 \pm 0,38 * 10^9/\text{л}$; у детей основной группы без признаков атопии составило $17,54 \pm 4,97\%$ и $0,61 \pm 0,22 * 10^9/\text{л}$ соответственно; в группе сравнения зафиксировано на уровне $19,26 \pm 3,18\%$ и $0,63 \pm 0,13 * 10^9/\text{л}$.

Тенденция к снижению уровня В-лимфоцитов является показательной у детей с признаками атопии в виде атопического дерматита средней степени с частыми обострениями, неполной ремиссией. В отношении маркеров, характеризующих баланс в системе Th1/Th2, установлено достоверное снижение количества В-лимфоцитов, проявляющих Th1 ($p \leq 0,05$).

Иммунорегуляторный индекс (Тх/Тс) у детей основной группы с признаками атопии имеет сниженное значение. У детей основной группы с признаками атопии он составил $1,70 \pm 0,55$ (↓), у детей без признаков атопии – $2,89 \pm 1,65$; в группе сравнения находился на уровне – $2,97 \pm 0,71$.

Также обнаружено повышение относительного и процентного содержания (CD3-CD56+) естественных (натуральных) киллеров (ЕК), которые обладают способностью секретировать цитокины, стимулирующие эффекторы Th2 ответа, ответственных за развитие каскада аллергических реакций. У детей основной группы, имеющих признаки атопии, уровень ЕК CD56+ достигал $11,2 \pm 5,86\%$ (↑) и $0,27 \pm 0,23$ (↑) $10^9/\text{л}$; у детей основной группы без признаков атопии – $7,66 \pm 3,47\%$ и $0,26 \pm 0,154 * 10^9/\text{л}$ соответственно; в группе сравнения составил $6,78 \pm 2,32\%$ и $0,24 \pm 0,11 * 10^9/\text{л}$.

Уровни активированных Т-клеток (CD3+/HLA-DR+) у детей основной группы с признаками атопии составили $5,311 \pm 2,52\%$ и $0,197 \pm 0,23 * 10^9/\text{л}$; у детей основной группы без признаков атопии – $6,23 \pm 2,56\%$ и $0,32 \pm 0,28 * 10^9/\text{л}$ соответственно. В группе сравнения зафиксированы следующие данные: уровень CD3+/HLA-DR+ равнялся $7,43 \pm 2,66\%$ и $0,39 \pm 0,14 * 10^9/\text{л}$. Выявлено снижение абсолютного и относительного уровней активированных Т-клеток (CD3+/HLA-DR+). Пониженная экспрессия HLA-DR на Т-лимфоцитах является фактором формирования дисфункции иммунной системы. Пониженная экспрессия HLA-DR на Т-лимфоцитах у исследуемых детей на первом году жизни указывает на недостаточный иммунный ответ и аллергическую напряженность.

Заключение. Для детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, характерно развитие индивидуального клинического фенотипа: снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+); абсолютная и относительная В-лимфоцитопения за счет повышения процентного содержания CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. Обнаружено повышение относительного и процентного содержания (CD3-CD56+) естественных (натуральных) киллеров, которые обладают способностью секретировать цитокины, стимулирующие эффекторы Th2 ответа, ответственных за развитие каскада аллергических реакций. Установлено, что фактором формирования дисфункции иммунной системы у исследуемых детей на первом году жизни является пониженная экспрессия HLA-DR на Т-лимфоцитах, что указывает на недостаточный иммунный ответ и аллергическую напряженность.

Литература

1. Болехан, А.В. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у новорожденных с наследственной предрасположенностью к atopическому дерматиту / А.В. Болехан, А.М. Иванов, В.Ю. Никитин // Медицинская иммунология. – 2011. – 13(45). – С. 349–350.
2. Конищева, А.Ю. Особенности иммунологических показателей у больных ожирением и atopией. / А.Ю. Конищева, В.Б. Гервазиева, Е.Ю. Чикина // Медицинская иммунология. – 2011. – 13(45). – С.352
3. Гурина, О.П. Особенности дифференцировки лимфоцитов при реактивной аллергии у детей. / О.П. Гурина, Е.А. Дементьева, А.Е. Блинов, О.Н. Варламова, В.И. Тимохина // Медицинская иммунология. – 2015. – 17(4). – С.378.
4. Гурина, О.П. Особенности иммунного реагирования при atopии у детей. / О.П. Гурина, Е.А. Дементьева, А.Е. Блинов, О.Н. Варламова, В.И. Тимохина // Педиатр. – 2014. – 5(4). – С.95–103.
5. Бражникова, А.П. Роль полиморфизма гена IL-4 в развитии atopического дерматита у детей. / А.П. Бражникова, И.А. Горланов, О.П. Гурина, Е.А. Дементьева // Цитокины и воспаление. – 2018. – 17(1–2). С. 49–54.
6. Бражникова А.П., Горланов И.А., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Третьяк А.Т., Чухловин А.Б. Роль наследственных факторов в диагностике atopического дерматита у детей // Санкт-Петербургские дерматологические чтения. Сборник тезисов XI. – 2017. С.12–13.
7. Inokuchi J., Nagafuku M., Ohno I., Suzuki A. Distinct selectivity of gangliosides required for CD4⁺ T- and CD8⁺ T-cell activation // Biochim. Biophys. Acta. 2015. – 1851 (1). – P. 98–106.

ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN BORN OF MOTHERS WITH TRANSPLANTED ORGANS: CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARALLELS

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G.

*The Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

We have been analyzed the features of the course of atopical dermatitis in children, who born to mothers with transplanted organs and tissues at the age of 1–4,5 years. The assessment of the cellular composition of lymphocytes in the children under study was carried out. Children born to mothers with transplanted organs and tissues are characterized by the development of an individual clinical phenotype of atopity with the following features of circulating lymphocytes: a decrease in the number of cells exhibiting Th₂ response activity and an increase in cells with Th₁ activity.

Key words: children, cellular and humoral immunity, transplant, atopical dermatitis, atopity.

Поступила 30.09.2021

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ, В ДИНАМИКЕ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Симченко А.В.¹, Девялтовская М.Г.¹, Готовко Ю.В.²

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

²УЗ «5 городская детская поликлиника»,

Минск, Беларусь

Резюме. Исследованы гуморальные и клеточные факторы адаптивного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями. Установлено, что для исследуемых детей на первом году жизни типичны недостаточность клеточного звена иммунитета, диссоциация иммунного ответа, что отражает функциональную незрелость иммунной системы в виде дисбаланса иммунорегуляции.

Ключевые слова: дети, клеточный и гуморальный иммунитет, трансплантат, адаптивный иммунитет, иммунологическая память.

Введение. Изучение особенностей иммунной системы у детей, рожденных от матерей, имеющих трансплантаты, является актуальной задачей иммунологии и педиатрии.

Основными особенностями адаптивного иммунитета, отличающего его от врожденного, являются его направленность против антигенов, активация иммунного ответа на антиген, в результате чего формируется иммунологическая память, ускоряющая и усиливающая ответ на повторное поступление антигена. Эти процессы обусловлены клональной селекцией. Согласно литературным данным, применение иммуносупрессантов в течение беременности вызывает нарушения в адаптивном иммунитете у плода, которые могут носить временный или устойчивый характер и могут сохраняться до года и дольше [1–3].

Цель работы. Исследовать особенности клеточного и гуморального факторов адаптивного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, в динамике первого года жизни.

Материалы и методы. Исследование выполнено в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» и УЗ «5 городская детская поликлиника» г. Минска.

Исследованы показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей от матерей, имеющих трансплантированные органы и ткани (основная группа). Матери детей основной группы принимали препараты из группы иммуносупрессантов в течение всего периода гестации. Группу сравнения составили младенцы, рожденные здоровыми женщинами. Возраст обследованных детей находился в диапазоне: от рождения до полутора лет жизни. Пациенты из группы сравнения подобраны к пациентам основной группы по принципу «случай-контроль».

Для оценки иммунологического статуса проведено определение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов (CD19+), естественных киллеров (CD56+) с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлюоресценции. Состояние гуморального звена иммунитета отражали уровень В-лимфоцитов и концентрация секретируемых ими иммуноглобулинов в сыворотке крови.

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Для проверки распределения количественных признаков на нормальность рассчитывали критерии

Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD), максимальные и минимальные значения признака. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Описание распределений качественных признаков представлено в виде процентов и абсолютных частот (% , абс.).

Результаты и обсуждение. Особенности иммунологического статуса пациентов основной группы и группы сравнения изучены в неонатальном периоде, в возрасте 4–6 месяцев жизни и в 12–18 месяцев жизни.

Показатели клеточного иммунитета у детей обеих групп в возрасте 1 месяц отражает таблица 1.

Таблица 1 – Показатели клеточного звена иммунитета у исследуемых детей в возрасте 1 месяц

Показатели	1 месяц жизни		
	Основная группа (M±SD), n=8	Группа сравнения (M±SD), n=8	P
Т-лимфоциты,% (CD3+)	69,85±9,73	68,77±7,36	
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	2,08±0,93 (↓)	2,32±0,9	p<0,05
Т-хелперы/индукторы,% (CD4+)	41,79±12,73	39,95±8,79	
Т-хелперы/индукторы, (CD4+),10 ⁹ /л	1,39±0,83	1,56±0,45	p<0,05
Цитотоксические клетки,% (CD8+)	22,65±10,13	21,03±4,25	
Цитотоксические клетки (CD8+), 10 ⁹ /л	0,67±0,44	0,59±0,21	p<0,05
Соотношение Тх/Тс, (CD4+CD8+)	2,41±1,53	1,72±0,35	p<0,05
В-лимфоциты,% (CD19+)	18,86±7,82	20,36±5,31	
В-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,57±0,39	0,65±0,32	
Естественные киллеры,% (CD56+)	8,25±2,74	6,24±3,41	p<0,05
Естественные киллеры (CD56+), 10 ⁹ /л	0,22±0,13	0,23±0,08	

У детей основной группы зафиксирован дисбаланс по клеточному звену иммунитета в сторону иммуносупрессии: достоверно снижено абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов/индукторов (CD4+), В-лимфоцитов (CD19+); достоверно повышено абсолютное число цитотоксических клеток (CD8+), процентное соотношение естественных киллеров (CD56+) и соотношение Тхелперов/Тсупрессоров.

Отмечено некоторое снижение общего количества Т-лимфоцитов (CD3+) у детей основной группы в возрасте 1 месяц жизни: 2,08±0,93*10⁹/л; в группе сравнения – 2,32±0,9*10⁹/л (p<0,05). Установлено достоверно меньшее количество Т-хелперов/индукторов (CD4+) у детей основной группы в возрасте 1 месяца 1,39±0,83*10⁹/л, в сравнении с аналогичным показателем у детей группы сравнения – 1,56±0,45*10⁹/л, (p<0,05). Количество цитотоксических клеток (CD8+) у детей основной группы в возрасте 1 месяц находилось в пределах референтных значений, однако достоверно превышало показатели детей группы сравнения: 0,67±0,44*10⁹/л и 22,65±10,13% против 0,59±0,21*10⁹/л и 21,03±4,25%, (p<0,05). Зафиксировано достоверное повышение количества естественных киллеров (CD56+) у детей основной группы относительно группы сравнения: 8,25±2,74% против 6,24±3,41%, (p<0,05).

Соотношение Тхелперов/Тсупрессоров у детей, рожденных от матерей, имеющих трансплантаты, превышало таковое у младенцев группы сравнения и составило $2,41 \pm 1,53$ против $1,72 \pm 0,35$, ($p < 0,05$).

Установлено, что у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, формирование иммунологического ответа характеризовалось депрессией Т-клеточного звена иммунитета, степень которой зависела от сроков гестации и реализации внутриутробного инфицирования.

Обращают на себя внимание низкие показатели Т-лимфоцитов хелперов при относительно сохранном уровне В-лимфоцитов. Указанные изменения наиболее выражены у детей основной группы со сроком гестации более 36 недель. Кроме того, они сопровождаются существенным увеличением функциональной активности клеток, обладающих киллерной и цитотоксической активностью. Выявленные изменения имеют закономерный и адекватный характер, поскольку обеспечивают баланс иммунного ответа.

Особенности иммунологического статуса детей обеих групп в возрасте 4–6 месяцев отражает таблица 2.

Таблица 2 – Показатели клеточного звена иммунитета у исследуемых детей в возрасте 4–6 месяцев

Показатели	4–6 месяцев		
	Основная группа (M±SD), n=9	Группа сравнения (M±SD), n=9	Р
Т-лимфоциты, % (CD3+)	62,63±6,35	65,78±6,58	p<0,05
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,85±0,75	2,63±0,45	p<0,05
Т-хелперы/индукторы, % (CD4+)	35,36±6,37	35,52±7,24	
Т-хелперы/индукторы, (CD4+), 10 ⁹ /л	1,05±0,57	1,45±0,32	p<0,05
Цитотоксические клетки, % (CD8+)	20,76±3,12	22,63±6,37	p<0,05
Цитотоксические клетки (CD8+), 10 ⁹ /л	0,59±0,23	0,57±0,69	
Соотношение Тх/Тс, (CD4+CD8+)	1,72±0,38	1,70±0,37	
В-лимфоциты, % (CD19+)	22,39±7,37	20,35±6,19	
В-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,67±0,37	0,71±0,45	p<0,05
Естественные киллеры, % (CD56+)	10,51±5,77	11,27±4,73	p<0,05
Естественные киллеры (CD56+), 10 ⁹ /л	0,28±0,19	0,57±0,26	p<0,05

Зафиксированы следующие особенности клеточного иммунитета у детей, рожденных от матерей, имеющих трансплантаты, в возрасте 4–6 месяцев: умеренное снижение абсолютного количества всех субпопуляций Т-лимфоцитов, естественных киллеров и В-лимфоцитов. В основной группе абсолютное количество Т-лимфоцитов (CD3+) составило $1,85 \pm 0,75 \cdot 10^9$ /л, что достоверно меньше, чем в группе сравнения $2,63 \pm 0,45 \cdot 10^9$ /л ($p < 0,05$). Такая же закономерность прослеживалась и в процентном отношении Т-лимфоцитов: $62,63 \pm 6,35\%$ в основной группе против $65,78 \pm 6,58\%$ в группе сравнения ($p < 0,05$). Отмечено достоверно меньшее количество Т-хелперов/индукторов (CD4+) у детей основной группы в возрасте 4–6 месяцев:

1,05±0,57*10⁹/л, у детей группы сравнения – 1,45±0,32*10⁹/л, (p<0,05). Цитотоксические клетки (CD8+) были снижены у детей основной группы и составили 20,76±3,12%, в группе сравнения – 22,63±6,37%, (p<0,05).

Зафиксировано более низкое абсолютное число В-лимфоцитов у пациентов основной группы – 0,67±0,37*10⁹/л, в группе сравнения – 0,71±0,45*10⁹/л, (p<0,05). Естественные киллеры у детей основной группы находились в пределах референтных значений, однако их количество было достоверно более низким относительно группы сравнения: 0,28±0,19*10⁹/л и 10,51±5,77% против 0,57±0,26*10⁹/л и 11,27±4,73%.

У пациентов группы сравнения выявлены минимальные изменения в иммунограмме относительно референтных значений.

Таким образом, в основной группе детей в возрасте 4–6 месяцев нарушения в иммунном статусе проявлялись недостаточностью иммунорегуляторного звена и дисбалансом иммунорегуляции за счет CD3+, CD4+, CD8+, CD56+ с преимущественной депрессией иммунного ответа.

Особенности иммунологического статуса у детей обеих групп в возрасте 12–18 месяцев жизни представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели клеточного звена иммунитета у исследуемых детей в возрасте 12–18 месяцев

Показатели	12–18 месяцев		
	Основная группа (M±SD), n=21	Группа сравнения (M±SD), n=21	p
Т-лимфоциты,% (CD3+)	65,71±8,07	67,5±9,23	p<0,05
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,94±1,06	2,73±1,76	p<0,05
Т-хелперы/индукторы,% (CD4+)	37,92±9,77	33,33±3,63	p<0,05
Т-хелперы/индукторы (CD4+),10 ⁹ /л	1,17±0,79	1,61±1,25	p<0,05
Цитотоксические клетки,% (CD8+)	21,20±6,77	24,63±3,74	p<0,05
Цитотоксические клетки (CD8+), 10 ⁹ /л	0,61±0,39	0,99±0,57	p<0,05
Соотношение Тх/Тс, (CD4+CD8+)	1,99±0,99	1,69±0,29	
В-лимфоциты,% (CD19+)	19,65±6,81	18,28±1,27	
В-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,58±0,39	0,8±0,58	p<0,05
Естественные киллеры,% (CD56+)	10,84±5,59	16,7±4,82	p<0,05
Естественные киллеры (CD56+), 10 ⁹ /л	0,32±0,29	0,72±0,14	p<0,05

Для детей основной группы в возрасте 12–18 месяцев характерны достоверное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксических клеток (CD8+), В-лимфоцитов (CD19+) и естественных киллеров (CD56+). Необходимо отметить, что процентное соотношение всех субпопуляций Т-лимфоцитов находилось в пределах референтных значений, однако их уровень был достоверно более низким относительно соответствующих показателей детей группы сравнения. Выявленную закономерность можно объяснить тем, что дети группы сравнения к возрасту 18 месяцев вакцинированы согласно Национальному календарю профилактических прививок. Младенцам, рожденным от матерей с трансплантатами, вакцинопрофилактику начинают проводить в возрасте 12 месяцев.

Выявлены достоверно более низкие показатели Т-лимфоцитов (CD3+) у детей основной группы: 65,71±8,07% и 1,94±1,06*10⁹/л, что достоверно ниже, чем

в группе сравнения: $67,5 \pm 9,23\%$ и $2,73 \pm 1,76 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно, ($p < 0,05$). Т-хелперы/индукторы (CD4+) у детей основной группы равнялись $37,92 \pm 9,77\%$ и $1,17 \pm 0,79 \cdot 10^9/\text{л}$, что достоверно ниже, чем в группе сравнения: $33,33 \pm 3,63\%$ и $1,61 \pm 1,25 \cdot 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$). Абсолютное число цитотоксических клеток (CD8+) у детей основной группы было сниженным и составило $0,61 \pm 0,39 \cdot 10^9/\text{л}$, что достоверно ниже, чем в группе сравнения – $0,99 \pm 0,57 \cdot 10^9/\text{л}$. Выявленная закономерность прослеживалась и в процентном отношении: $21,20 \pm 6,77\%$ в основной группе против $24,63 \pm 3,74\%$ в группе сравнения, ($p < 0,05$).

В группе детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, в динамике первого года жизни прослеживалась тенденция к сохранению более низкого количества натуральных киллеров. Натуральные (естественные) киллеры представляют собой популяцию лимфоцитов системы врожденного адаптивного иммунитета. Выявленная особенность может быть связана с влиянием препаратов из группы иммуносупрессантов, принимаемых матерью во время беременности. В основной группе детей в возрасте 12–18 месяцев абсолютное число естественных киллеров составило $0,32 \pm 0,29 \cdot 10^9/\text{л}$, что достоверно ниже, чем в группе сравнения – $0,72 \pm 0,14 \cdot 10^9/\text{л}$; в процентном отношении $10,84 \pm 5,59\%$ в основной группе, $16,7 \pm 4,82\%$ в группе сравнения, ($p < 0,05$).

Выявленные особенности в иммунном статусе у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, свидетельствуют о недостаточной иммунной реакции Т-клеточного звена иммунитета, могут быть связаны с незрелостью иммунной системы на фоне приема препаратов из группы иммуносупрессантов матерью во время беременности.

Проведена комплексная оценка показателей гуморального иммунитета у детей основной группы и группы сравнения в динамике первого года жизни.

При анализе данных, представленных в таблице 4, установлено, что у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями (основная группа), наблюдалась низкая секреция иммуноглобулинов класса А, М и G на протяжении первого года жизни.

Таблица 4 – Показатели гуморального звена иммунитета у исследуемых детей

Показатели	1 месяц		4–6 месяцев		12–18 месяцев	
	Основная группа (M±SD), n=9	Группа сравнения (M±SD), n=9	Основная группа (M±SD), n=9	Группа сравнения (M±SD), n=9	Основная группа (M±SD), n=25	Группа сравнения (M±SD), n=25
Ig A, г/л	0,39±0,37* (↓)	0,8±0,31	0,45±0,37* (↓)	1,19±0,48	0,49±0,37* (↓)	1,5±0,54
Ig M, г/л	0,66±0,06* (↓)	0,72±0,15	1,82±0,21* (↑)	1,34±0,61	0,83±0,28* (↓)	1,51±0,25
Ig G, г/л	3,82±2,74* (↓)	6,12±2,27	4,98±1,87* (↓)	9,24±3,54	7,24±3,11* (↓)	11,8±0,68

Примечание: * $p < 0,05$

В неонатальном периоде содержание иммуноглобулинов класса А в сыворотке крови у детей основной группы находилось на уровне $0,39 \pm 0,37$ г/л, что достоверно ниже, чем у детей группы сравнения – $0,8 \pm 1,31$ г/л, ($p < 0,05$). Уровень иммуноглобулинов класса М в сыворотке крови детей основной группы равнялся $0,66 \pm 0,06$ г/л, что достоверно ниже, чем у детей группы сравнения – $0,72 \pm 3,15$ г/л, ($p < 0,05$). Содержание иммуноглобулинов класса G у детей основной группы

находилось на уровне $3,82 \pm 2,74$ г/л, что достоверно ниже, чем у детей группы сравнения – $6,12 \pm 2,27$ г/л, ($p < 0,05$). Выявленные особенности характеризуют слабый иммунный ответ в течение неонатального периода у детей от матерей с трансплантированными органами и тканями. Заслуживает внимания тот факт, что у новорожденных детей основной группы с признаками реализации внутриутробного инфицирования выявлена крайне низкая продукция иммуноглобулинов класса А и М, что свидетельствует об угнетении синтеза ранних антител.

Согласно результатам анализа показателей иммунного статуса у детей основной группы в возрасте 4–6 месяцев отмечалась активация гуморального звена иммунитета, выражающаяся в достоверном увеличении концентрации иммуноглобулинов класса М: $1,82 \pm 0,21$ г/л в основной группе против $1,34 \pm 0,61$ г/л в группе сравнения, ($p < 0,05$). В исследуемый период наблюдалась низкая концентрация секреторных иммуноглобулинов класса А: $0,45 \pm 0,37$ г/л в основной группе против $1,19 \pm 0,48$ г/л – в группе сравнения ($p < 0,05$), т.е. подавление выработки иммуноглобулинов класса А происходило на фоне активации специфических поликлональных антител класса М. Необходимо отметить низкую концентрацию иммуноглобулинов класса G у детей основной группы в возрасте 4–6 месяцев: $4,98 \pm 1,87$ г/л против $9,24 \pm 3,54$ г/л – в группе сравнения, ($p < 0,05$).

В возрасте 12–18 месяцев гуморальное звено иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантатами, характеризовалось следующими особенностями: продукция секреторных иммуноглобулинов класса А оставалась на низком уровне, количество иммуноглобулинов класса М и G было достаточным, что обеспечивало адекватный иммунный ответ и формирование иммунологической памяти. Однако содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей от матерей с трансплантатами было достоверно ниже относительно группы сравнения. Концентрация секреторных иммуноглобулинов класса А составила $0,49 \pm 0,37$ г/л в основной группе против $1,5 \pm 0,54$ г/л – в группе сравнения, ($p < 0,05$). У детей от матерей с трансплантированными органами и тканями содержание иммуноглобулинов класса М было ниже, чем в группе сравнения: $0,83 \pm 0,28$ г/л против $1,51 \pm 0,25$ г/л ($p < 0,05$). В сыворотке крови детей основной группы относительно группы сравнения установлены более низкие концентрации иммуноглобулинов класса G: $7,24 \pm 3,11$ г/л против $11,8 \pm 0,68$ г/л ($p < 0,05$).

Заключение. Иммунная система детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, имеет существенные особенности.

На первом году жизни для указанной категории детей типична недостаточность клеточного звена иммунитета, которая характеризуется снижением содержания всех субпопуляций лимфоцитов. Выявленная диссоциация иммунного ответа отражает функциональную незрелость иммунной системы в виде недостаточности иммунорегуляторного звена иммунитета и дисбаланса иммунорегуляции за счет цитотоксических Т-лимфоцитов.

Оценка иммунного статуса у детей, рожденных от матерей с трансплантатами, позволяет выявить маркеры неблагоприятного течения инфекционного процесса в неонатальном периоде и прогнозировать развитие осложнений.

Литература

1. Воробьев, А.А. Иммунология и аллергология / А.А. Воробьев // М.: Практическая медицина. – 2006. – С. 72–74.
2. Володин, Н.Н. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева, А.С. Симбирцева, А.Ю. Котов, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская // International Journal on Immunorehabilitation. – 2000. – Т.2(1). – Р.175–185.
3. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов // М.: ГЭОТАР-Медиа, – 2016. – 496 с.

ADAPTIVE IMMUNITY IN CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH TRANSPLANTED ORGANS IN THE DYNAMICS OF THE FIRST YEAR OF LIFE

Simchenko A.V.¹, Devyatovskaya M.G.¹, Gotovko Yu.V.²

¹ *The Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,*

² *UZ «5 city children's polyclinic»,
Minsk, Belarus*

We have been studied humoral and cellular factors of adaptive immunity in children, who born to mothers with transplanted organs and tissues. It was found that the insufficiency of the cellular link of immunity, dissociation of the immune response is typical for the children in the first year of life, which reflects the functional immaturity of the immune system in the form of an imbalance of immunoregulation.

Keywords: children, cellular and humoral immunity, graft, adaptive immunity, immunological memory.

Поступила 14.10.2021

УДК 616.81-031-053.1

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ГИПОПЛАЗИЕЙ ТИМУСА, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТАТАМИ

Симченко А.В., Десятовская М.Г., Шалькевич О.В.

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

Резюме. Исследованы показатели иммунологического статуса у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями. В группе детей, имеющих уменьшение линейных размеров (гипоплазию) тимуса, выявлены особенности клеточного звена иммунитета. Гипоплазию тимуса следует рассматривать как вторичное проявление нарушений эндокринной регуляции тимуса с формированием первичной гипофункции у исследуемых детей.

Ключевые слова: гипоплазия тимуса, дети, клеточный и гуморальный иммунитет, трансплантат.

Введение. Вилочковая железа (тимус) является центральным органом иммунной системы, которому принадлежит ведущая роль в структуре клеточного и гуморального звена иммунитета. Тимус осуществляет иммуннейроэндокринные взаимодействия, которые обеспечивают нормальное развитие ребенка, поддерживают иммунологическую реактивность и адаптацию к факторам окружающей среды.

Тимические факторы участвуют в дифференцировке тимоцитов, которые в свою очередь обеспечивают противовирусный, противогрибковый, противоопухолевый, антитрансплантационный, противотуберкулезный и другие виды иммунитета. Мощная кооперация тимоцитов через Т-клетки-посредники с В-лимфоцитами обеспечивает адекватный гуморальный иммунитет посредством антител. Популяция лимфоцитов через рецепторы и цитокины встраивается и взаимодействует с системой гистосовместимости, системами фагоцитирующих мононуклеаров и комплемента, с

клеточными образованиями барьерных органов, эндокринной и нервной системами, образуя органично функционирующий мощный континуум, обеспечивающий контроль за постоянством внутренней среды [1]. Тимус является железой внутренней секреции, и в период внутриутробного развития она оказывается в реципрокных взаимоотношениях с процессами формирования гипоталамуса, эндокринных и лимфоидных органов, а в последующем, на протяжении всей жизни, через взаимодействие тимико-лимфатической, гемопозитической и нейроэндокринной систем, микробиома участвует в поддержании гомеостаза (адаптации) организма.

Формирование иммунной системы плода находится в прямой зависимости от соматического, эндокринного и иммунологического состояния материнского организма. Критическим периодом внутриутробного становления вилочковой железы являются 7–12 недели, именно в этот период происходит формирование основных структур органа.

Гипоплазия тимуса рассматривается как проявление аномалии развития и функционирования нейроиммунноэндокринной системы. В ряде работ показано, что дети с уменьшением линейных размеров вилочковой железы имеют большую склонность к инфекционно-воспалительным и аллергическим заболеваниям в сравнении с детьми, имеющими нормальные размеры тимуса.

Цель исследования: изучить особенности клеточного звена иммунитета у детей, имеющих гипоплазию тимуса, которые родились от матерей с трансплантированными органами и тканями,.

Материалы и методы. Исследование выполнено в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» на базе отделения для недоношенных детей, педиатрического отделения для новорожденных детей, инфекционного отделения для новорожденных детей, педиатрического отделения для новорожденных с перинатальной патологией нервной системы, врожденной и наследственной патологией, родильного физиологического отделения, отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных детей.

Проведен анализ результатов ультразвукового исследования тимуса и показателей клеточного иммунитета у 20 детей первого года жизни, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями. Матери принимали препараты из группы иммуносупрессантов в течение всего периода гестации. Дети разделены на 2 группы: первую группу составили дети, у которых выявлена гипоплазия тимуса; вторую группу составили дети, имеющие нормальные размеры вилочковой железы.

Среди обследованных детей, рожденных от матерей с трансплантатами, 9 пациентов имели уменьшение линейных размеров вилочковой железы.

На основании полученных линейных размеров тимуса рассчитывали его объем и массу с использованием следующих выведенных эмпирическим путем формул (Кулагина Н.Н., 2007):

$$V_{\text{доли}} = A * B * C * 0,523;$$

$$V_{\text{вж}} = V_{\text{левой доли}} + V_{\text{правой доли}};$$

$$M_{\text{доли}} = A * B * C * 0,704;$$

$$M_{\text{вж}} = M_{\text{левой доли}} + M_{\text{правой доли}}$$

(A – ширина доли (см); B – длина доли (см); C – толщина доли (см); $V_{\text{вж}}$ – объем вилочковой железы; $M_{\text{вж}}$ – масса вилочковой железы; 0,523 – коэффициент пересчета линейных размеров на объем; 0,704 – коэффициент пересчета линейных размеров на массу).

Для нивелирования влияния на последующий анализ полученных данных веса ребенка далее рассчитывали тимический индекс (ТИ) – отношение полученной массы тимуса к массе тела ребенка, выраженное в процентах:

$$\text{ТИ} = M_{\text{вж}} / M_{\text{тр}} * 100\%,$$

$M_{\text{тр}}$ – масса тела ребенка.

Оценку размеров вилочковой железы у обследуемого ребенка проводили путем сравнения его ТИ с нормативными центильными таблицами, разработанными на основании ультразвукового обследования клинически здоровых детей раннего возраста. В ходе принятия решения придерживались следующих стандартных для центильных таблиц критериев: при значениях менее либо равных 3–25 центиль (ниже среднего) – гипоплазия тимуса; при значениях равных 25–75 центиль – тимус в пределах возрастной нормы.

Оценка клеточного состава (иммунофенотипирование) лимфоцитов крови – основной компонент в оценке иммунного статуса, выполняется методом проточной цитофлуориметрии. Для оценки иммунологического статуса проведено определение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов (CD19+), естественных киллеров (CD56+) с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлюорисценции.

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Для проверки распределения количественных признаков на нормальность рассчитывали критерии Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD), максимальные и минимальные значения признака. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Описание распределений качественных признаков представлено в виде процентов и абсолютных частот (% , абс.).

Результаты и обсуждение. Среди обследуемых пациентов, имеющих гипоплазию тимуса, 4 детей родились преждевременно (2 детей с экстремально низкой массой тела, 2 – в сроке гестации 36 недель); 4 детей, рожденных в сроке гестации 37–38 недель, имели признаки задержки внутриутробного роста.

Двое детей родились от матерей с трансплантированной печенью, двое младенцев – от одной женщины с трансплантированным комплексом печень-почка, остальные дети – от женщин с трансплантированными почками. Из анамнеза матерей установлено, что множественные угрозы прерывания отмечены у 6 женщин. Среди осложнений беременности обращают на себя внимание следующие: анемия – в 4 случаях, многоводие в – 1 случае, фетоплацентарная недостаточность – в 2 случаях, гестационный пиелонефрит – в 3 случаях, цитомегаловирусная инфекция – в 1 случае, кольпит – в 3 случаях.

Признаки внутриутробного инфицирования диагностированы в 6 случаях, в том числе у недоношенных младенцев, что потребовало перевода и последующего лечения в отделениях второго этапа выхаживания новорожденных. Врожденная пневмония наблюдалась в 4 случаях, катаральный омфалит – в 1 случае. Церебральная ишемия зарегистрирована в 5 случаях; неонатальная желтуха – в 2 случаях. Ретинопатия недоношенных 1-ой степени зафиксирована у 1 младенца, рожденного в сроке гестации 26 недель. Некротический энтероколит послужил причиной перевода для лечения в ГУ «РНПЦ детской хирургии» 1 младенца со сроком гестации 28 недель.

Трое младенцев в раннем неонатальном периоде находились в удовлетворительном состоянии и выписаны домой на 7-ые сутки жизни.

При комплексном ультразвуковом обследовании детей, имеющих гипоплазию тимуса, выявлено, что в двух случаях она сочеталась с гипоплазией щитовидной железы; в двух случаях с врожденными пороками сердца (открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки); в четырех случаях установлена пиелоктазия при рождении и в одном случае – каликоэктазия.

При нейросонографии у детей с гипоплазией тимуса в 5 случаях зарегистрированы перивентрикулярные кровоизлияния 1-ой степени, в 2 случаях –

кисты сосудистых сплетений, в 4 случаях – субэпендимальные кисты; в 2 случаях – расширение субарахноидального пространства.

В динамике первого года жизни поливалентная пищевая аллергия отмечалась у 7 младенцев; атопический дерматит требовал лечения в 5 случаях.

В периоде раннего детства гипербилирубинемия неясного генеза отмечалась в 1 случае, белково-энергетическая недостаточность – в 1, гипотиреоз – в 2, пузырно-мочеточниковый рефлюкс – в 1 случае, рахит – в 1 случае. Латентный дефицит железа имелся у 4 пациентов с гипоплазией тимуса.

Проанализированы показатели клеточного иммунитета у детей, имеющих признаки гипоплазии тимуса и составивших первую группу в сравнении с детьми, размеры вилочковой железы которых находились в пределах возрастной нормы (вторая группа). Показатели иммунного статуса отражены в таблице 1. Установлено, что у детей первой группы в сравнении с детьми, имеющими нормальные размеры вилочковой железы, наблюдалось достоверное снижение количества Т-лимфоцитов, $p < 0,05$.

Таблица 1 – Показатели клеточного иммунитета у исследуемых детей

Показатели иммунного статуса	Первая группа (M±SD), n=9	Вторая группа (M±SD), n=11	p
Т-лимфоциты% (CD3+)	65,76±6,03 (↓)	66,6±10,06	< 0,05
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,65±0,68 (↓)	1,93±0,96	< 0,05
Т хелперы/индукторы% (CD4+CD3+)	38,14±5,89	39±12,34	
Т хелперы/индукторы (CD4+CD3+), 10 ⁹ /л	0,97±0,46 (↓)	1,21±0,82	< 0,05
Цитотоксичные клетки% (CD8+CD3+)	22,1±8,65 (↑)	20,9±5,83	< 0,05
Цитотоксичные клетки (CD8+CD3+), 10 ⁹ /л	0,58±0,46	0,56±0,24	
Соотношение Тх/Тс, (CD4+CD8+)	2,021±1,02	2,02±1,09	
В-лимфоциты% (CD19+)	21,9±7,37 (↑)	18±6,78	< 0,05
В-лимфоциты% (CD19+), 10 ⁹ /л	0,522±0,25	0,55±0,43	
Естественные киллеры% (CD3-CD56+)	8,8±4,48 (↓)	11,7±6,37	< 0,05
Естественные киллеры (CD3-CD56+), 10 ⁹ /л	0,21±0,12 (↓)	0,32±0,26	< 0,05

Абсолютное число Т-лимфоцитов (CD3+) у детей с гипоплазией тимуса составило $1,65 \pm 0,68 \cdot 10^9$ /л, в группе детей с нормальными размерами тимуса – $1,93 \pm 0,96 \cdot 10^9$ /л. В процентном отношении уровень Т-лимфоцитов (CD3+) в группе детей с признаками гипоплазии тимуса равнялся $65,76 \pm 6,03\%$, в группе детей с нормальными размерами тимуса – $66,6 \pm 10,06\%$. Зафиксировано более низкое абсолютное число субпопуляции Т хелперов/индукторов (CD4+CD3+) у детей первой группы: $0,97 \pm 0,46 \cdot 10^9$ /л. В группе детей, имеющих нормальные размеры тимуса (вторая группа), исследуемый показатель составил $1,21 \pm 0,82 \cdot 10^9$ /л.

Выявлено достоверное процентное повышение субпопуляции цитотоксичных клеток (CD8+CD3+) у детей первой группы, имеющих гипоплазию тимуса, – $22,1 \pm 8,65\%$. У детей, имеющих нормальные размеры тимуса, исследуемый показатель находился на уровне $20,9 \pm 5,83\%$. Уровень В-лимфоцитов (CD19+) у детей, имеющих гипоплазию тимуса (первая группа), был достоверно выше в сравнении с детьми с нормальными размерами тимуса (вторая группа) и составил $21,9 \pm 7,37\%$, $p < 0,05$.

У пациентов, имеющих гипоплазию тимуса, абсолютное количество естественных киллеров (CD3-CD56+) составило $0,21 \pm 0,12 \cdot 10^9/\text{л}$ и было достоверно ниже количества у детей с нормальными размерами вилочковой железы. В процентном соотношении исследуемый показатель у детей первой группы находился на уровне $8,8 \pm 4,48\%$, что достоверно ниже в сравнении с группой детей, имеющих нормальные размеры тимуса, $p < 0,05$. В группе детей с нормальными размерами тимуса количество естественных киллеров (CD3-CD56+) равнялось: $11,7 \pm 6,37\%$, $0,32 \pm 0,26 \cdot 10^9/\text{л}$.

Заключение. У детей, рожденных от матерей с трансплантатами, гипоплазию тимуса следует рассматривать как вторичное проявление нарушений эндокринной регуляции тимуса с первичной гипофункцией.

При гипоплазии тимуса у детей, рожденных от матерей, принимающих иммуносупрессивную терапию, в первом полугодии жизни отмечаются признаки гипофункции Т-клеточного звена иммунитета: снижение численности Т-лимфоцитов (CD3+), Т хелперов/индукторов (CD4+CD3+), естественных киллеров (CD3-CD56+).

Литература

1. Ровда, Ю.И. Сонометрические параметры тимуса у недоношенных детей 3- и 12-месячного скорректированного возраста, родившихся с экстремально низкой, очень низкой и низкой массой тела / Ю.И. Ровда, К.И. Ворошилина, О.С. Бадина, С.А. Шмулевич, Е.В. Иванова, И.А. Селиверстов // Педиатрия. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 61–66.
2. Кузьменко, Л.Г. Величина тимуса, внутриутробная инфицированность и врожденные пороки развития / Л.Г. Кузьменко, З.В. Смыслова, Р.К. Агарвал // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 8–14.
3. Логинова, Н.П. Иммуноцитохимические особенности становления дифференцировки эпителиальных клеток тимуса у детей первого года жизни при эмбриональных нарушениях развития сердца / Н.П. Логинова, В.А. Четвертных, В.В. Семченко, Н.В. Чемурзиева, Г.А. Хромцова // Фундаментальные исследования. – 2013. – №12. – С. 49–53.
4. Старская, И.С. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе / И.С. Старская, А.В. Полевщиков // Иммунология. – 2013. – №5. – С. 271–277.
5. Van Gent, R. Long-term restoration of the human T-cell compartment after thymectomy during infancy: a role for thymic regeneration? / R. Van Gent, A.W.L. Schadenberg, S.A. Otto, R.A.J. Nievelstein, G.T. Sieswerda // Blood. – 2011. – Vol. 118, – №3. – P. 627–634.
6. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии, 2-е изд. / М.А. Пальцев, И.М. Кветной // М.: ОАО «Медицина». – 2008. – 512 с.
7. Черешнев В.А. Иммунология / В.А. Черешнев, К.В. Шмагель // М.: НП «Центр стратегического партнерства». – 2014. – 520 с.

PECULIARITIES OF THE CELL LINK OF IMMUNITY IN CHILDREN WITH THYMUS HYPOPLASIA BORN OF MOTHERS WITH TRANSPLANTS

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Shalkevich O.V.

*The Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

We have been studied the indicators of the immunological status in children, who born to mothers with transplanted organs and tissues. We were revealed the features of the cellular link of immunity in the group of children with a decrease in the linear dimensions (hypoplasia) of the thymus. Thymic hypoplasia should be considered as a secondary manifestation of disorders of endocrine regulation of the thymus with the formation of primary hypofunction in the studied children.

Keywords: children, cellular and humoral immunity, transplant, thymic hypoplasia.

Поступила 30.09.2021

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Синица Л.Н., Парамонова Н.С.

*Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Беларусь*

Резюме. Многочисленные мировые исследования в последнее время посвящены изучению неклассических эффектов витамина D. Плацента выполняет роль посредника в системе мать-плод и обеспечивает транспорт 25(OH)D к плоду.

Обследовано 75 глубоко недоношенных детей, рожденных в сроке гестации 32 недели и менее, приведены результаты собственных исследований по оценке уровня 25(OH)D в сыворотке крови у данных пациентов в зависимости от особенностей перинатального анамнеза.

Ключевые слова: глубоко недоношенные новорожденные, витамин D, обеспеченность витамином D.

Введение. Современные исследования показали, что витамин D следует считать стероидным прегормоном, который оказывает воздействие на многочисленные физиологические процессы в организме человека. Рецепторы к витамину D (VDR) представлены почти во всех органах и тканях, взаимодействуя с ДНК более 2 тысяч генов человека и только 36 из них кодируют белки гомеостаза кальция [1]. Классическим эффектом витамина D продолжает оставаться активация процессов дифференцировки и пролиферации хондроцитов и остеобластов [2]. Однако результаты многочисленных исследований показали, что витамин D обладает важнейшими «неклассическими» функциями: поддержка процессов синтеза и деградации белков, противовоспалительные свойства, контроль функции мышц, регуляция клеточного роста и созревания, деятельность ЦНС, секреция инсулина, регуляция свертывания крови, гаметогенез и апоптоз, регулировка эмбриогенеза и т. д. [3, 4, 5].

В организме беременной женщины происходят значительные изменения, в том числе связанные с метаболизмом витамина D. Как известно, плацента выполняет функцию железы внутренней секреции, является посредником в системе мать-плод. Во время беременности возрастает интенсивность образования 1,25(OH)D в организме женщины – его уровень в сыворотке крови женщин в третьем триместре в 2 раза выше, чем до беременности [6, 7, 8]. От матери к плоду транспортируется кальций и ряд других элементов. Содержание общего и ионизированного кальция, магния, фосфора в сыворотке крови плода превышает уровни этих метаболитов у матери, поэтому задействуются активные механизмы, позволяющие получать кальций из организма матери против градиента концентрации. Плацента неодинаково проницаема и для разных метаболитов витамина D. Установлено, что 25(OH)D матери транспортируется через плаценту к плоду и, несмотря на низкую метаболическую активность по сравнению с 1,25(OH)D, регулирует формирование костной системы плода, а также оказывает внекостные эффекты: развитие эндотелия, лимфоцитов, кожи, дендритных клеток, гладких мышц сосудов и др. [5, 6, 7]. В организме плода происходит преобразование 25(OH)D в активную форму 1,25(OH)D, которая связывается с рецепторами VDR, оказывает свое биологическое действие. Установлено, что 1,25(OH)D не транспортируется через плаценту; экстраренальный синтез 1,25(OH)D осуществляется в моноцитах, макрофагах, кератиноцитах, клетках легких, толстой кишки, однако до конца не установлено насколько важную роль в трансформации 25(OH)D в 1,25(OH)D [6, 7, 8] играют почки плода.

Известно, что основной циркулирующей в крови формой витамина D является 25-оксихолекальциферол (25(OH)D), который образуется в печени. Уровень этого метаболита в сыворотке крови является стандартным показателем обеспеченности организма витамином D, поскольку имеет относительно продолжительный период полувыведения в крови – порядка 15 дней [9].

Проведенные ранее исследования показали, что содержание 25(OH)D в сыворотке пуповинной крови ребенка составляет 50–80% от уровня 25(OH)D в крови его матери независимо от срока гестации [6, 8]. Таким образом, обеспеченность витамином D ребенка в период его внутриутробного развития напрямую зависит от содержания витамина D у матери, а новорожденные и особенно недоношенные дети составляют группу высокого риска по дефициту витамина D.

Поскольку дефицит витамина D широко распространен во всем мире, то и среди беременных женщин и у их новорожденных детей при рождении также отмечается высокая частота дефицита витамина D. Все исследования показали существенное улучшение обеспеченности витамином D беременных женщин и новорожденных младенцев, если во время беременности женщина получала дотацию витамина D. По оценкам Института медицины Национальной академии наук Соединенных Штатов Америки и официальным рекомендациям эндокринологического общества [9], уровень 25(OH)D в крови ниже 10 нг/мл соответствует тяжелому дефициту; 10–20 нг/мл – дефициту; 20–30 нг/мл – недостаточности, а 30–60 нг/мл считается адекватным для метаболизма костей и общего здоровья у взрослых и детей, концентрация 25(OH)D в крови выше 100 нг/мл может быть неблагоприятной для здоровья. Особенности метаболизма витамина D у детей в период внутриутробного развития, новорожденных и недоношенных изучены недостаточно и единого мнения в отношении оптимального содержания 25(OH)D в крови у новорожденных и недоношенных детей нет. Уровень витамина D у этих категорий детей принято оценивать в соответствии с критериями, применимыми у взрослых людей [9].

Имеющиеся данные о роли витамина D в организме человека открывают новые перспективы для профилактики и лечения целого ряда заболеваний, начиная с периода внутриутробного развития.

Цель исследования. Определить содержание 25(OH)D в сыворотке крови у глубоко недоношенных детей и оценить их обеспеченность витамином D.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 75 младенцев, рожденных и получавших лечение в периоде новорожденности в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» в период с 2016 по 2020 гг. Все пациенты были включены в исследование после получения информированного согласия родителей и ознакомлены с протоколом обследования. Гестационный срок при рождении составлял менее 33 недель; не были включены в исследования младенцы с тяжелыми врожденными пороками развития, хромосомной патологией.

Были оценены: состояние здоровья матери, прием во время беременности витамина D, особенности течения родов, способ родоразрешения, клиническая характеристика ребенка при рождении (гестационный возраст, показатели физического развития, др.), обеспеченность витамином D новорожденных на основании содержания 25(OH)D в сыворотке крови при рождении.

Уровень 25(OH)D определялся путем вычисления разницы коэффициентов поглощения света опытных и контрольных образцов на иммуноферментном анализаторе SUNRISETECAN (Австрия) с использованием тест-систем 25OH Vitamin D (total) ELISA(США) согласно прилагаемой инструкции на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Для статистического анализа данных применяли непараметрические методы с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Количественные данные приводились в виде медианы (Me), нижней (Q_{25}) и верхней (Q_{75}) квартилей. В тексте диссертации значения переменных приведены в формате Me (Q_{25} ; Q_{75}). Для оценки различий между двумя независимыми переменными применен непараметрический U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Проверку однородности медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test). Анализ взаимосвязей между переменными выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При сравнении частот (процентов) использовался точный метод Фишера (Fisher exact test, «two-tailed»). Нулевая гипотеза (о нормальности распределения, отсутствии различий между переменными, влияния группирующей переменной и связи между переменными) отвергалась на уровне значимости $p \leq 0,05$ для каждого из использованных тестов.

Результаты и их обсуждение. На первом этапе анализа результатов исследования были оценены факторы пренатального и антенатального анамнеза. От 1 беременности родилось 20 детей, от 2-й – 27, от 3-й – 11 младенцев, от 4-й – 8 беременностей – 17 детей. При оценке паритета родов установлено, что 1 роды были у 32 женщин, 2 роды – у 27, от 3 родов родилось 11 детей, а от 4–6 родов – 5 детей. Путем кесарева сечения родилось 66 детей (88,0%), через естественные родовые пути – 9 (12,0%). Жительницами города были 64 женщины (85,3%), из сельской местности – 11 матерей (14,7%). В социально опасном положении не находилась ни одна беременная. Все женщины считали свой рацион питания удовлетворительным, приверженцев жестких диет и ограничений в исследуемой группе не было.

Учитывая, что период полувыведения в крови 25(OH)D составляет около 2 недель, нами был проведен анализ приема беременными женщинами витамина D в течение последнего месяца перед родами. Установлено, что только 2 беременные женщины (2,8%) принимали препараты холекальциферола непрерывно. Остальные беременные принимали поливитаминные комплексы, омега-3 с витамином D или монокомпонентный холекальциферол курсами по 1 месяцу с перерывами по 3–4 недели. В течение последнего месяца перед родами в составе того или иного препарата витамин D получали матери 55 младенцев (73,3%). На рисунке 1 представлена частота различной дотации холекальциферола у матерей недоношенных детей накануне родов.

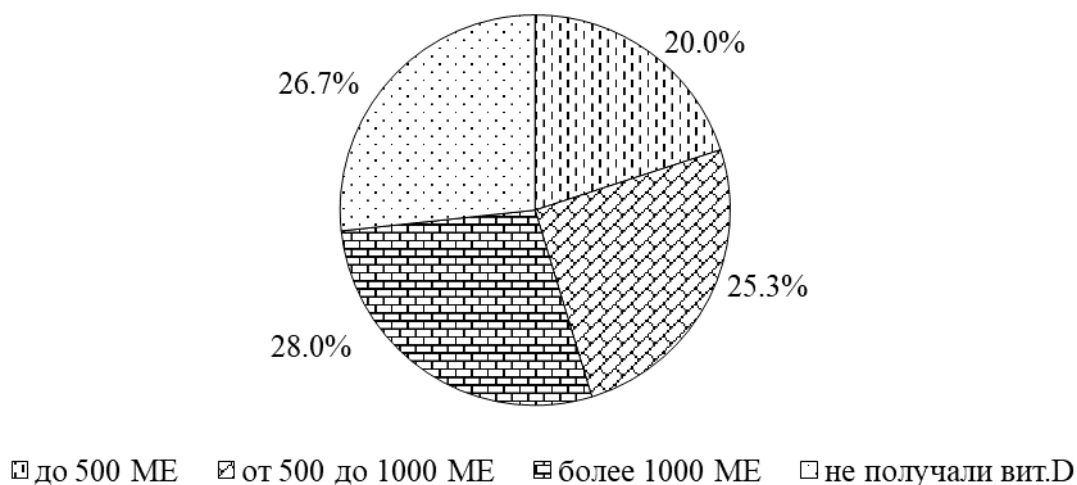


Рисунок 1 – Прием витамина D матерями глубоко недоношенных детей

Как следует из рисунка 1, только три из четырех беременных получали дотацию витамина D в период перед родами, а из тех, которые получали холекальциферол, только третья часть – в дозировке более 1000 МЕ/сут.

Глубоко недоношенные дети родились в сроке 205 (196; 213) дней, что соответствует 29 (28; 30) неделям гестации. При анализе внутри группы в сроке 25–27 недель родилось 21,3% (n=16) детей, в сроке 28–29 недель – 45,3% (n=34) и в сроке гестации 30–32 недели – 33,3% (n=25) младенцев, что отображено на рисунке 2.

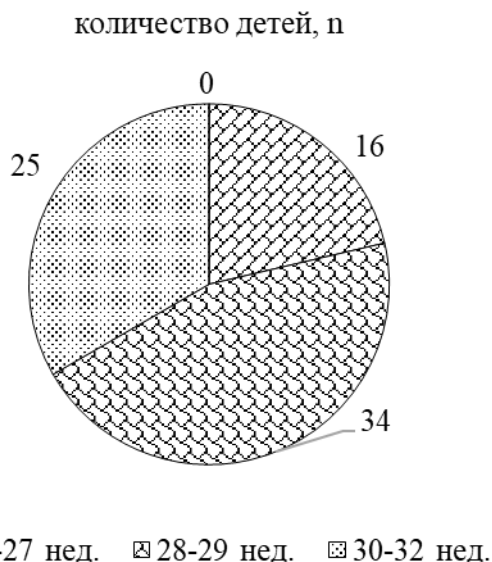


Рисунок 2 – Распределение глубоко недоношенных детей по сроку гестации

Медиана массы тела при рождении равнялась 1150,0 (970,0; 1400,0) грамм, минимум – 600,0 грамм, максимум – 2300,0 грамм. Количество недоношенных с экстремально низкой, очень низкой массой тела при рождении, а также с массой более 1500,0 грамм представлено на рисунке 3.

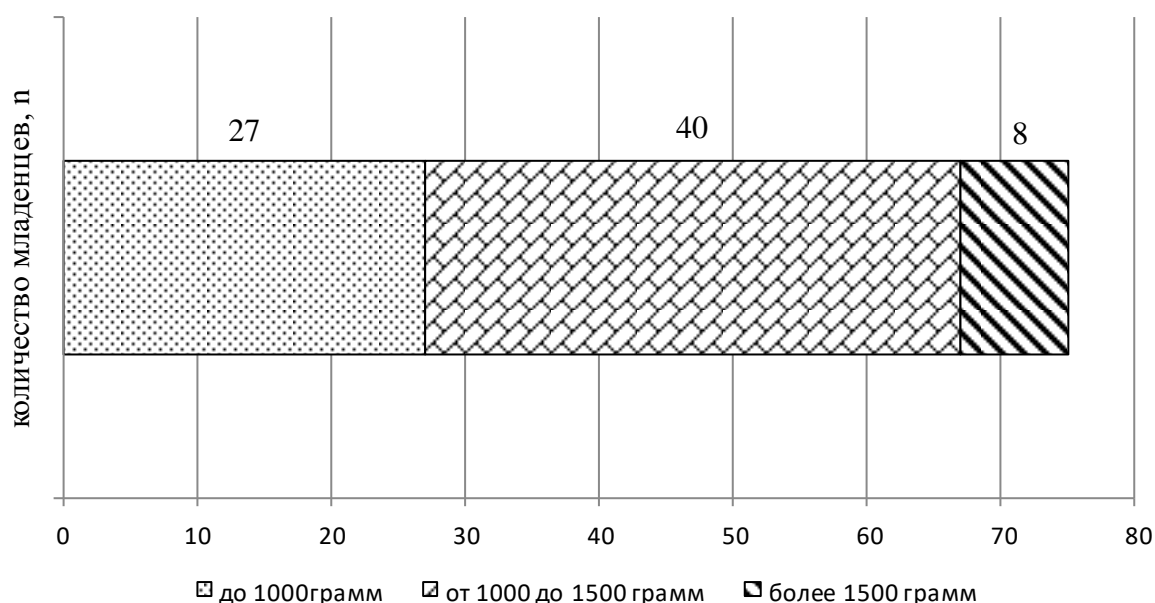


Рисунок 3 – Распределение глубоко недоношенных детей по массе тела при рождении

Следует отметить, что 89,3% младенцев имели массу тела до 1500 грамм.

Длина тела детей исследованной группы была 37,0 (35,0; 41,0) см, окружность головы составила 28,0 (26,0; 29,0) см, окружность груди – 26,0 (24,0; 28,0) см. Мальчики в исследованной группе составили 61,3% (n=46), девочки – 38,7% (n=29).

Обеспечение витамином D (по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови) оценено в 1–2 сутки после рождения. Медиана содержания витамина D составила 18,3 (9,6; 49,1) нг/мл, минимум – 2,3 нг/мл, максимум – 79,0 нг/мл. Оптимальный уровень 25(OH)D установлен у 42,7% (n=32) детей и составил 50,5 (39,9; 63,4) нг/мл. D-гиповитаминоз (недостаточность/дефицит) выявлен у 57,3% (n=43) обследованных пациентов, при этом наиболее часто отмечался дефицит 25(OH)D – 52,0% (n=39) детей, а у 20 младенцев (26,7%) – тяжелый дефицит витамина D, что представлено на рисунке 4. Таким образом, более половины обследованных глубоко недоношенных новорожденных не имели оптимального уровня 25(OH)D при рождении, а каждый четвертый родился с тяжелым дефицитом витамина D.

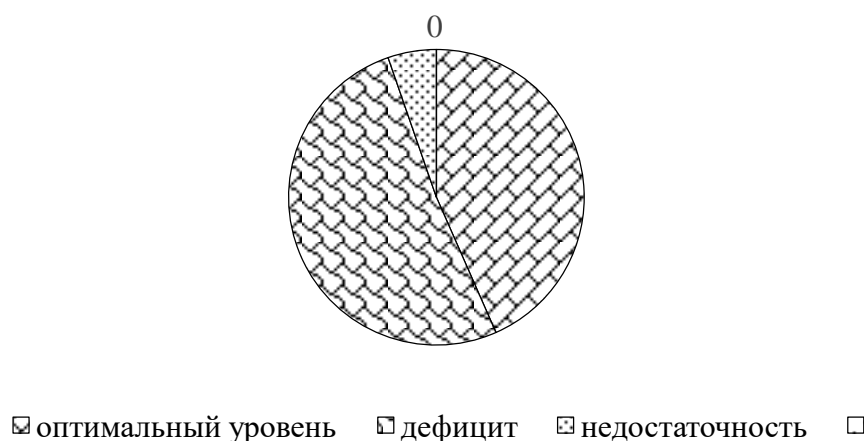
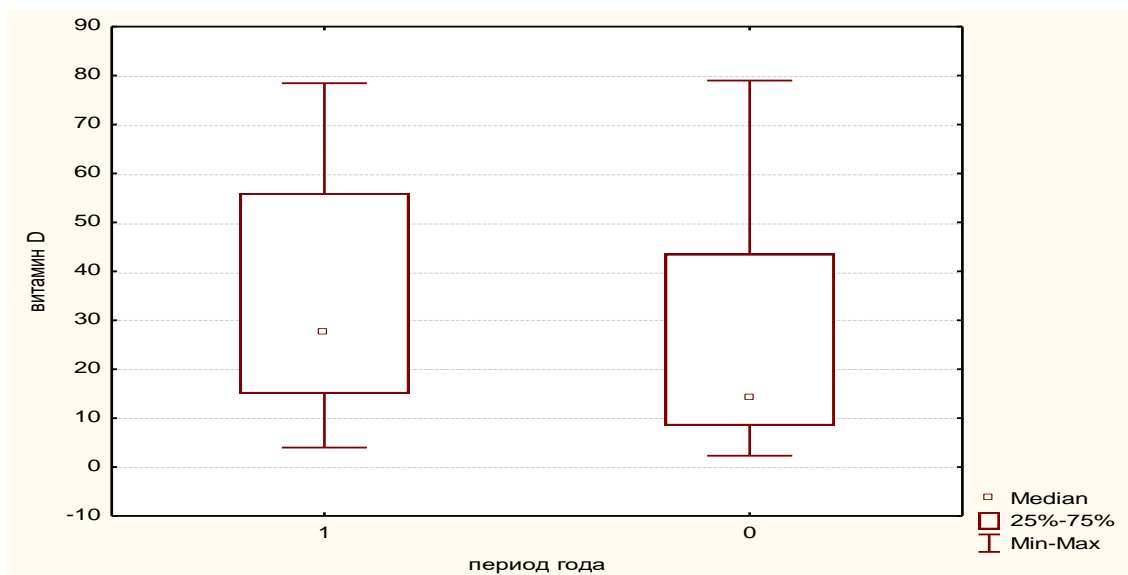


Рисунок 4 – Обеспеченность глубоко недоношенных детей витамином D при рождении

Проведен анализ концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у глубоко недоношенных младенцев в зависимости от пола: у мальчиков она составила 14,6 (8,5; 37,1) нг/мл, у девочек – 31,7 (12,1; 55,5), p=0,041.

Оценены сезонные особенности обеспеченности глубоко недоношенных новорожденных витамином D. Медиана содержания 25(OH)D в сыворотке крови у глубоко недоношенных младенцев в летний период составила 27,5 (15,0; 56,0) нг/мл, в зимний период – 14,1 (8,5; 43,6) нг/мл, что представлено на рисунке 5, p=0,061.



Примечания: – 1 – летний период; 0 – зимний период.

Рисунок 5 – Обеспеченность витамином D при рождении глубоко недоношенных новорожденных детей в зависимости от сезона года

Таким образом, у недоношенных младенцев, родившихся в зимний период имеется тенденция к более низкому обеспечению витамином D, однако без статистически значимой разницы.

Распределение недоношенных пациентов в зависимости от обеспеченности витамином D и сезона года при рождении показано в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение недоношенных детей в зависимости от обеспеченности 25(OH)D и сезона года

Уровень	Частота (абс/%)		p
	Родившиеся в летний сезон	Родившиеся в зимний сезон	
Оптимальный	15 (50,0%)	17 (37,8%)	0,0004
Недостаточность	1 (3,3%)	3 (6,7%)	0,078
Дефицит	14 (46,7%)	25 (55,6%)	0,079
Всего	30 (100%)	45 (100%)	0,061

Как следует из таблицы 1, имеются статистически значимые различия в частоте оптимального обеспечения витамином D глубоко недоношенных детей в зависимости от периода рождения – в летний или в зимний период.

Далее нами был проведен анализ содержания 25(OH)D в сыворотке крови у глубоко недоношенных детей при рождении в зависимости от места жительства матери. У младенцев из сельской местности медиана содержания витамина D составила 20,8 (8,8; 49,9) нг/мл, у младенцев, чьи матери проживали в городе – 11,8 (10,5; 23,5) нг/мл, $p=0,86$. Оценка обеспеченности витамином D представлена в таблице 2.

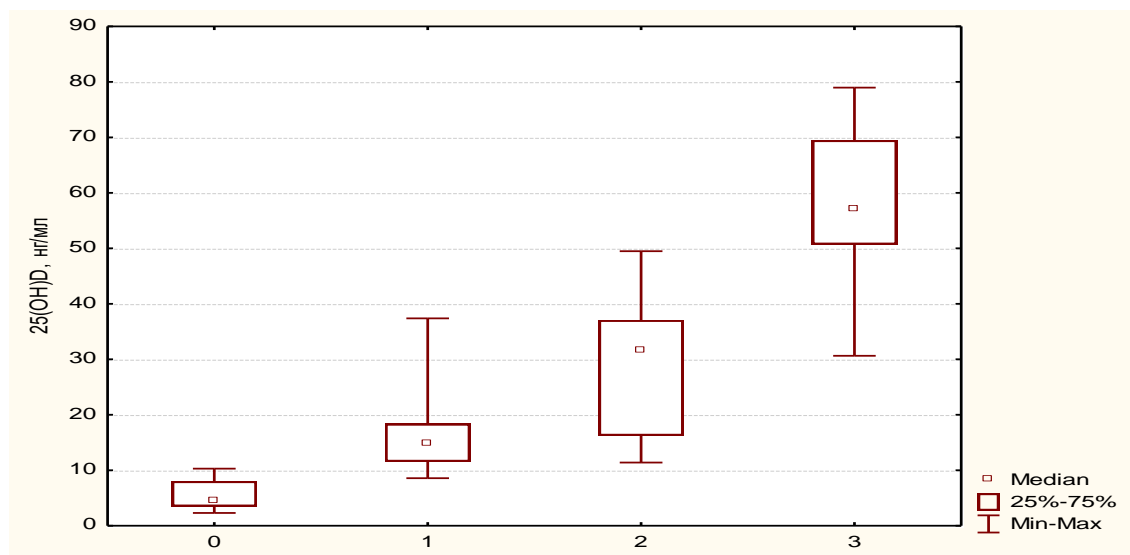
Таблица 2 – Обеспеченность витамином D глубоко недоношенных детей в зависимости от места проживания матери

Уровень	Частота (абс./%)		p
	Младенцы от жительниц села	Младенцы от жительниц городов	
Дефицит	8 (72,7%)	31 (48,4%)	0,12
Недостаточность	1 (9,1%)	3 (4,7%)	0,47
Оптимальный	2 (18,2%)	30 (46,9%)	0,07
Всего	11 (100%)	64 (100%)	

Статистически значимая разница при оценке обеспеченности витамином D детей от матерей из села и города не получена, однако прослеживается тенденция к меньшей частоте дефицита витамина D у детей жительниц городов.

Также был проведен анализ содержания 25(OH)D в сыворотке крови у глубоко недоношенных детей при рождении в зависимости от приема матерями препаратов холекальциферола перед родами. У детей, чьи матери получали препараты витамина D, содержание 25(OH)D в сыворотке крови составило 32,6 (16,3; 54,3) нг/мл. У детей, рожденных женщинами, которые не получали холекальциферол последний месяц до родов, содержание 25(OH)D в сыворотке крови было значительно ниже – 4,4 (3,5; 8,0) нг/мл, $p < 0,00001$.

На основании данных, представленных на рисунке 6, можно сделать заключение, что прием препаратов, содержащих витамин D беременными женщинами, приводит к существенному улучшению обеспеченности витамином D их новорожденных детей ($p < 0,005$).



Примечания: – 0 – матери не принимали витамин D; 1 – матери принимали витамин D до 500 МЕ; 2 – матери принимали витамин D от 500 МЕ до 1000 МЕ; 3 – матери принимали витамин D более 1000 МЕ.

Рисунок 6 – Содержание 25(OH)D у глубоко недоношенных новорожденных детей в зависимости от приема матерями витамина D

Полученные данные подтверждают проведенный корреляционный анализ связи содержания 25(OH)D в сыворотке крови при рождении у глубоко недоношенных новорожденных и приемом холекальциферола их матерями перед родами ($r_s=0,92$).

Выводы:

1. На 1–2 сутки после рождения медиана содержания витамина D в сыворотке крови у глубоко недоношенных детей составила 18,3 (9,6; 49,1) нг/мл. Недостаточное обеспечение витамином D выявлено у 57,3% (n=43) обследованных глубоко недоношенных новорожденных. При этом наиболее часто отмечался 25(OH)D дефицит – 52,0%, в том числе тяжелый дефицит – у 26,7% детей.

2. В 1–2 сутки жизни выявлена статистически значимая разница между содержанием 25(OH)D у глубоко недоношенных у мальчиков (14,6 (8,5;37,1) нг/мл,) и у девочек (31,7 (12,1; 55,5) нг/мл), $p=0,041$. Частота оптимального обеспечения витамином D глубоко недоношенных детей, родившихся в летний период, составила 50,0%, в зимний период – 37,8%, $p=0,0004$.

3. Имеется сильная корреляционная связь ($r_s=0,92$) между содержанием 25(OH)D в сыворотке крови при рождении у глубоко недоношенных новорожденных и приемом холекальциферола их матерями перед родами.

Литература

1. Norman, A. W. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future / A. W. Norman, R. Bouillon // *Exp. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 235 (9). – P. 1034–1045.
2. Golden, N. H. Vitamin D in Health and Disease in Adolescents: Whento Screen, Whomto Treat, and Howto Treat / N. H. Golden, D E. Carey // *Adolesc. Med. State Art Rev.* – 2016. – Vol. 27 (1). – P. 125–139.
3. Захарова, И. Н. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинойфекционной защиты / И. Н. Захарова [и др.] // *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского.* – 2017. – № 96 (4). – С. 171–179.
4. Bizzaro, G. Vitamin D: a panacea for autoimmune diseases? / G. Bizzaro, Y. Shoenfeld // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93 (5). – P. 395–397.
5. Schöttker, B. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study / B. Schöttker [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2013. – Vol. 7, № 4. – P. 782–793.
6. Иванов, Д. О. Витамин D в системе мать-плацента-плод / Д. О. Иванов, Ю. В. Петренко, О. О. Шемякина // *Детская медицина Северо-Запада.* – 2012. – Т. 3, №4. – С. 43–48.
7. Мальцев, С. В. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей / С. В. Мальцев [и др.] // *Практическая медицина.* – 2009. – № 7 (39). – С. 9–13.
8. Novakovic, B. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface / B. Novakovic [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – 28. – P. 14838–14848.
9. Binkley, N. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos / N. Binkley [et al.] // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 173. – P. 117–121.

VITAMIN D SUPPLY FOR DEEPLY PREMATURE NEWBORNS

Sinitsa L. N., Paramonova N. S.

*Grodno State Medical University,
Grodno, Belarus*

Numerous world studies have recently been devoted to the study of the non-classical effects of vitamin D. The placenta acts as an intermediary in the mother-fetus system and provides transport of 25 (OH)D to the fetus.

75 deeply premature infants born at 32 weeks of gestation period or less were examined. The results of our own studies assessing the level of 25(OH) D in the blood serum of these patients, depending on the characteristics of the perinatal history are presented.

Keywords: deeply premature newborns, vitamin D, vitamin D supply.

Поступила 15.09.2021

ВОЗМОЖНОСТИ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ ФУНКЦИИ АВТОМАТИЗМА СИНУСОВОГО УЗЛА У ДОНОШЕННЫХ И НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Скуратова Н.А.^{1,2}, Зарянкина А.И.¹, Козловский А.А.¹, Ивкина С.С.¹

¹ Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,

² Учреждение «Гомельская областная детская клиническая больница»
г. Гомель, Беларусь

Резюме. По данным холтеровского мониторирования у доношенных и недоношенных детей (n=31) оценена функция автоматизма синусового узла. Установлено, что доношенным детям чаще проводилось исследование по клиническим показаниям, чем новорожденным, родившимся недоношенными, при этом в обеих группах детей доминировали мальчики. По результатам холтеровского исследования недоношенных детей частота встречаемости у них эпизодов синусовой тахикардии и их продолжительность за сутки была выше, чем у доношенных, что указывает на признаки незрелости проводящей системы сердца в данной группе.

Ключевые слова: дети, холтеровское мониторирование, синусовая тахикардия.

Введение. В настоящее время холтеровское мониторирование (ХМ) является актуальным методом исследования для выявления нарушений ритма сердца (НРС) [1].

Определение показаний к холтеровскому мониторированию является предметом пристальных исследований с начала использования метода. Реально показания к проведению ХМ сегодня охватывают практически все категории людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), а особенно новорожденных [2]. НРС – часто встречающееся состояние в ante- и неонатальном периодах [3].

Предрасполагающими факторами к развитию аритмий у новорожденных детей являются элементы электрической нестабильности в виде очагов «резорбтивной дегенерации» эмбриональной проводящей системы, аберрантные проводящие пути, удлинение интервала QT, вегетативный дисбаланс – гиперсимпатикотония на фоне функциональной незрелости вагуса. Эти факторы обусловлены преходящими возрастными изменениями, связанными с активной дифференцировкой и ростом структур сердца, дисхронией созревания правых и левых звездчатых ганглиев симпатической системы, дисбалансом между симпатической и парасимпатической иннервацией. По данным Л. А. Бокерия с соавт. (2000), нарушения ритма сердца зарегистрированы у 51 % детей в первые две недели жизни в виде дисфункции синусового узла, проявляющейся эпизодами внезапного урежения сердечного ритма (30 %), суправентрикулярными аритмиями (14 %) и желудочковыми нарушениями ритма [4].

Нарушения ритма, обусловленные расстройством образования импульсов в синусовом узле, называются нотопными. К ним относятся синусовая тахикардия, синусовая брадикардия и др. [1, 5].

Синусовая тахикардия у новорожденных встречается с частотой 38–40 % от всех других нарушений ритма, при этом она имеет свойство держаться длительно, нередко в течение всего периода новорожденности. Синусовая тахикардия отражает повышение автоматизма синусового узла в результате активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. Данное НРС чаще всего наблюдается у новорожденных с родовой травмой шейного отдела спинного мозга, перинатальной энцефалопатией с синдромом повышенной нервно-рефлекторной возбудимости или судорожным синдромом, при миокардитах, сердечной недостаточности, инфекционно-

воспалительных заболеваниях. При этом на фоне выраженной тахикардии время диастолического отдыха миокарда и диастолического наполнения желудочков существенно укорочено, что в конечном итоге ведет к снижению коронарного кровотока и развитию синдрома малого выброса [6, 7, 8].

У новорожденных детей с перинатальным повреждением центральной нервной системы (ЦНС) нередко приходится наблюдать появление синусовой тахикардии во время или после осмотра ребенка врачом, при малейшем беспокойстве или без видимых причин [8, 9].

Актуальным является оценка функции автоматизма синусового узла у доношенных и недоношенных детей.

Цель. Оценить функцию автоматизма синусового узла по результатам ХМ у новорожденных детей, родившихся доношенными и недоношенными.

Материалы и методы. У 31 ребенка первого года жизни, находившихся на обследовании и лечении в отделении для новорожденных, в том числе в палатах интенсивной терапии для недоношенных детей У «Гомельская областная детская клиническая больница», проведено ХМ. Клиническим показанием к назначению данного вида исследования послужили номотопные и/или гетеротопные нарушения ритма, выявленные на стандартной ЭКГ покоя (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, наджелудочковая или желудочковая экстрасистолия).

Дети были разделены на 2 группы: 1 группа – доношенные дети (n=19), 2 группа – недоношенные (n=12). За критерий доношенности и недоношенности принимались роды при сроке беременности 259–293 дня (37 полных недель – 42 недели беременности) и роды при сроке беременности менее 259 суток соответственно.

У обследованных пациентов оценивались пол, возраст, данные ХМ. Для постановки ХМ использовалась система «Кардиан»ЭКГ с регистрацией ритма сердца в течение 24 часов, при этом оценивались следующие показатели: количество эпизодов синусовой тахикардии и брадикардии, их длительность в течение 24 часов и среднесуточная ЧСС. За критерий синусовой тахикардии у детей принималось значение ЧСС более 160/мин, за критерий синусовой брадикардии – ЧСС менее 60/мин [1].

Результаты и обсуждение. Среди детей 1 группы было 13 (68,42%) мальчиков и 6 (31,58%) девочек, 2 группа детей включала 10 (83,3%) мальчиков и 2 (16,67%) девочки.

При оценке функции автоматизма синусового узла по данным ХМ установлено, что в 1 группе детей зарегистрировано $233,32 \pm 30,74$ эпизода синусовой тахикардии за сутки, при этом средняя продолжительность эпизодов данной аритмии составила $209,79 \pm 46,61$ минут.

Во 2 группе детей выявлено $354,58 \pm 63,21$ эпизода синусовой тахикардии, при этом средняя длительность эпизодов составила $473,42 \pm 114,02$ минут в течение суток. При этом выявлены достоверные различия между группами в количестве эпизодов аритмии и ее продолжительности ($p < 0,05$). Известно, что длительная и выраженная синусовая тахикардия может приобретать патологический характер и иметь самостоятельное клиническое значение. При этом она становится клинически значимой в том случае, когда ЧСС превышает 190 в минуту у доношенных и 195 в минуту у недоношенных детей и держится в течение нескольких часов [8].

При оценке среднесуточной ЧСС было выявлено, что средняя ЧСС доношенных детей 1 группы составила $145,84 \pm 2,77$ уд/мин, средняя ЧСС у недоношенных детей 2 группы – $154,75 \pm 4,39$ уд/мин, при этом не выявлено достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

При анализе эпизодов синусовой брадикардии в обеих группах детей данного нарушения функции синусового узла при ХМ не выявлено.

Выводы:

1. Доношенным детям чаще проводилось ХМ по клиническим показаниям, чем детям, родившимся недоношенными, при этом в обеих группах детей доминировали мальчики.

2. По результатам холтеровского исследования недоношенных детей частота встречаемости у них эпизодов синусовой тахикардии и их продолжительность за сутки была выше, чем у доношенных новорожденных, что указывает на признаки незрелости проводящей системы сердца в данной группе.

3. Метод холтеровского мониторинга является высокоинформативным методом диагностического исследования у новорожденных детей, который может применяться с целью оценки ритма и проводимости, а также коррекции лечения.

Литература

1. Макаров, Л. М. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2 (106). – С. 6–71.

2. Бокерия, Л. А. Внезапная сердечная смерть / Л. А. Бокерия. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 267 с.

3. Бокерия, Е. Л. Перинатальная энцефалопатия как фактор риска развития нарушений ритма / Е. Л. Бокерия, Е. З. Голухова, А. И. Кулямин // Тез. докл. Конгресса «Детская кардиология – 2000», Москва. – 2000, 1–3 июня. – С. 68.

4. Мутафьян, О.А. Аритмии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян. – СПб.: Невский Диалект, 2003. – 254 с.

5. Орлова, Н.В. Лечение жизнеугрожающих аритмий у новорожденных / Н.В. Орлова, Э.В. Солдаткин, Г.Н. Венеминова //Тез. докл. Конгресса «Детская кардиология –2000», Москва, 1–3 июня. – С. 113.

6. Таболин, В.А. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии / В. А. Таболин, Н. П. Котлукова, Л. В. Симонова и др. // Педиатрия. –2000. – № 5. – С. 13–22.

7. Тюкова, Н. В. Клинико-электрокардиографические особенности нарушений сердечного ритма у новорожденных с перинатальной гипоксией / Н. В. Тюкова, Л. И. Меньшикова, В. И. Макарова // Вестник аритмологии. – №18. – 2000. – С.61–63.

8. Прахов, А.В., Иванов, Д.О. Клинические рекомендации по ведению новорожденных с аритмиями. Проект [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.mrckb.ru/files/aritmia.pdf>. – Дата доступа: 01.09.2021.

9. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М. А. Школьниковой, Л. А. Кравцовой. – М.: Медпрактика, 2002. – 160 с.

POSSIBILITIES OF HOLTER MONITORING IN ASSESSING THE FUNCTIONS OF SINUS NODE AUTOMATION IN FULL-TERM AND PREMATURE NEWBORNS

Skuratova N.A.^{1,2}, Zaryankina A.I.¹, Kozlovsky A.A.¹, Ivkina S.S.¹

*Gomel State Medical University¹,
Gomel Regional Children's Clinical Hospital²
Gomel, Belarus*

According to Holter monitoring data in full-term and premature newborns (n=31), the function of sinus node automatism was assessed. It was found that full-term newborns more often required a study for clinical indications than children born prematurely. At the same time, the age of the children at the time of the survey averaged from 54.89 ± 5.25 to 74.33 ± 8.35 days, in both groups of children boys predominated. In premature infants, the incidence of episodes of sinus tachycardia and their duration per day was higher than in full-term infants, which indicates signs of immaturity of the cardiac conduction system in this group.

Key words: newborns, Holter monitoring, sinus tachycardia.

Поступила 03.09.2021

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ГОМЕОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ РАЗЛИЧНОГО СРОКА ГЕСТАЦИИ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Старовойтова А.С.¹, Пауль Рихтер²

¹ ГУ Республиканский научно практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Беларусь

² «Медицинский университет Шарите»,
г. Берлин, Германия

Резюме. Функциональная готовность легких плода к постнатальному внеутробному газообмену зависит от развития легочной сосудистой системы, наличия структурно интактных, открытых и функционально стабильных альвеол, адекватной контактной поверхности между газосодержащим пространством и легочными капиллярами, короткого диффузного расстояния, включая достаточную транспортную способность эритроцитов в отношении кислорода. Факторы транскрипции и их мишени, сурфактантный протеин SP(B), SP(C) и ABCA3 являются неотъемлемой частью созревания респираторной системы в перинатальном периоде. Анализ структуры и функции сурфактантных протеинов, связанных с ними генов позволит получить представление о патогенезе как острых, так и хронических заболеваний легких у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, гомеостаз, альвеола, сурфактантный протеин.

Введение. К 24 неделе гестации во время перехода каналикулярной стадии морфогенеза легких в сакулярную клетки эпителия на периферии начинают дифференцироваться, что сопровождается накоплением и использованием гликогена, макрочастицы которого, в свою очередь, на ультраструктурном уровне диспергируются и становятся субстратом для синтеза липидов сурфактанта. Для уточнения степени зрелости легочной ткани определяется отношение лецитина к сфингомиелину, уровень дипальмитоилфосфатидилхолина, уровень насыщенного фосфатидилхолина, а также показатели SP-A, SP-B в амниотической жидкости или аспиратах легкого. Во время дыхательного цикла сурфактант поддерживает низкое поверхностное натяжение, за счет периодического растекания и сжатия, что в свою очередь предотвращает коллапс альвеол.

К настоящему времени идентифицировано четыре сурфактантных протеина: SP-A, SP-D, являющиеся членами семейства коллектинов и связанные с ними структурно, избирательно проявляя экспрессию в легких; SP-B (амфипатический пептид, тесно связанный с фосфотидилхолином и фосфотидилглицеролом в пластинчатых тельцах и в легочном сурфактанте) и SP-C (кодирующийся геном SFTPC – 8 хромосома).

Цель работы: определить наследственные нарушения альвеолярного гомеостаза у новорожденных различного срока гестации.

Материалы и методы исследования. Методика поиска заключалась в изучении Cochrane Library(версия Wiley), MEDLINE (OvidSP), Embase (OvidSP) и ряда литературных источников с момента создания статьи и до 18 августа 2021 года. Основным критерием выбора было включение рандомизированных контролируемых испытаний(РКИ), квази-РКИ, кластерных РКИ, контролируемых нерандомизированных параллельных групп, оценивающих наследственные нарушения альвеолярного гомеостаза у новорожденных различного срока гестации. Использовались стандартные методологические процедуры, рекомендованные Cochrane. Два автора обзора независимо друг от друга выполнили извлечение данных и оценку риска систематической ошибки.

Результаты и обсуждение. В настоящий временной промежуток считается, что SP-A играет самую важную роль в формировании тубулярного миелина, служащего

барьером в защите организма новорожденного. В исследованиях на мышах было показано, что SP-A не играет важной роли в функционировании или метаболизме сурфактанта, кроме того каких-либо генетических расстройств, которые были вызваны мутацией в генах SFTPА в организме новорожденного, на сегодняшний день не описано [1,2].

SP-D слабо связан с липидами в альвеолах, играет важную роль в гомеостазе сурфактанта и регуляции воспаления легких; усиливает в них поглощение и клиренс патогенов альвеолярными макрофагами. Регулирует размер пула липидов сурфактанта и необходим для поддержания большой, нормальной и малой агрегатных форм липидов, входящих в его состав. Была описана связанная с острыми и хроническими заболеваниями легких аллельная неоднородность в генах SP-A и SP-D. На сегодняшний день в клинической практике дефектов, связанных с мутацией SP-D (SFTPD), установлено не было.

Наследственные нарушения гомеостаза сурфактанта первоначально были установлены у доношенных новорожденных с клиническими признаками респираторного дистресс-синдрома, организм которых не реагировал на обычную терапию, и у детей с хроническими заболеваниями легких (врожденный альвеолярный протеиноз и хронический пневмонит у детей раннего возраста), что связано с идиопатическим фиброзом легких.

Экспрессия SP-B в легких, секретирующегося путем протеолитической обработки пневмоцитами II типа белка-предшественника, выражена избирательно [3,4]. Уровни экспрессии SP-B по мере увеличения срока гестации повышаются в связи с увеличением уровня липидов сурфактанта и других сурфактантных протеинов (SP-A, SP-D, SP-C). Делеция SP-B и мутация в SFTPВ (наследуемая по аутосомно-рецессивному типу) – причина возникающей при рождении дыхательной недостаточности. Отсутствие SP-B (или проSP-B) серьезно нарушает внутриклеточный и внеклеточный гомеостаз сурфактанта, что подтверждает безуспешность заместительной терапии на фоне дефицита.

У доношенных новорожденных с 25 различными мутациями в SP-B (что подтверждается секретом, полученным из бронхоальвеолярного лаважа) в течении нескольких часов после рождения развивается дыхательная недостаточность, цианоз, признаки ателектазов с диффузным ретикулярно-зернистым рисунком, что более характерно для недоношенной группы детей. На ультраструктурном уровне в легочной ткани регистрируется отсутствие пластинчатых телец и тубулярного миелина. Мутации SFTPВ влияют на мРНК путем миссенс-мутаций, стоп-кодона, нонсенс-мутаций, делеции. Согласно анализу, опубликованному на сайте университета Джона Хопкинса: «Окончательный диагноз «наследственный дефицит SP-B» можно выставлять только после идентификации мутаций в гене SFTPВ» [5].

Как и в случае с другими сурфактантными протеинами синтез SP-C в легких растет по мере увеличения срока гестации. У новорожденного мутация в гене SFTPC проявляется острой дыхательной недостаточностью, с признаками, аналогичными тем, которые наблюдаются при дефиците SFTPВ. Эти нарушения – результат продукции аномального проSP-C и отсутствие синтеза активного SP-C. Идентифицированные мутации в гене SFTPC; аномально сформированный мутантный проSP-C взаимодействуют с продуктом нормальных аллелей Sftpc, приводя к ошибкам маршрутизации, деградации или неправильному сворачиванию обоих белков-предшественников и прекращению секреции нормального SP-C. Внутриклеточные белки накапливаются в пневмоцитах II типа, вызывая клеточные реакции на стресс, в результате которых происходит повреждение, воспаление и ремоделирование легочной ткани, что в свою очередь может осложняться действием вирусов и еще больше усиливать «стресс» сигнальных путей, вовлеченных в процесс сворачивания белков и клиренса [2,5].

ABCA3 является членом семейства транспортных белков, у которых имеются общие домены Уокера. Его экспрессия увеличивается способом, схожим с экспрессией протеинов и липидов сурфактанта, повышаясь к 34–35 неделям гестации. После трансфекции ABCA3 индуцирует образование органелл, схожих с пластинчатыми телами, отсутствие которых при одновременном наличии аномальных пузырьков с электронно-плотными включениями должно натолкнуть клинициста на мысль о его дефиците. Диагностику заболеваний данной группы затрудняет большой размер гена и аллельная гетерогенность [1].

Заключение. У доношенных новорожденных с необъяснимой дыхательной недостаточностью, имеющих клинические и рентгенологические признаки типичного дефицита сурфактанта, детей с хроническими заболеваниями легких (хронический пневмонит раннего детского возраста) необходимо предполагать наследственные нарушения гомеостаза сурфактанта. Для принятия клинических решений нужно проведение генетического тестирования и определение связи с ABCA3, SFTPC, SFTPB. Решения относительно терапии могут опираться на тщательную оценку функции внешнего дыхания, определение ультраструктуры легких, уровня липидов и протеинов сурфактанта, а также анализа его структуры. При всем этом необходимо учитывать тот факт, что дыхательная недостаточность, связанная с наследственным дефицитом SP-B, совершенно резистентна к обычной терапии, включая заместительную терапию сурфактантом и экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО). Выживаемость детей с заболеваниями, связанными с мутацией SFTPB, увеличилась только благодаря трансплантации легких.

Литература

1. McCormack, F. X. The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung / McCormack F. X., Whittett J. A. // J Clin Invest. – 2002. – Vol. 109, № 6. – P. 707–712.
2. Whittett, J. A. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease / Whittett J. A., Weaver T. E. // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347, № 26. – P. 2141–2148.
3. Rosen, D. M. Hydroxychloroquine and surfactant protein C deficiency / Rosen D. M., Waltz D. A. // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352, № 2. – P. 207–208.
4. Ammari, A. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants / Ammari A., Suri M. S., Milisavljevic V. [et al.] // J Pediatr. – 2005. – Vol. 147, №3. – P. 341–347.
5. Bancalari, E. The Newborn Lung / E. Bancalari. – 2015. – P.15–115.

HEREDITARY DISORDERS OF ALVEOLAR HOMEOSTASIS IN NEWBORNS OF DIFFERENT GESTATION PERIODS (SYSTEMATIC REVIEW)

Starovoitova A.S.¹, Paul Richter²

¹*State Institution «Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

²*Charité – Universitätsmedizin Berlin
Berlin, Germany*

The functional readiness of fetal lungs for postnatal extraterine gas exchange depends on the development of the pulmonary vascular system, the presence of structurally intact, open and functionally stable alveoli, an adequate contact surface between the gas-containing space and the pulmonary capillaries, a short diffuse distance, including sufficient transport capacity of erythrocytes with respect to oxygen. Transcription factors and their targets, surfactant protein SP(B), SP(C) and ABCA3 are an integral part of the maturation of the respiratory system in the perinatal period. Analysis of the structure and function of surfactant proteins and their associated genes will provide insight into the pathogenesis of both acute and chronic lung diseases in newborns.

Keywords: newborns, homeostasis, alveolus, surfactant protein.

Поступила 18.08.2021

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДЫХАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Сухарева А.П.^{1,2}, Малышева О.М.³

¹ ГУО «Белорусская академия последипломного образования»,

² УЗ «Клинический родильный дом Минской области»,

³ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Установлен рост заболеваемости синдромом дыхательных расстройств и другими респираторными состояниями в Республике Беларусь за период 2010 – 2020 гг. среди новорожденных детей ($R^2 = 0,8331$). Показано, что на тяжесть течения синдрома дыхательных расстройств (СДР) у новорожденных детей со сроком гестации 28–32 недели влияют перинатальные факторы, такие как: хроническая фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, отсутствие антенатальной профилактики СДР, очень низкая масса тела при рождении, наличие врожденной пневмонии, открытый артериальный проток гемодинамически значимый у ребенка. Полиморфизмы генов, кодирующих синтез сурфактантного протеина В и матричной металлопротеиназы 9 не влияют на тяжесть течения СДР у детей с гестационным сроком 28–32 недели.

Ключевые слова: перинатальные факторы, синдром дыхательных расстройств, гены.

Введение. Перинатальная медицина вносит значительный вклад в охрану здоровья матери и ребенка. Однако, несмотря на снижение материнской и перинатальной смертности, отмечается тенденция к увеличению частоты заболеваний новорожденных, прежде всего у матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, а также с патологическим течением беременности [1, 2].

В структуре заболеваемости новорожденных респираторные расстройства занимают одно из ведущих мест и являются одной из основных причин заболеваемости недоношенных детей [1]. СДР – самостоятельная нозологическая форма, клинически проявляющаяся в виде дыхательной недостаточности в результате развития первичных ателектазов, интерстициального отека легких и гиалиновых мембран, в основе проявления которых лежит дефицит сурфактанта [2]. В настоящее время СДР принято рассматривать как мультифакторное заболевание [3, 4, 5].

Цель. Проанализировать структуру и динамику заболеваемости новорожденных детей с синдромом дыхательных расстройств и другими респираторными состояниями в Республике Беларусь за период 2010–2020 гг., а также изучить влияние перинатальных и молекулярно-генетических факторов на течение СДР у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования. Для анализа структуры и динамики заболеваемости новорожденных с синдромом дыхательных расстройств и другими респираторными состояниями в Республике Беларусь использовались данные государственной статистической отчетности: формы 1-помощь беременным «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» за 2010–2020 годы.

Анализ перинатальных и молекулярно-генетических факторов риска был проведен на основании данных медицинских карт стационарного пациента (форма № 003/у-07) у 182 недоношенных новорожденных в сроке гестации 28–32 недели, родившихся в учреждении здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». Дети были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 149 детей,

которые нуждались в респираторной поддержке и кислородотерапии более 1 суток. Группу сравнения составили 33 недоношенных новорожденных ребенка с потребностью в респираторной поддержке и кислородозависимостью ≤ 1 суток.

Из исследования исключались недоношенные новорожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, дети с наследственными и врожденными заболеваниями. Наличие письменного информированного согласия законного представителя ребенка являлось обязательным условием участия в исследовании.

Биологический материал для молекулярно-генетического анализа передавался в лабораторию экологической генетики и биотехнологии Института генетики и цитологии НАН Беларуси в зашифрованном виде без указания какой-либо информации, позволяющей идентифицировать личность пациента в рамках выполнения задания 17 «Разработать и внедрить метод прогнозирования исходов дыхательных расстройств у новорожденных на основании молекулярно-генетических исследований генов, ассоциированных с данной патологией» (подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии-2020» Государственной программы «Научные технологии и техника» на 2016–2020 гг.).

ДНК выделяли из образцов венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Для выявления полиморфных вариантов rs17576 и rs3918242 гена *MMP9* и rs1130866 в экзоне 4 гена *SFTPB* использовали метод ПЦР с последующим анализом длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Генетический полиморфизм rs2077079 в промоторной области гена *SFTPB* изучали методом ПЦР в режиме реального времени, а инсерционно-делеционный полиморфизм в 4 интроне гена *SFTPB* – методом ПЦР.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета анализа данных Excel, программы «Statistica 10», онлайн-программы SNPStats (http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats_web). Анализ динамики заболеваемости СДР проводился с использованием показателей динамического ряда. Оценка тенденции развития данных показателей осуществлялась с применением коэффициента аппроксимации (R^2), рассчитанного на основе модифицированной формулы Чеддока, в соответствии с которой при $R^2 = 0,1–0,29$ – нет динамики; $R^2 = 0,3–0,69$ – умеренная динамика; $R^2 = 0,7–0,99$ – выраженная динамика. Для проверки достоверности при сравнении частот генотипов и качественных признаков в группах применялся точный критерий Фишера, проводился расчет отношения шансов (ОШ) и его 95%-ый доверительный интервал (95% ДИ). Для анализа количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни (U).

Результаты исследования и обсуждение. Использование таких высокоэффективных методов как профилактическое и лечебное введение экзогенных сурфактантов, применение современных методов при проведении респираторной поддержки уменьшило смертность от СДР и привело к изменению клинических и морфологических проявлений заболевания. Однако, несмотря на все достигнутые успехи, заболеваемость СДР у новорожденных по-прежнему остается высокой [1, 3].

Так, при анализе структуры и динамики заболеваемости новорожденных с синдромом дыхательных расстройств и другими респираторными состояниями с 2010 по 2020 гг. отмечается выраженная тенденция к росту данной патологии как среди новорожденных детей в целом, так и среди недоношенных младенцев, что подтверждается коэффициентами аппроксимации ($R^2 = 0,8331$ и $R^2 = 0,7325$ соответственно), что показано на рисунке 1. Таким образом, поиск путей профилактики СДР остается актуальным, несмотря на достигнутые успехи в оказании помощи пациентам с данной патологией.

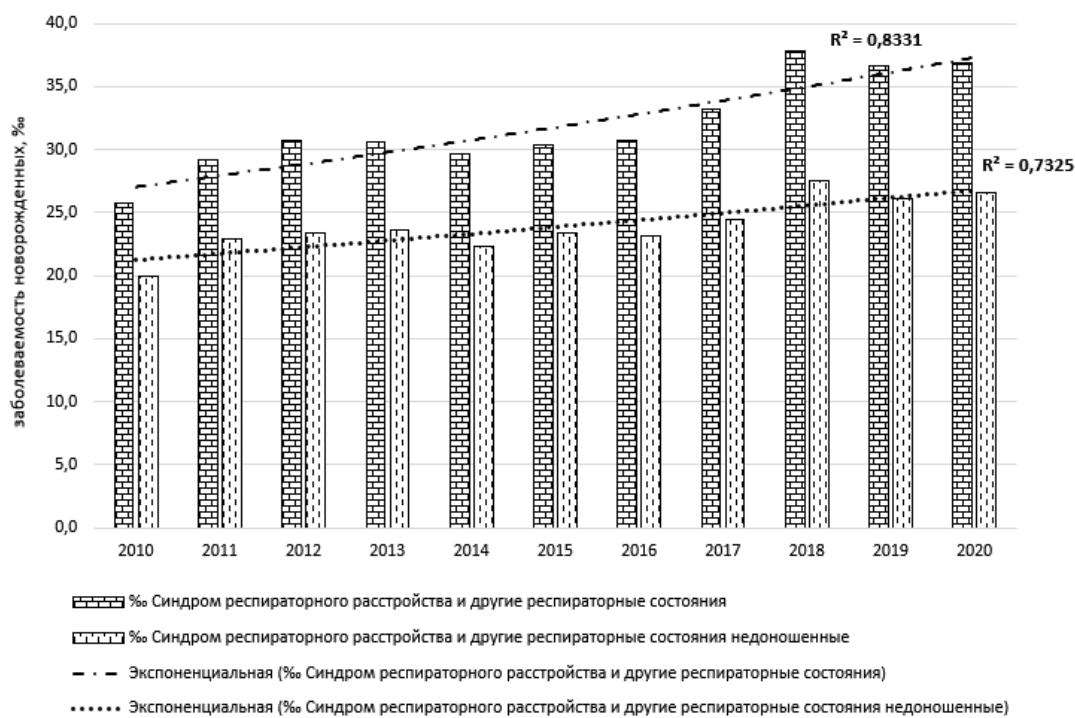


Рисунок 1 – Структура и динамика заболеваемости новорожденных детей с синдромом дыхательных расстройств и другими респираторными состояниями в Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг. (на 1000 живорожденных детей)

СДР определяется как полиэтиологическое заболевание. Учитывая этот факт, в нашей работе мы проанализировали влияние перинатальных и молекулярно-генетических факторов риска на тяжесть течения СДР у недоношенных новорожденных в сроке гестации 28–32 недели. Со стороны матери изучались такие перинатальные факторы как: хронические заболевания органов дыхания, сахарный диабет, инфекции мочеполовых путей, гипертония, преэклампсия, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), угрожающие преждевременные роды, отслойка плаценты. Со стороны ребенка анализировались: отсутствие антенатальной профилактики СДР, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), наличие врожденной пневмонии, открытого гемодинамически значимого артериального протока (ОАПГЗ), пол, масса тела при рождении. При анализе течения СДР мы также оценивали влияние полиморфных вариантов гена *SFTPB*, кодирующего синтез сурфактантного протеина В и гена *MMP9*, кодирующего матричную металлопротеиназу 9.

Анализ данных показал, что хроническая фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия у матери, отсутствие полной антенатальной профилактики СДР, очень низкая масса тела при рождении, наличие врожденной пневмонии и ОАПГЗ у ребенка влияют на тяжесть течения СДР.

Такие перинатальные факторы как хронические заболевания органов дыхания, сахарный диабет, инфекции мочеполовых путей, гипертония, угрожающие преждевременных роды, отслойка плаценты не влияют на тяжесть течения СДР. Также не было выявлено достоверных различий в частоте встречаемости задержки внутриутробного развития плода и распределению детей по полу.

Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Анализ перинатальных факторов риска у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28–32 недели

Перинатальные факторы риска	Основная группа	Группа сравнения	p	ОШ	ДИ
Перинатальные факторы риска со стороны матери					
хронические заболевания органов дыхания у матери, n	6 (4%)	0 (0)	>0,05	3,04	1,17–55,25
сахарный диабет, n	8 (5,4%)	0 (0)	>0,05	4,03	0,23–71,53
инфекция мочеполовых путей, n	73 (49%)	13 (39,4%)	>0,05	1,48	0,69–3,19
гипертония, n	23 (15,4%)	3 (9,1%)	>0,05	1,8	0,51–6,48
ХФПН, n	60 (40,3%)	6 (18,2%)	<0,05	3,03	1,81–7,79
преэклампсия, n	39 (26,2%)	1 (3%)	0,0038	10,99	1,45–83,27
угрожающие преждевременные роды, n	77 (51,7%)	16 (48%)	>0,05	1,15	0,54–2,51
отслойка плаценты, n	9 (6%)	0 (0)	>0,05	4,53	0,26–79,85
Перинатальные факторы риска со стороны ребенка					
мужской пол, n	85 (57,1%)	18 (54,6%)	>0,05	1,1	0,52–2,36
масса тела при рождении, г, Me (P 25 – P75)	1350 (1280–1388)	1640 (1497–1736)	<0,001		
полная антенатальная профилактика СДР, n	70 (45%)	24 (72,7%)	<0,05	3,48	1,41–8,59
ЗВУР, n	30 (20,1%)	4 (12,1%)	>0,05		
врожденная пневмония, n	80 (53,7%)	1 (3%)	<0,0001	37,1	4,94–278,77
ОАПГЗ, n	63 (42,3%)	5 (15,2%)	0,0001	10,26	2,36–44,66

Анализ молекулярно-генетических факторов риска показал, что изучаемые полиморфные варианты генов, кодирующие синтез сурфактантного протеина В и матричной металлопротеиназы 9 не влияют на тяжесть течения СДР у недоношенных новорожденных в сроке гестации 28 – 32 недели, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение частот полиморфных вариантов генов, кодирующих синтез сурфактантного протеина В и матричной металлопротеиназы 9 у недоношенных новорожденных основной группы и группы сравнения

Генотип	Основная группа, n	Группа сравнения, n	p	ОШ (95% ДИ)
1580 C/T (rs1130866) SFTPB				
T/T	38 (25,5%)	7 (21,2%)	0,61	1,00
C/T	78 (52,4%)	16 (48,5%)		0,90 (0,34–2,37)
C/C	33 (22,1%)	10 (30,3%)		0,61 (0,21–1,78)

Продолжение таблицы 2

Генотип	Основная группа, n	Группа сравнения, n	p	ОШ (95% ДИ)
18 A/C (rs2077079) SFTPB				
A/A	50 (34%)	16 (48,5%)	0,14	1,00
C/A	72 (49%)	10 (30,3%)		2,30 (0,97–5,49)
C/C	25 (17%)	7 (21,2%)		1,14 (0,42–3,14)
510/510 (insertion/deletion) SFTPB				
510/510	130 (87,8%)	26 (78,9%)	0,17	1,9 (0,74–5,13)
510/del-del/del	10 (6,7%)	5 (15,2%)	0,15	0,4 (0,12–1,28)
510/ins	8 (5,4%)	2 (6,1%)	1,0	0,88 (0,18–4,37)
2660 A/G (rs17576) MMP9				
A/A	65 (45,5%)	15 (45,5%)	0,64	1,00
A/G	57 (39,9%)	15 (45,5%)		0,88 (0,39–1,95)
G/G	21 (14,7%)	3 (9,1%)		1,62 (0,43–6,13)
1562 C/T (rs3918242) MMP9				
C/C	84 (71,8%)	23 (79,3%)	0,45	0,66 (0,25–1,78)
C/T	28 (23,9%)	6 (20,7%)	0,81	1,2 (0,45–3,28)
T/T	5 (4,3%)	0	0,58	2,9 (0,15–53,9)

Выводы:

1. Выявлена выраженная тенденция к росту регистрации СДР и других респираторных состояний в Республике Беларусь за период 2010 – 2020 гг. среди новорожденных детей ($R^2=0,8331$), в том числе у недоношенных ($R^2=0,7325$).

2. На тяжесть течения СДР у недоношенных новорожденных со сроком гестации 28 – 32 недели влияют такие перинатальные факторы риска как: хроническая фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, отсутствие антенатальной профилактики СДР, очень низкая масса тела при рождении, наличие врожденной пневмонии, открытый артериальный проток гемодинамически значимый у ребенка.

3. Изученные полиморфные варианты генов, кодирующие синтез сурфактантного протеина В и матричной металлопротеиназы 9 не влияют на тяжесть течения СДР у недоношенных новорожденных в сроке гестации 28 – 32 недели.

Литература

1. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учебное пособие: в 2 томах / Н.П. Шабалов – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – Т. 1. – 4-е изд., испр. и доп. – 608 с.
2. Сорокина, С.Э. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: возможности и перспективы пренатальной и интранатальной профилактики в Республике Беларусь / С.Э. Сорокина // Росс. Вестн. перинат. и педиатр. – 2003. – т.48. – №3. – С.17–18.
3. Хамидулина, Л.И. Генетические маркеры предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных / Л.И. Хамидулина [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т.4, №5. – С. 26–30
4. Hallman M. Genetic risk factors associated with respiratory distress syndrome [Электронный ресурс] / М. Hallman – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4030116/> – Дата доступа: 09.09.2021.
5. Овсянников Д.Ю. Врожденный дефицит белков сурфактанта [Электронный ресурс] / Д.Ю. Овсянников, М.А. Беляшова, А.А. Крушельцкий – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennyu-defitsit-belkov-surfaktanta> – Дата доступа: 09.09.2021.

INFLUENCE OF PERINATAL AND MOLECULAR-GENETIC RISK FACTORS ON THE COURSE OF RESPIRATORY DISORDERS IN PREMATURE NEWBORNS

A.Sukharava^{1,2}, O.Malysheva³

¹ *Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,*

² *Clinical Maternity Hospital Of Minsk Region,*

³ *Institute of Genetics and Cytology of National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus*

A pronounced tendency to an increase in the registration of the respiratory distress syndrome (RDS) and other respiratory conditions in the Republic of Belarus for the period 2010–2020 was revealed. among newborns ($R^2 = 0.8331$), including premature babies ($R^2 = 0.7325$). It has been established that the course of RDS in newborns with a gestational age of 28–32 weeks is influenced by: chronic placental insufficiency, preeclampsia, the absence of antenatal prevention of respiratory distress syndrome, very low birth weight, the presence of congenital pneumonia, an open arterial duct that is hemodynamically significant in the child. Polymorphic variants of genes encoding the synthesis of surfactant and matrix metalloproteinase 9 do not affect the course of RDS in n children with gestational age 28–32 weeks.

Keywords: syndrome of respiratory disorders, gene, perinatal risk factors.

Поступила 15.10.2021

УДК 617.735-007.281-053.2-089-085.849.19 (043.5)

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ЛАЗЕРНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ У ДЕТЕЙ

Сущенко Г. А.

*Учреждение здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница»,
Минская область, Минский район, агрогородок Лесной, д. 40*

Ключевые слова: отслойка сетчатки у детей, пороговая лазерная коагуляция субпороговая инфракрасная лазеркоагуляция.

Резюме. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения десткой отслойки сетчатки порогой и субпороговой инфракрасной лазерной коагуляцией. Приведены результаты лечения двух групп детей: 76 детей пролечены с применением порогового воздействия лазера, 57 детей – субпороговой коагуляцией. Пороговая лазерная коагуляция эффективна как самостоятельный метод при лечении отслойки сетчатки у детей до 10,0% площади поражения сетчатки; субпороговая коагуляция эффективна при высоте остаточной субретинальной жидкости до 300 мкм и отсутствии пролиферативной витреоретинопатии С степени.

Введение. Отслойка сетчатки (ОС) является сложной в лечении патологией и может приводить к необратимой слепоте [1]. Поэтому актуальны все возможности предотвращения ее возникновения, диагностики и превентивного лечения предотслоечных изменений, раннего лечения малоинвазивными и неинвазивными

методами начальных стадий развившейся отслойки. Лазерное лечение предтотсоечных патологических изменений и отслойки сетчатки на ранних стадиях является наиболее щадящим методом и позволяет сохранить высокие зрительные функции у ребенка [2]. Одновременно с ранним самостоятельным использованием, применение лазерного воздействия для комбинированной терапии в послеоперационный период позволяет решить проблемы неполного прилегания ретины, рецидивов ОС, избежать повторных инвазивных операций. Для усовершенствования лазерных методов лечения были определены следующие направления:

- использование субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции (СПИЛК) в послеоперационном периоде;
- профилактика развития ОС и лечение патологических изменений у детей подросткового возраста.

Цель работы – провести анализ следующих методов лазерного лечения и профилактики развития отслойки сетчатки у детей: порогового лазерного хирургического лечения, как самостоятельного метода и субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Лазерное лечение, как самостоятельный способ контроля заболевания в виде ограничительной лазерной коагуляции, было проведено 76 детям с диагностированной локальной ОС по протяженности не превышающей одного сегмента; 76 глаз (Подгруппа I-A² группы I). Лазерные коагуляты наносились в три – пять рядов в зависимости от распространенности и высоты отслойки. Параметры лазерного воздействия подбирались до получения коагулята II степени (II степень по классификации F. L'Esperance), промежуток составлял 0,5 – 0,75 диаметра коагулята. Период наблюдения составил 62 (58–64) месяца. Самостоятельное ЛЛ контролировало заболевание у 64 (70,33%) пациентов. Средний возраст детей составил 13 (12–15) лет, период от первых симптомов до выявления отслойки – 15 дней (12–24), от верификации диагноза до хирургического лечения – 2 (3–5) дня. В комбинации с экстрасклеральной хирургией (ЭСХ) лазерное лечение было выполнено в 112 случаях (подгруппа IV²). Успешным считали отсутствие прогрессирования ОС в течение 2-х и более лет.

Проведен анализ результатов лечения методом СПИЛК 57 пациентов детского возраста. Дети были разделены на 2 подгруппы: основную IV²a, n=28 и сравнения IV²b, n=29. Средний возраст пациентов составил 14 (13–15) лет (U=372,5 p=0,598), длительность наблюдения – 24–36 месяца. До начала применения СПИЛК НКОЗ в подгруппе IV²a равнялась 0,1 (0,1–0,2) в подгруппе IV²b – 0,1 (0,1–0,3), итоговая I-V²a – 0,4(0,2–0,6) и I-V²b – 0,3(0,2–0,4). У всех пациентов по данным ультразвукового сканирования определялся остаточный уровень субретиальной жидкости. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) высота отслойки нейроэпителия сетчатки (НЭС) в макулярной области доходила до 300 мкм.

Использовали лазер с длиной волны 810 нм в субпороговом режиме микрофотокоагуляции высокой плотности с конфлюэнтным нанесением лазерных аппликаций в области параfovea и в шахматном порядке в области аркад. Параметры подбирались индивидуально с учетом толщины нейроэпителия сетчатки по данным ОКТ.

Пациентам обеих подгрупп (основной и сравнения) проводили пенализацию здорового глаза, фотостимуляцию по утвержденной методике (амблиотренер «Аист») оперированного глаза ежедневно курсом до 10 процедур.

Пациентам основной подгруппы дополнительно проводили субпороговую микроимпульсную лазеркоагуляцию в заднем полюсе.

Статистическая обработка проводилась на основе сформированной электронной базы данных, полученных в результате исследования, с использованием анализа в системе STATISTICA версия 10,0 (StatSoft).

Результаты и их обсуждение. Анализ клинической эффективности в сравнении с комбинированным лечением (лазерное лечение сетчатки + экстрасклеральная хирургия) приведен в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая эффективность лазерного хирургического лечения, самостоятельного и комбинированного с экстрасклеральной хирургией

Показатель	Подгруппа		Статистическая значимость различий
	IA ² , n=76	IB ² , n=112	
Успех, глаз, абс (%)	59 (77,6)	100 (89,3)	$\chi^2=18,2 p < 0,001$
Неудовлетворительный результат, глаз, абс (%)	17 (22,4)	12 (10,7)	$\chi^2=18,2 p < 0,001$
Рецидив глаз, абс (%)	15 (19,7)	8 (7,1)	$\chi^2=16,6 p < 0,001$
НКОЗ* до лечения Ме (25%–75%)	0,7 (0,2–0,9)	0,04 (0,02–0,2)	U=1514,0 $p < 0,001$
НКОЗ после лечения Ме (25%–75%)	0,8 (0,2–0,9)	0,2 (0,05–0,4)	U=1958,0 $p < 0,001$
Дней до операции. Ме (25%–75%)	15 (12–24)	28 (14–45)	U=2354,0 $p < 0,001$
Срок наблюдения, мес Ме (25%–75%)	62 (58–64)	60 (58–65)	U=4013,0 $p=0,0508$

*НКОЗ – наилучшая корригированная острота зрения.

Как следует из данных таблицы 1, рецидив при первичном лазерном лечении (ЛЛ) был зафиксирован в 19,7% (15 глаз) относительно 7,1% (8 глаз) при комбинированном лечении ($\chi^2=16,6 p < 0,001$). Этим детям ЛЛ было дополнено экстрасклеральной хирургией (ЭСХ), что позволило контролировать заболевание, рецидивов после дополнительного лечения не было. При долгосрочном наблюдении анатомический успех операции лазерной коагуляции более стабилен при использовании в комбинации с экстрасклеральной хирургией на 11,7% выше в сравнении с самостоятельным ЛЛ ($\chi^2=18,2 p < 0,001$).

Исходя из вышеизложенного, самостоятельная лазерная коагуляция эффективна при локальных ОС в пределах одного сегмента. Положительные результаты хирургического самостоятельного лазерного лечения были достигнуты в 80,3% случаев, при прогрессировании патологического процесса и рецидиве ОС в 15 случаях (19,7%) ЛЛ отсрочило инвазивную операцию на менее социально-значимый период (каникулы). Высокая эффективность метода обусловлена быстрой постановкой диагноза и коротким периодом до хирургического лечения, а также небольшим объемом вмешательства.

Наилучшая корригированная острота зрения (НКОЗ) после ЛЛ, как самостоятельного метода, относительно комбинированного ЛЛ в абсолютных значениях была выше – 0,8 (0,2–0,9) против 0,2 (0,05–0,4) (U=1958,0, $p < 0,001$). Однако при комбинированном ЛЛ было отмечено лучшее статистически значимое восстановление НКОЗ после проведенного лечения (U=4699,0, $p < 0,001$).

Эффективность лазерного воздействия методом СПИЛК оценивалась по следующим параметрам:

– изменение структуры и толщины эллипсоидного слоя нейроэпителия сетчатки (по данным оптической когерентной томографии (ОКТ));

– функциональной активности сенсорной части зрительного анализатора (по динамике остроты зрения, поля зрения в основной подгруппе и подгруппе сравнения);

– степени абсорбции субретинальной жидкости (ОКТ, динамике показателей ультразвукового сканирования).

– скорости кровотока в центральных сосудах глаза.

На фоне проведенных лечебных мероприятий клиническое улучшение выявлено у пациентов обеих подгрупп.

Восстановление остроты зрения в основной подгруппе происходило быстрее и в большем количестве глаз относительно подгруппы сравнения $U_{7\text{день}}=358,0$ и $U_{30\text{день}}=316,0$ $p < 0,005$.

Расширение границ поля зрения через 7 и 30 дней по показателям среднего суммарного значения в градусах ($^{\circ}$) по всем меридианам у детей после хирургического лечения отслойки при наличии остаточной субретинальной жидкости в макулярной зоне по данным кинетической периметрии в результате лечения методом субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции сетчатки отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Значения показателей поля зрения до и после лечения, ($^{\circ}$), Me (25%–75%)

Анализируемый показатель	Клиническая подгруппа		Статистическая значимость различий
	IB ^{2a} , n=28	IB ^{2б} , n=29	
До начала лечения	34,8(33,6–35,8)	35,7(34,2–36,8)	$U=385,0$ $p=0,743$
Через 7 дней	47,3(43,4–48,4)	39,3(35,7–41,9)	$U_{7\text{день}}=161,0$ $p < 0,001$
Через 30 дней	61,8(59,0–64,0)	60,9(37,8–65,4)	$U_{30\text{день}}=324,0$ $p=0,193$

Таким образом, как видно из приведенных данных в таблице 2, при применении субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции показатели поля зрения в основной подгруппе восстанавливались быстрее и расширение поля зрения было более выражено, $U_{7\text{день}}=161,0$, $p < 0,001$.

В таблице 3 представлены показатели восстановления светочувствительности (dB) сетчатки в обеих подгруппах за период от начала лечения до контроля через 7 и 30 дней.

Таблица 3 – Анализ светочувствительности сетчатки, dB, Me (25%–75%)

Анализируемый показатель	Клиническая подгруппа		Статистическая значимость различий
	IB ^{2a} , n=28	IB ^{2б} , n=28	
dMD 7 дней	0,94(0,91–0,95)	0,89(0,87–0,92)	$U=162,5$ $p < 0,001$
dMD 30 дней	1,00(0,97–1,00)	0,97(0,95–0,98)	$U=186,0$ $p < 0,001$
dPSD 7 дней	0,92(0,91–0,93)	0,91(0,91–0,93)	$U=321,0$ $p=0,177$
dPSD 30 дней	0,99(0,98–0,99)	0,93(0,92–0,94)	–

Согласно результатам, приведенным в таблице 3, светочувствительность в основной подгруппе восстанавливалась достоверно лучше через 7 и через 30 дней относительно контрольной подгруппы. Восстановление светочувствительности сетчатки по параметру MD: выявлено его изменение на 0,94 (0,91–0,95) dB в основной

группе и на 0,89 (0,87–0,92) dB – в подгруппе сравнения ($U=162,5$ $p < 0,001$) через 7 дней, 1,00(0,97–1,00) и 0,97(0,95–0,98) через 30 дней ($U=186,0$ $p < 0,001$).

При анализе данных ОКТ в динамике наиболее статистически значимые изменения зарегистрированы в показателях восстановления структуры эллипсоидного слоя нейрорепителля, которые коррелировали с показателями повышения остроты зрения.

Динамика изменения толщины и структуры эллипсоидной зоны фовеолярной области и толщины слоя внутренних и наружных сегментов фоторецепторов у детей после хирургического лечения отслойки при наличии остаточной субретинальной жидкости в макулярной зоне по данным ОКТ в результате лечения методом субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции сетчатки представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Параметры восстановления эллипсоидной зоны (ЭЗ), мкм, Ме (25%–75%)

Анализируемый показатель		Клиническая подгруппа		Статистическая значимость различий
		IV ^{2a} , n=28	IV ^{2б} , n=28	
Толщина ЭЗ	до лечения	0,47 (0,46–0,48)	0,50 (0,49–0,52)	$U=57,5$ $p < 0,001$
	через 7 дней	0,53 (0,53–0,54)	0,52 (0,49–0,53)	$U=119,0$ $p < 0,001$
	через 30 дней	0,75 (0,75–0,79)	0,69 (0,69–0,72)	$U=0,0$ $p < 0,001$
Толщина слоя наружных сегментов фоторецепторов	до лечения	19,40 (18,35–21,09)	18,83 (16,94–20,78)	$U=376,0$ $p=0,637$
	через 7 дней	21,57 (19,57–27,96)	21,75 (19,86–24,96)	$U=365,0$ $p=0,517$
	через 30 дней	34,24 (25,33–36,52)	29,12 (26,76–33,94)	$U=314,0$ $p=0,146$
Толщина слоя внутренних сегментов фоторецепторов	до лечения	15,78 (14,17–17,00)	14,56 (13,67–17,47)	$U=355,0$ $p=0,420$
	через 7 дней	17,57 (14,99–20,08)	15,23 (13,94–19,97)	$U=319,0$ $p=0,169$
	через 30 дней	19,73 (18,19–25,73)	19,34 (17,93–21,72)	$U=315,0$ $p=0,148$

Из приведенных в таблице 4 данных следует, что после применения субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции показатели эллипсоидной зоны фовеолярной области и толщины слоя внутренних и наружных сегментов фоторецепторов у детей в отсроченный период в основной подгруппе увеличивались больше на 7,2% через 7 дней $U=57,5$ $p < 0,001$ и на 10,7% через 30 дней $U=119,0$ $p < 0,001$, чем в подгруппе сравнения.

Изменение остаточной субретинальной жидкости (СРМ) (мкм) в заднем полюсе в подгруппах после проведенного лечения СПИЛК отражено в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели резорбции субретинальной жидкости в заднем полюсе глаз детей подгрупп IB²a и IB²b

Анализируемый показатель		Клиническая подгруппа		Статистическая значимость различий
		IB ² a, n=28	IB ² b, n=28	
Высота СРЖ, мкм, Ме (25%–75%)	до лечения	200,0 (125,0–180,0)	150,0 (100,0–200,0)	U=263 p=0,022
	через 7 дней	125,0 (85,0–200,0)	150,0 (100,0–200,0)	U=400,5 p=0,936
	через 30 дней	70,0 (0,0–150,0)	120,0 (100,0–200,0)	U=255,5 p=0,017
Успех, глаз, абс. (%)	улучшение	26(92,9)	8(27,6)	$\chi^2=25,2$ p <0,001
	резорбция	8(28,6)	2(6,9)	$\chi^2=4,6$ p=0,031

В результате проведенного лечения через 30 дней у 92,9% (26 глаз) пациентов подгруппы IB²a высота СРЖ, по данным ОКТ и В-сканирования, достоверно снизилась относительно 27,6% (8 глаз) в подгруппе IB²b ($\chi^2=25,2$ p <0,001), в том числе в 28,6% (8 глаз) относительно 6,9% (2 глаза) полностью резорбировалась ($\chi^2=4,6$ p=0,031).

При этом в основной подгруппе после применения СПИЛК детьми не предъявлялись жалобы на метаморфозии, при двухгодичном наблюдении не было зарегистрировано развитие амблиопии и вторичного косоглазия. Было отмечено восстановление структуры эллипсоидной зоны, расширение суммарных границ поля зрения по всем меридианам.

Эффект от лечебных процедур может носить отсроченный характер с одной стороны, а с другой – положительная клиническая динамика часто продолжается после окончания курса СПИЛК, поэтому повторные сеансы могут быть проведены через 1 месяц.

Таким образом, внедрение новой модальности послеоперационного хирургического лечения, а именно метода субпороговой инфракрасной лазерной коагуляции остаточной СРЖ в макулярной области сетчатки в послеоперационном периоде сопровождалось повышением эффективности лечения отслойки сетчатки у детей.

Предлагаемый метод предоставляет возможность улучшить функциональные исходы лечения ОСД: остроту зрения и светочувствительность сетчатки, что имеет медицинское и социально-экономическое значение.

Методика субпороговой инфракрасной лазеркоагуляции в лечении остаточной СРЖ эффективна при высоте уровня жидкости до 300 мкм и отсутствии пролиферативной витреоретинопатии (ПВРП) С степени. Она направлена на предотвращение развития макулопатии, послеоперационной амблиопии, ускорение процесса реабилитации и социализации ребенка.

Учитывая клиническую эффективность, неинвазивность, безопасность и доступность предлагаемого метода лечения, рационально внедрение практического использования предлагаемого метода в медицинской практике.

Выводы. Лазерная коагуляция, как самостоятельное хирургическое лечение, эффективна при локальных отслойках сетчатки в пределах 10% площади сетчатки. Положительные результаты хирургического самостоятельного лазерного лечения были достигнуты в 80,3% случаев. Рецидив при первичном ЛХЛ был зафиксирован в 19,7% (15 глаз) относительно 7,1% (8 глаз) при комбинированном лечении ($\chi^2=16,6$ p <0,001). При прогрессировании патологического процесса и рецидиве ОС ЛХЛ отсрочило инвазивную операцию на менее социально-значимый период. Дополнение ЛХЛ ЭСХ позволило контролировать заболевание. При долгосрочном наблюдении анатомический

успех комбинированного ЛХЛ более стабилен – на 11,7% выше в сравнении с самостоятельным ($\chi^2=18,2$ $p < 0,001$). Также было отмечено лучшее статистически значимое восстановление НКОЗ после проведенного комбинированного лечения ($U=4699,0$, $p < 0,001$).

Предложенный метод субпороговой инфракрасной лазеркоагуляции (810 нм) в лечении остаточной СРЖ в области заднего полюса сетчатки эффективен при высоте уровня жидкости до 300 мкм и отсутствии ПВРП С степени. Метод способствует анатомическому восстановлению сетчатки пациентов. После окончания курса лечения в 92,9% глаз основной подгруппы IV^{2a} высота СРЖ, по данным ОКТ и В-сканирования, достоверно снизилась относительно 27,6% подгруппы сравнения IV^{2б} ($\chi^2=25,2$ $p < 0,001$), в 28,6% относительно 6,9% подгруппы сравнения, жидкость полностью резорбировалась ($\chi^2=4,6$ $p < 0,001$). В подгруппе IV^{2a} (СПИЛК) в сопоставлении с подгруппой сравнения острота зрения через 30 дней была выше в среднем на 0,1, восстановление остроты зрения в основной подгруппе происходило быстрее и в большем количестве глаз, $U_{(7\text{день})} = 358,0$ и $U_{(30\text{день})} = 316,0$ $p < 0,005$. Показатели поля зрения в основной группе восстанавливались быстрее и расширение поля зрения было более выражено, $U_{7\text{день}} = 161,0$, $p < 0,001$. Восстановление светочувствительности сетчатки по параметру MD: в основной группе на 0,94 (0,91–0,95) dB и на 0,89 (0,87–0,92) dB – в подгруппе сравнения ($U=162,5$ $p < 0,001$) через 7 дней, 1,00 (0,97–1,00) dB и 0,97 (0,95–0,98) dB через 30 дней ($U=186,0$ $p < 0,001$). Показатели эллипсоидной зоны фовеолярной области и толщины слоя внутренних и наружных сегментов фоторецепторов у детей в отсроченный период в основной группе увеличивались больше относительно подгруппы сравнения на 7,2% через 7 дней $U=57,5$ $p < 0,001$ и на 10,7% через 30 дней $U=119,0$ $p < 0,001$.

Таким образом, применение СПИЛК позволяет в 92,9% избежать развития макулопатии, послеоперационной амблиопии, ускорить процесс реабилитации и социализации ребенка в послеоперационный период.

Литература

1. Wenick, A. S., Barañano, D. E. Evaluation and management of pediatric rhegmatogenous retinal detachment. / A. S. Wenick, D. E. Barañano // Saudi J Ophthalmol. – 2012. – Vol.26, №3. – P. 255–263.

RESULTS OF APPLICATION OF MODIFIED METHODS OF LASER SURGICAL TREATMENT OF RETINAL DETACHMENT IN CHILDREN

Sushchenia H. A.

*Minsk regional Children's Clinical Hospital,
Minsk region, Belarus*

A comparative analysis of the effectiveness of the treatment of children's retinal detachment by diode laser photocoagulation and subthreshold diode laser photocoagulation was carried out. The results of treatment of two groups of children are presented: 76 children were treated with the use of threshold laser exposure, 57 children with sub-threshold coagulation. Diode laser photocoagulation is effective as an independent method in the treatment of retinal detachment in children up to 10.0% of the retinal lesion area; subthreshold coagulation is effective at a height of residual subretinal fluid up to 300 microns and the absence of proliferative vitreoretinopathy of C degree.

Keywords: retinal detachment in children, diode laser photocoagulation, subthreshold diode laser photocoagulation.

Поступила 14.10.2021

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА И ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Улезко Е.А., Девялтовская М.Г., Левандовский Е.В.

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

Резюме. Респираторный дистресс-синдром и пневмонии занимают лидирующее место в структуре причин перинатальной смертности. Совершенствование медицинских технологий, глубокие познания в патофизиологии респираторного дистресс-синдрома и пневмонии у недоношенных новорожденных детей, концепция социально ориентированной модернизации здравоохранения Республики Беларусь, концепция отдаленных последствий на организм недоношенных новорожденных детей ионизирующего излучения – все это предрасполагает для формирования новых подходов к диагностике патологических состояний со стороны дыхательной системы.

Ключевые слова: ультразвук, легкие, респираторный дистресс-синдром, пневмонии, недоношенные новорожденные дети.

Введение. Респираторный дистресс-синдром (РДС), также известный как болезнь гиалиновых мембран, – это состояние нарастающей дыхательной недостаточности, дебютирующее при рождении или вскоре после него и ухудшающееся со временем по степени тяжести до постепенного разрешения у выживших, обычно между 2-м и 4-м днем [1]. Оно обусловлено, по крайней мере частично, недостаточностью сурфактанта и характерно в основном для недоношенных детей. У пациентов с РДС наблюдается синдром дыхательных нарушений (тахипноэ, стридор, участие вспомогательной мускулатуры, цианоз) и дыхательная недостаточность. Отек легких часто наблюдается на 2-й день жизни. Диагноз может быть подтвержден рентгенологическими методами, выявляющими зоны по типу «матового стекла», и симптомом «воздушной бронхограммы», хотя эти рентгенологические признаки не являются патогномичными для РДС [2]. Были приложены огромные усилия для понимания патофизиологии РДС и оптимизации ухода за недоношенными новорожденными, что привело к улучшению показателей диагностики и снижению смертности недоношенных новорожденных детей. Диагноз РДС обычно основывается на клинической картине и данных рентгенологических методов, при которых новорожденный ребенок подвергается воздействию ионизирующего излучения.

Пневмония является наиболее распространенным инфекционным заболеванием у новорожденных детей и является одной из основных причин перинатальной смертности. Пневмония в неонатальном периоде так же является причиной острой дыхательной недостаточности. Своевременная и точная диагностика пневмонии крайне необходима для обеспечения эффективности лечения и улучшения прогноза пациентов. Как и в случае с РДС, диагностика пневмонии зависит от результатов рентгенологических исследований органов грудной полости и результатов клинических и лабораторных методов исследования.

В настоящее время ультразвуковое исследование легких не включено ни в один протокол диагностики заболеваний дыхательной системы у новорожденных детей.

Цель: на основании исследования клиничко-лабораторного и соматического статуса осуществить отбор недоношенных новорожденных детей с диагнозом «РДС», «пневмония»; определить ультразвуковые характеристики РДС и пневмонии; оценить

точность результатов ультразвукового исследования легких для диагностики РДС и пневмонии.

Материал и методы. Исследование выполнялось в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» г. Минска на базе отделения анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей).

Обследованы 120 недоношенных новорожденных детей, которым в первые 7 дней жизни ежедневно проведено ультразвуковое исследование легких. Критериями отбора служили: 1) срок гестации менее 37 недель; 2) клинический диагноз «респираторный дистресс-синдром», «пневмония»; 3) признаки респираторного дистресс-синдрома, пневмонии на рентгенограмме. Контрольную группу составила 195 доношенных новорожденных детей. Критериями отбора служили: 1) срок гестации не менее 37 недель; 2) отсутствие осложнений в родах, которые могли привести к развитию респираторного дистресс-синдрома, синдрому аспирации мекония, асфиксии; 3) показатель нейтрофильного индекса не менее 0.2; 4) показатель тромбоцитов не более 380×10^9 [3].

Использованы следующие методы исследования:

- анамнестический метод;
- клинический (осмотр, оценка физического развития);
- лабораторный метод (общий анализ крови, лейкоцитарная формула);
- инструментальные методы (ультразвуковое исследование органов грудной полости, в частности – легких, рентгенологическое исследование органов грудной полости).

Ультразвуковое исследование выполнялось с использованием ультразвукового сканера, имеющего линейный датчик: «Philips HDI-4000» США; «Voluson-730 Expert», «Medison-8800». статистический метод.

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Для проверки распределения количественных признаков на нормальность рассчитывали критерии Колмогорова-Смирнова. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25-Q75). Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD), максимальные и минимальные значения признака. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Описание распределений качественных признаков представлено в виде процентов и абсолютных частот (абс.%).

Результаты и обсуждение. Проведен анализ состояния здоровья 120 недоношенных новорожденных детей, а также данные материнского анамнеза: особенности течения беременности и родов, особенности родоразрешения (родоразрешение через естественные родовые пути, кесарево сечение). Проанализированы медицинские карты 120 недоношенных новорожденных детей, из которых 56 девочек, 64 мальчика. Через естественные родовые пути не было рождено ни одного ребенка, все 120 (100%) новорожденных – путем операции экстренного кесарева сечения, что составляет. У 40 женщин беременность была первой, у 34 женщин – второй, у 46 – третьей и больше. 2 женщины родили двойню. У женщин наблюдались следующие осложнения беременности: в 118 случаях – угроза прерывания (100% рожениц), в 25 случаях – фетоплацентарная недостаточность (21% рожениц), в 16 случаях – гестационный пиелонефрит (13% рожениц), в 12 случаях – гестационный диабет (10% рожениц), в 10 случаях – анемия (8% рожениц). Острую респираторную инфекцию во время беременности перенесли 60 женщин (50%), сердечно-сосудистые заболевания – 45 женщин (38%), болезни мочевыделительной системы – 32 (27%), эрозию шейки матки – 32 (27%), гипотиреоз – 25 (21%), болезни

печени – 17 женщин (15%), кольпит – 16 женщин (14%), сахарный диабет 1 или 2 типа – 5 женщин (4%), онкологические заболевания – 2 женщины (2%), что отображено в таблице 1.

Таблица 1 – Анамнестические данные матерей исследуемых детей

Заболевания у матери	Количество, абс. (%)
Сахарный диабет 1 или 2 типа	5 (1,1%)
Гипотиреоз	28 (16%)
Эрозия шейки матки	37 (20%)
Сердечно-сосудистые заболевания	55 (31,4%)
Болезни мочевыделительной системы	42 (21%)
Болезни печени	17 (15%)
Кольпит	16 (9,5%)
ОРИ	96 (55%)
Онкологические заболевания	2 (1,1%)
Осложнения беременности:	Количество, абс. (%)
Фетоплацентарная недостаточность	29 (16,5%)
Угроза прерывания	128 (73%)
Анемия	16 (9%)
Гестационный диабет	18 (10,3%)
Гестационный пиелонефрит	29 (16,5%)
Способ родоразрешения	
Естественные родовые пути	0
Операция кесарева сечения	175 (100%)

Средний срок гестации исследуемых недоношенных детей составил $28,02 \pm 1,8$ недель. Детей с крайне низкой массой тела при рождении (P07.0 по МКБ-10) обследовано 58. Детей с очень низкой массой тела при рождении (P07.1 по МКБ-10) обследовано 58. Детей с низкой массой тела при рождении обследовано 3. 1 ребенок имел массу более 2500 грамм. Средняя масса при рождении составила $1082,57 \pm 306,33$ грамм, минимальная – 600 грамм. По гестационному возрасту было выделено 2 группы: детей с крайней степенью незрелости (P.07.2 по МКБ-10) обследовано 47, другие случаи недоношенности (P.07.3 по МКБ-10) – 73. (НИ) – определяется как отношение молодых форм нейтрофилов (сумма миелоцитов, юных, палочкоядерных) к их общему количеству и в норме не превышает 0,2. Среднее значение нейтрофильного индекса исследуемых детей составило $0,12 \pm 0,03$. Среднее значение показателя тромбоцитов у исследуемых детей равнялось $272,57 \pm 52,56 \times 10^9$. При физикальном осмотре признаки СДР выявлены у всех 120 недоношенных новорожденных детей.

С учетом анатомо-физиологических особенностей новорожденных детей определена оптимальная методика исследования легких с применением ультразвука: датчик устанавливается строго перпендикулярно к исследуемой поверхности и строго перпендикулярно относительно межреберных промежутков – т.н. «поперечное положение датчика». При нарушении техники исследования реальная картина состояния легких искажается.

Преимуществом методики является оптимизация соотношения информативности к затраченному времени. При исследовании использован принцип зональности, позволяющий охватить все сегменты легких. Каждый гемиторакс был условно поделен на области исследования: передняя (от грудины до передней подмышечной линии), латеральная (от передней до задней подмышечной линии), задняя (от задней подмышечной до паравертебральной области) область. Исследование проводится в В-режиме в каждой области последовательно.

Определены основные закономерности визуализации респираторного дистресс-синдрома: визуализация Б-линий (линейный гиперэхогенный артефакт, образующийся при прохождении ультразвуковой волны через поверхность раздела сред газа и жидкости; Б-линии начинаются от плевры и имеют перпендикулярную к ней направленность, параллельны между собой; по мере углубления в ткань не угасают и двигаются синхронно со скольжением плевры в одном межреберье) количеством более 3-х; отсутствие дифференцировки межреберных промежутков – признак, при котором количество Б-линий стремится к бесконечности; отсутствие А-линий (горизонтальные, ровные, гладкие, параллельные, гиперэхогенные артефакты реверберации, «отражение плевры», находящиеся друг под другом на одинаковом расстоянии и ограниченные одним межреберным промежутком; по мере углубления в ткань легкого, постепенно угасают). Степень тяжести интерстициального синдрома прямо пропорциональна количеству Б-линий в одном межреберье: 1 ст. – 3–5 Б-линий в одном межреберье; 2 ст. – более 5 Б-линий в одном межреберье, частично сливаются между собой; 3 ст. – Б-линии сливаются между собой, точное количество определить невозможно, определяется тень ребер; 4 ст. – тень ребер не определяются, что показано на рисунке 1.

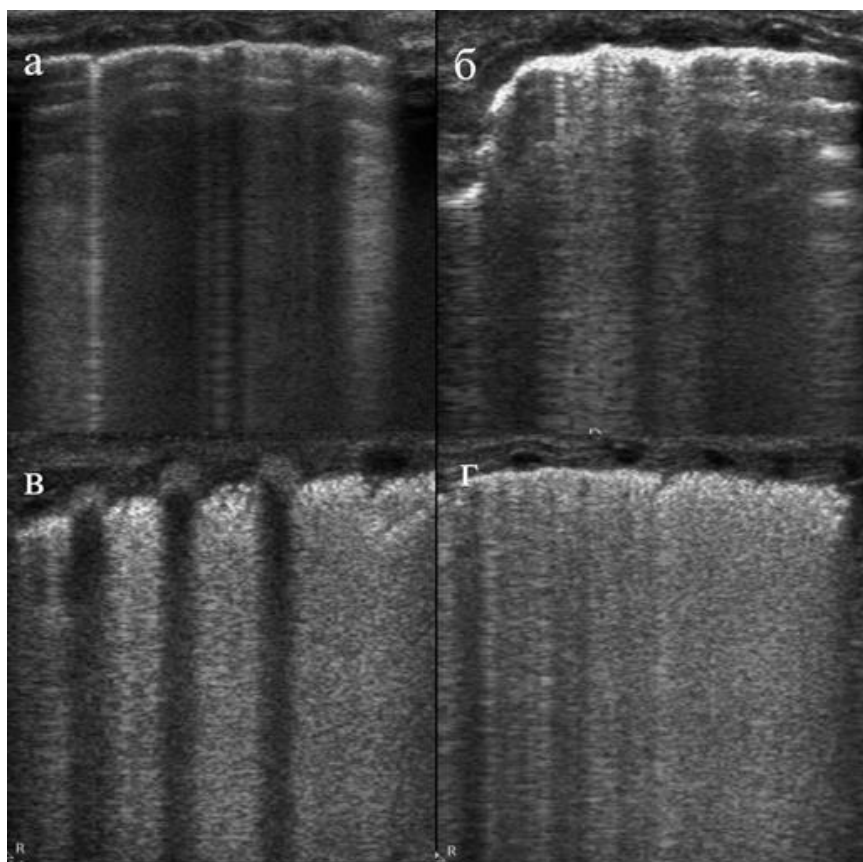


Рисунок 1 – Респираторный дистресс-синдром: а – 1 степень тяжести; б – 2 степень тяжести; в – 3 степень тяжести; г – 4 степень тяжести (отек легких)

Определены основные закономерности визуализации пневмонии: неоднородность и утолщение плевральной линии (плевральная линия – горизонтальная, гладкая,

однородная, постоянная, гиперэхогенная линия); отсутствие динамического признака скольжения плевры (признак скольжения плевры – скользящие движения плевры синхронно с дыхательными экскурсиями); определение субплеврального гиперэхогенного участка легочной ткани с неровным контуром без А и В-линий в структуре, в котором прослеживаются линейные гипер- и/или гипозэхогенные бронхи; при массивном объеме определяется признак пульсации участка консолидации синхронно с частотой сердечных сокращений, что отмечено на рисунке 2.

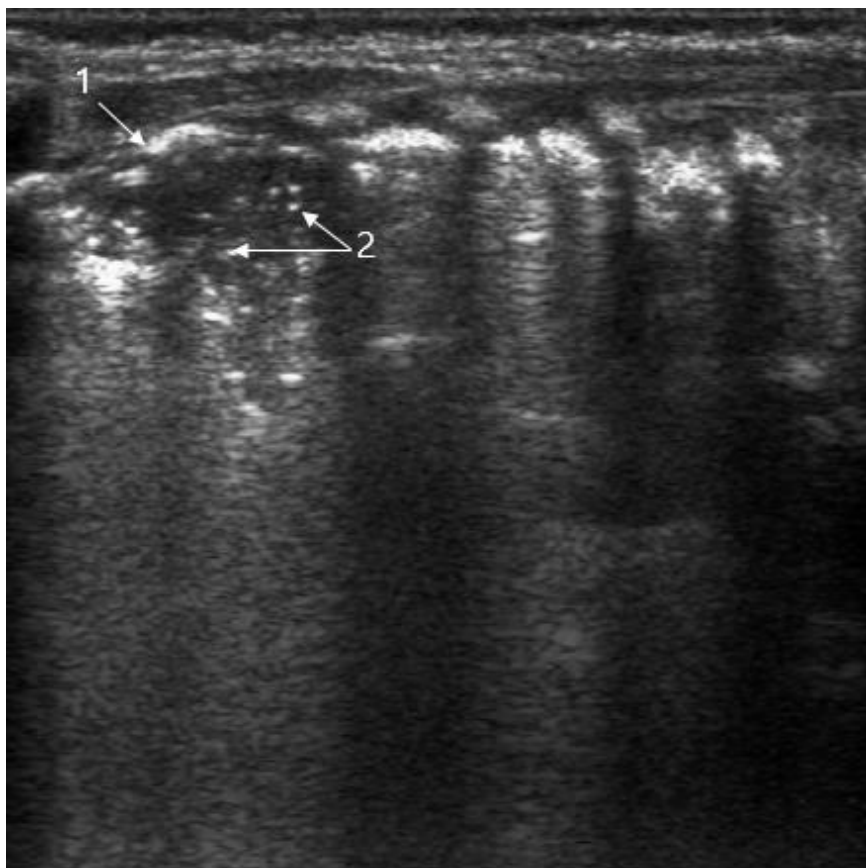


Рисунок 2 – Обширная зона субплевральной консолидации. Линия плевры не определяется (1). В структуре множество воздушных и жидкостных бронхограмм (2)

Всем 120 недоношенным новорожденным детям рентгенологическое исследование органов грудной полости было выполнено в первые 4 часа после рождения, дальнейшая кратность исследований определялась врачом-реаниматологом индивидуально при наличии показаний. Данные, полученные при рентгенографии органов грудной клетки, сопоставлены с данными, полученными при ультразвуковом исследовании легких.

Установлены истинно положительные результаты при диагностике РДС: степень выраженности РДС при ультразвуковом исследовании легких соответствует степени выраженности РДС при рентгенографии органов грудной полости (102 случая). Ложноположительные результаты: степень выраженности РДС при ультразвуковом исследовании легких имеет больший показатель, чем степень выраженности РДС при рентгенографии органов грудной полости (18 случаев). Истинно отрицательные результаты: отсутствие ультразвуковых признаков РДС, подтвержденное отсутствием интерстициальных изменений со стороны легких на рентгенограмме (274 случая). Ложноотрицательные результаты: степень выраженности РДС при ультразвуковом исследовании легких имеет меньший показатель, чем степень выраженности РДС при рентгенографии органов грудной полости (0 случаев). Чувствительность метода составила 100%, специфичность – 93,4%.

Истинно положительные результаты при диагностике пневмонии: наличие субплевральных участков консолидации легочной ткани при ультразвуковом исследовании легких соответствует наличию участков затенения легочной ткани при рентгенографии органов грудной полости (37 случаев). Ложноположительные результаты: наличие субплевральных участков консолидации легочной ткани при ультразвуковом исследовании легких не соответствует наличию участков затенения легочной ткани при рентгенографии органов грудной полости (12 случаев). Истинно отрицательные результаты: отсутствие субплевральных участков консолидации легочной ткани при ультразвуковом исследовании легких соответствует отсутствию участков затенения легочной ткани при рентгенографии органов грудной полости (274 случая). Ложноотрицательные результаты: отсутствие субплевральных участков консолидации легочной ткани при ультразвуковом исследовании легких не соответствует наличию участков затенения легочной ткани при рентгенографии органов грудной полости (2 случая). Чувствительность метода составила 94,9%, специфичность – 95,8%.

Заключение. Установлена корреляция между ультразвуковой и рентгенографической диагностикой РДС и пневмонии. Ультразвуковое исследование легких может заменить стандартную рентгенографию органов грудной клетки для диагностики РДС и пневмонии, но имеет слабую тенденцию к гипердиагностике этих состояний. Ультразвуковое исследование грудной клетки является недорогим, быстрым и высокоэффективным методом диагностики РДС и пневмонии, не обладающий ионизирующим излучением, позволяющим произвести исследование состояния легочной ткани у недоношенных новорожденных детей в режиме реального времени без привлечения иных специалистов и необходимости транспортировки пациента.

Литература

1. Fanaroff, A.A. NICHD neonatal research network: trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants / A.A. Fanaroff, B.J. Stoll, L.L. Wright et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 196 (2007) 147.e1–147.e8.
2. Bedetti, G. Evaluation of ultrasound lung comets by hand-held echocardiography / G. Bedetti, I. Gargani, A. Corbisiero, F. Frassif, E. Poggianti, G. Mottolo // Cardiovasc. Ultrasound 4 (2006) 34.
3. Улезко, Е.А. Ультразвуковые характеристики легких и плевральной полости у здоровых новорожденных детей / Е.А. Улезко. М.Г. Девялтовская., Е.В. Левандовский // Сборник «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» – Минск, 2020. – С. 406–412.

ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME AND PNEUMONIA IN PRETERM INFANTS

Ulezko A., Devyaltouskaya M., Levandouski Y.

*The Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Respiratory distress syndrome and pneumonia have a leading place in the structure of perinatal mortality. The perfection of medical technologies, profound knowledge in the pathophysiology of respiratory distress syndrome and pneumonia in premature newborn infants, the concept of socially oriented modernization of the Belarusian healthcare, the concept of distant consequences of ionizing radiation on the organism of premature newborn infants predispose us to form new approaches to the diagnostics of pathological states in the respiratory system.

Keywords: ultrasound, lungs, respiratory distress syndrome, pneumonia, premature infants.

Поступила 14.10.2021

MODERN APPROACH TO DIAGNOSTICS OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN CHILDREN IN GOMEL REGION

Elena V. Chachankova¹, Irina I. Savanovich²

¹ *Gomel State Medical University,
Gomel, Belarus*

² *Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

Abstract. The article is devoted to one of the significant diseases in children – eosinophilic esophagitis (EoE). This work is of interest to gastroenterologists, allergists, pediatricians, general practitioners, endoscopists, pathomorphologists and rehabilitologists. The analysis of the compliance of the diagnostic approach of EoE in children of the Gomel region with international clinical guidelines for the diagnosis of EoE in children was carried out.

Key words: eosinophilic esophagitis (EoE), diagnostics, dysphagia, children.

Introduction. EoE is a chronic, slowly progressive immune-mediated disease of the esophagus, characterized by pronounced eosinophilic inflammation of the esophageal mucosa, the development of submucosal fibrosis, clinically manifested by impaired swallowing (dysphagia, obstruction of the esophagus with a food lump, food intrusion into the esophagus, vomiting of other swallowed food) [1]. With the progression of subepithelial fibrosis, esophageal strictures are formed, which is clinically manifested by symptoms of severe dysphagia, ultimately leading to severe disabling conditions. This raises this disease to the rank of socially significant.

Modern reality – the constantly changing conditions of human existence, technological progress, modernization of agriculture, the manufacture and sale of genetically modified products, the constantly deteriorating environmental situation, the widespread use of drugs – have an inevitable impact on the change in the structure of morbidity. Particular attention in the structure of such nosological units of the esophagogastrroduodenal zone deserves eosinophilic esophagitis, recognized as an independent nosological form since 2007 after the publication of «Clinical Consensus Guidelines» for the treatment of patients in medical institutions in the USA and Europe [2].

In recent years, there has been an increase in the frequency of detection of eosinophilic esophagitis in children, which is associated with both an increase in gastroenterological and allergic diseases, and with an increase in the awareness of doctors about this pathology and the improvement of diagnostic methods [3,4]. Eosinophilic esophagitis (EoE) has emerged over the past 2 decades as a major cause of upper gastrointestinal morbidity. Over this time, the epidemiology of EoE has also rapidly evolved. EoE has transformed from a rare case-reportable condition to disease that is commonly encountered in the gastroenterology clinic, hospital emergency room, and endoscopy suite [5]. The epidemiology of eosinophilic esophagitis is still under study. It has been determined that the ratio of male to female sex among patients is 3: 1. This disease occurs at any age. EoE is associated with allergic processes: among adult patients, this combination, according to the literature, occurs with a frequency of 28 to 86%, and in pediatric practice – from 42 to 93%. The prevalence of allergic rhinitis, bronchial asthma and eczema in patients with eosinophilic esophagitis is estimated in the range from 40 to 75% [4,5].

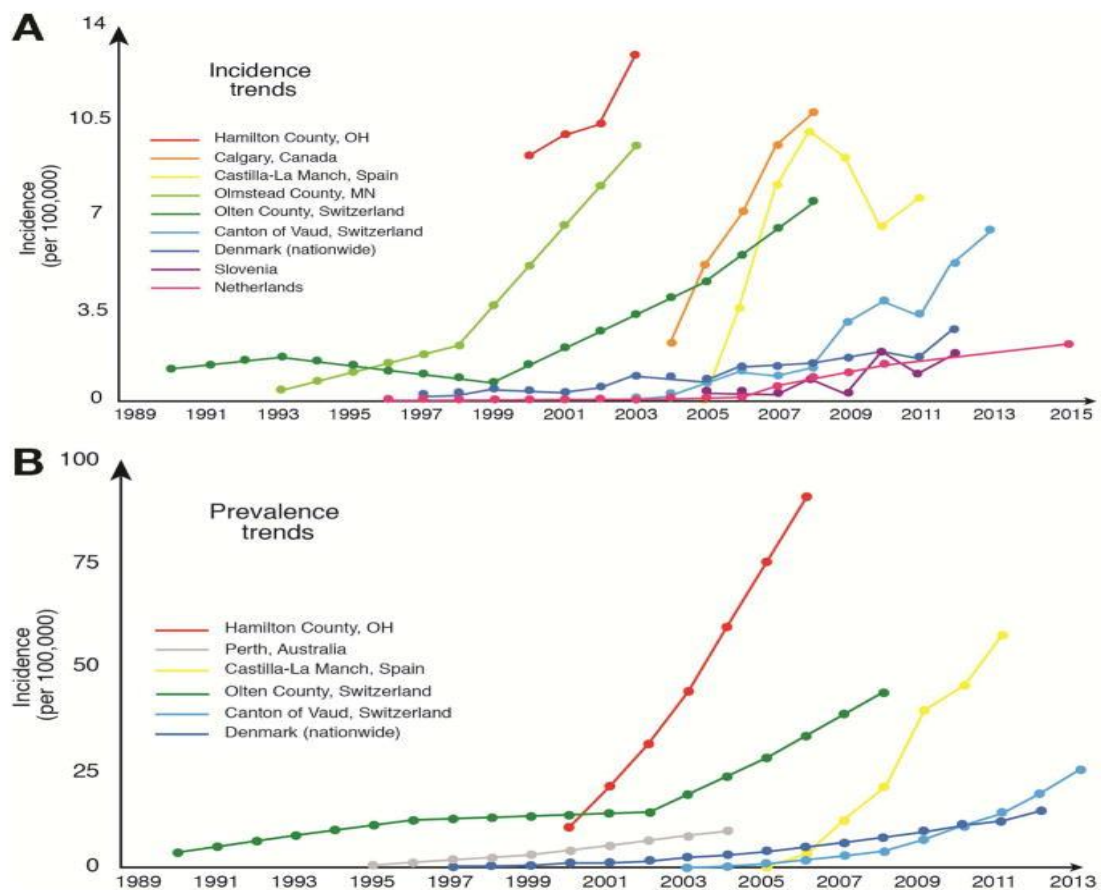


Figure 1 – (A) Time trends in EoE incidence from estimates in population-based studies. (B) Time trends in EoE prevalence from estimates in population-based studies [2]

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a unique form of non-IgE-mediated food allergy characterized by esophageal eosinophilic infiltration that commonly causes dysphagia and food impaction in children and adolescents. Assessing the efficacy of dietary restrictions or drug therapies to achieve clinical and histologic resolution of EoE through randomized controlled trials and meta-analyses has resulted in new evidence-based guidelines [6]. Avoiding food triggers is the only therapy targeting the cause of the disease [7]. None of the currently available food allergy tests adequately predict food triggers for EoE. Exclusively feeding with an amino acid-based elemental diet and empiric six-food elimination diet (avoiding the six foods most commonly related with food allergy) has consistently provided the best cure rates, but their high level of restriction and need for multiple endoscopies are deterrents for implementation. Simpler and less restrictive empirical methods, like a four-food (milk, gluten-containing cereals, egg, legumes) or a two-food (milk and gluten) elimination diet, show encouraging results. Proton pump inhibitors are currently a first-line treatment, achieving histological remission and improvement of symptoms in 54.1 and 64.9% of pediatric EoE patients, respectively. The efficacy of topical corticosteroids in EoE assessed in several trials and summarized in meta-analyses indicates that budesonide and fluticasone propionate are significantly superior to placebos, both in decreasing eosinophil mucosal infiltration and in relieving symptoms. [8].

Purpose: To analyze the diagnosis of EoE in children of the Gomel region with clinical guidelines for the diagnosis of EoE in children.

Materials and methods. Modern international clinical guidelines for the diagnosis of EoE in children; data of clinical, laboratory and instrumental diagnostic methods for patients with an established diagnosis of EoE.

Results and discussion. From a pathophysiological point of view, EoE is a chronic Th2-associated disease of the esophagus, characterized by the development of pronounced eosinophilic inflammation (more than 15 eosinophils in the field of view of a high-resolution microscope with a magnification of $\times 400$) in the mucous membrane of the esophagus and submucous fibrosis, clinically manifested by dysfunction of the esophagus (difficulty in taking food in children (vomiting, choking, refusal to eat) and dysphagia in adolescents).

Basic provisions.

In the formation of EoE, there is a pathogenetic influence of three groups of factors [4]:

1. Genetic predisposition to the development of an immune response (upon contact with foreign antigens) through the activation of type 2 T-helpers (Th2).

2. Violation of the barrier function of the mucous membrane of the esophagus (inflammation, expansion of intercellular spaces, impaired synthesis of proteins of tight contacts), contributing to a deeper penetration of antigens into the thickness of the mucous membrane.

3. Sensitization to air and food antigens [1].

In pediatric practice, eosinophilic esophagitis is most common in preschool and school children with a burdened allergic history. Clinically, eosinophilic esophagitis is expressed by nonspecific symptoms similar to gastroesophageal reflux disease: epigastric pain, heartburn, nausea, episodes of vomiting, less often – dysphagia. Clinical manifestations of EoE depend on the age of the child and the phenotype of the disease [5].

It should be noted that children do not detail such complaints as the need to chew food for a long time and additionally drink food with water for swallowing. And only with clarifying, targeted questions, we can identify this.

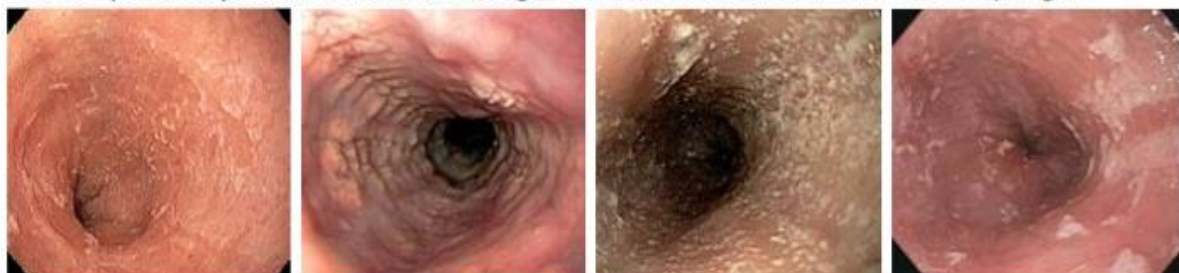
Therefore, in most cases, the decision to take a biopsy from the esophagus is made by the endoscopist during Esophagogastroduodenoscopy (EGDS) [9] and the identification of endoscopic signs of EoE according to the endoscopic index of assessment according to I. Hirano [10], which includes 5 «large» and 3 «small» endoscopic signs. The «large» criteria for evaluating EoE include fixed rings, exudative overlays on the mucous membrane, vertical lines or grooves, stricture, mucosal edema; to «small» – sliding and passing rings, narrow esophagus, fragility of the mucous membrane.

a

Mild (Grade 1): White lesions involving $< 10\%$ of the surface area of the esophagus

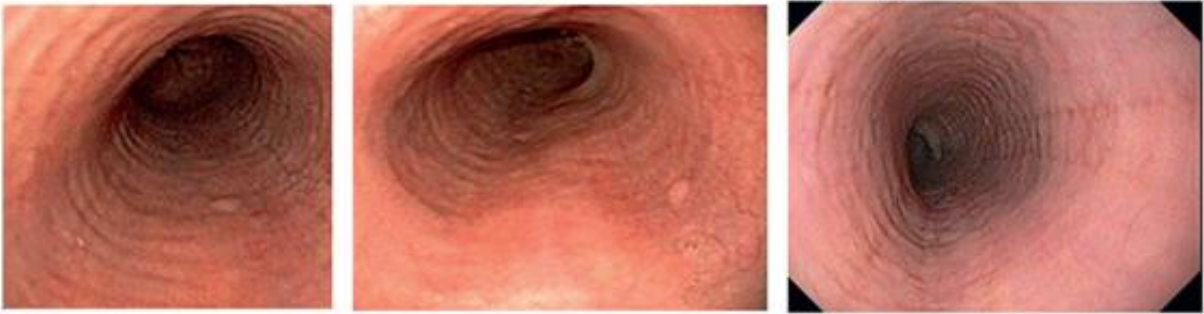


Severe (Grade 2): White lesions involving $\geq 10\%$ of the surface area of the esophagus

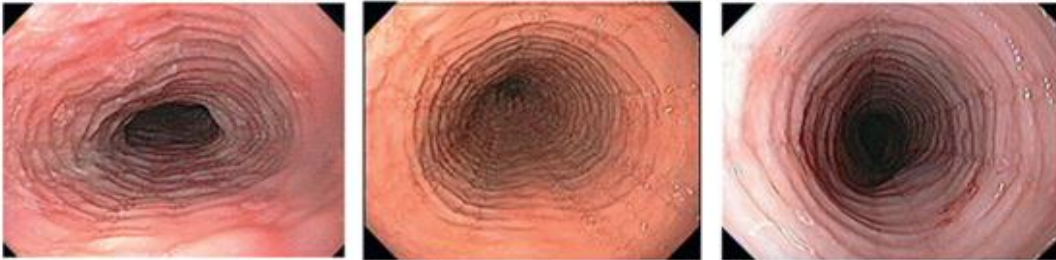


b

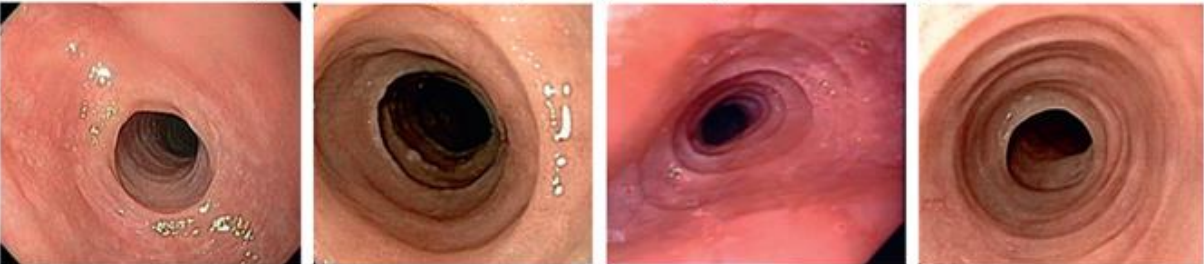
Mild: Subtle circumferential ridges seen on esophageal distension



Moderate: Distinct rings that do not occlude passage of diagnostic endoscope



Severe: Distinct rings that do not permit passage of diagnostic endoscope



c

Mild: Decrease clarity of vessel



Normal: Distinct vasculature

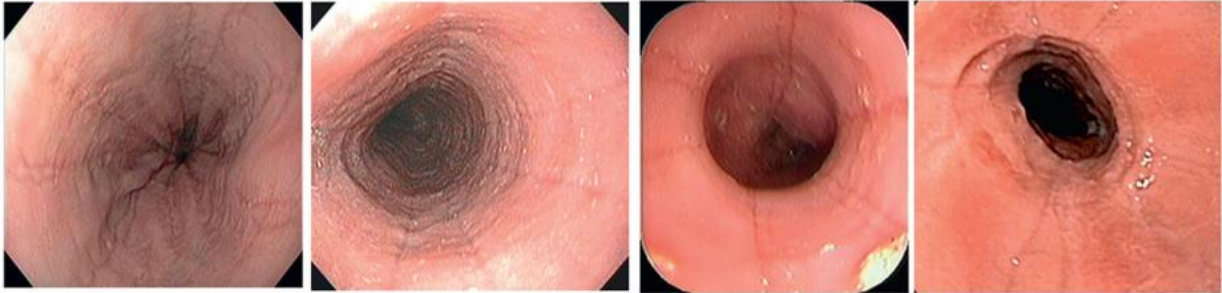


Severe: Vessels are no longer appreciated

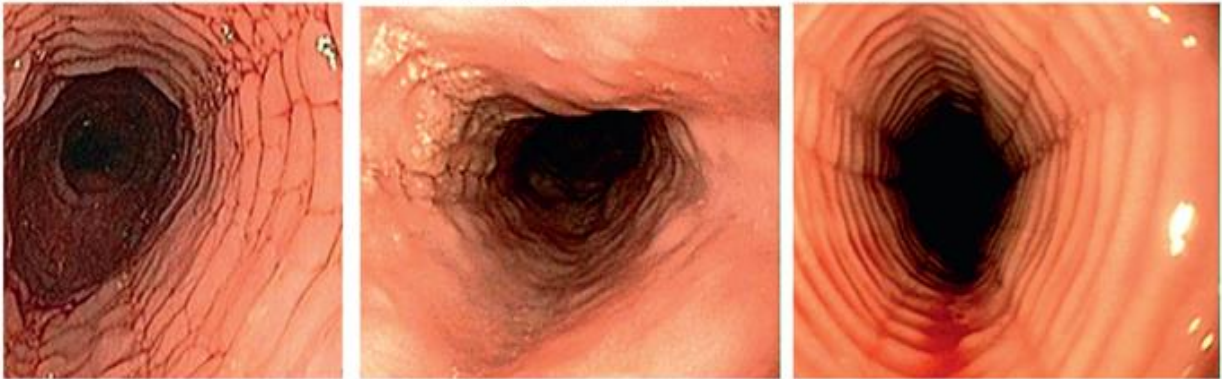


d

Mild: Vertical lines without visible depth



Severe: Vertical lines with clear depth (indentation) into the mucosa



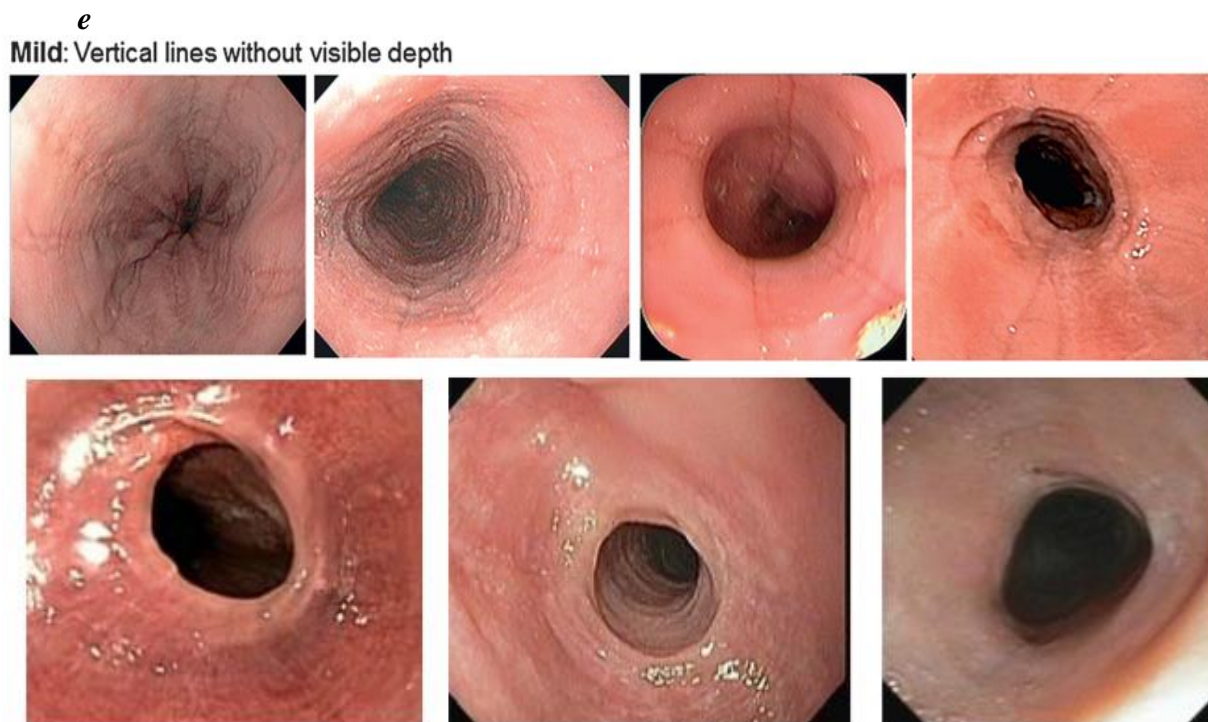


Figure 2 – EREFS (a,b,c,d,e) endoscopic scale in assessing eosinophilic esophagitis:
 a – EREFS: Exudates b – EREFS: Rings c – EREFS: Edema d – EREFS:
 Furrows e – EREFS: Strictures [10]

The main criterion for establishing the diagnosis of EoE is the presence of intraepithelial eosinophilic infiltration with the number of eosinophils in the field of view of a high-resolution microscope ($\times 400$) at least 15 in one or several biopsies. The number of biopsies from the proximal and distal esophagus should be at least 6, since the more biopsies, the higher the percentage of EoE verification [10,6]. Therefore, the knowledge of the pathomorphologist and his competent approach are an integral part of the diagnostic process.

For the period 2018 – 2020 in the institution «Gomel Regional Children's Hospital» (GRCH) EoE was diagnosed in 50 children aged 2 to 18 years.

To improve the organization and provision of medical care to children with EEE, on the initiative of the Department of Pediatrics of the Gomel State Medical University, on the basis of the Gomel Regional Children's Hospital (GRCH), a permanent consultation was created as part of the staff of the Department of Pediatrics, the Deputy Chief Physician of the GRCH (endoscopist, concurrently), head and doctors of the gastroenterology department. The purpose of this council is to determine the tactics of managing newly diagnosed cases of EoE and their dynamic observation. Also, a unified register of patients with EEE was created in the Gomel region, which made it possible to study the age structure of patients and gender; to identify the factors predisposing to the development of this pathology; to establish clinical and endoscopic patterns of EoE in children of the Gomel region.

On the basis of the GRCH, patients have the possibility of in-depth examination using modern high-tech equipment. As a result of the creation of a unified children's endoscopic service, planned and emergency care was provided in outpatient and inpatient conditions. The endoscopy department is equipped with modern endoscopic equipment from leading manufacturers. Small-diameter endoscopes (special «children's» models) are used, which significantly reduces discomfort during procedures and allows manipulation, including in newborns. Emergency endoscopic assistance is provided around the clock. This is important when a food lump is inserted into the esophagus in the presence of strictures. Strictures are a formidable and disabling complication of EoE. The presence of modern endoscopic video systems makes it possible to archive photographic images and video recording of the study.

For young children (older children according to indications), endoscopic examinations are carried out under general anesthesia.

GRCH has a wide range of laboratory and functional research methods. Peculiarities of the allergic status are assessed on the basis of scarification tests with food, household, pollen, epidermal allergens. Total and specific IgE are determined by the enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA. For patients with allergic rhinitis, a cytological examination of smears-prints of the nasal mucosa is performed. A study of the function of external respiration is carried out by the method of computer spirometry, peak flowmetry. This allows at the early stages to suspect breathing disorders in patients, to assess the severity of bronchial asthma, and the effectiveness of the therapy. Bacteriological studies of nasal secretions and sputum are carried out. The immune status is investigated by immunography methods.

According to indications, patients with EoE are consulted by an otorhinolaryngologist, allergist, neurologist, psychologist, and other specialists.

The fruitful joint work of the Department of Pediatrics and the City Children's Clinical Hospital expanded the boundaries of possibilities. Allowed: to assume a diagnosis, to carry out timely diagnostics, dynamically observe children with this pathology.

Also, joint work was established with the republican center of gastroenterology in the 3rd city children's clinical hospital. In particular, online consultations are carried out using the teleconference «Minsk-Gomel» with the republican gastroenterologist Savanovich Irina Ivanovna in the format of teleconferences.

Thus, an increase in knowledge about this pathology, a well-developed routing algorithm for underage patients with characteristic symptoms can significantly improve the quality of medical care for the children's population of the Gomel region with EoE.

Conclusion. To date, the diagnosis and differential diagnosis of EoE in children in the Gomel region complies with international recommendations. The technique of taking a biopsy from the esophagus, developed and introduced into the practice of endoscopists, as well as improved methods of staining and morphological diagnostics of this pathological process, make it possible to successfully diagnose EoE.

References

1. Lucendo, A. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults / A. Lucendo [et al.] // *J. United European Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 335–358.
2. Kaibysheva, V. O. Eosinophilic esophagitis: current view on the problem and own clinical observations / V. O. Kaibysheva, S. V. Kashin, L. M. Mikhaleva, N. S. Vidyayeva, R. O. Kuvayev, Z. V. Galkova, T. A. Ilchishina, V. V. Pechnikova, E. L. Nikonov, S. G. Shapova-Iyants // *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 58–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019801158>
3. O'Shea, K. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis / K. O'Shea [et al.] // *J. Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 154, №2. – P. 333–345.
4. Chechenkova, E. V., Savanovich, I. I. Analysis of clinically approved guidelines for the treatment of patients with eosinophilic esophagitis / E. V. Chechenkova, I. I. Savanovich // *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* – 2020. – Vol. 4. – P. 12.-22. (in Russ.)
5. Dellon, E. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis / E. Dellon, I. Hirano // *J. Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 154, № 2. – P. 319–332.
6. Maev, I. V. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis: a review of the European recommendations 2017 / I. V. Maev [et al.] // *Consilium Medicum.* – 2019. – No. 8. – P. 9–14.
7. Chechenkova, E. V., Savanovich, I. I. Dysphagia in children: a clinical case of eosinophilic esophagitis. / E. V. Chechenkova, I. I. Savanovich // *Health and Ecology Problems = Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* – 2021. – Vol.18, № 3. – P. 132–137.
8. Munoz-Persy, M. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach / M. Munoz-Persy, A. Lucendo // *Eur J Pediatr.* – 2018. – № 177. – P. 649–663.
9. Dezhurko, A. V., Chechenkova, E. V. Eosinophilic esophagitis in children: a difficult path to diagnosis (based on our own data). / A. V. Dezhurko, E. V. Chechenkova // *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya.* – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 118. (In Russ.).
10. Hirano, I. Endoscopic of the esophageal features of eosinophilic esophagitis : validation of a novel classification and grading system / I. Hirano [et al.] // *Gut.* – 2012. – Vol. 62, № 4. – P. 489–495.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У ДЕТЕЙ В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.В. Чеченкова¹, И.И.Саванович²

¹ УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Гомель, Беларусь

² УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Беларусь

Резюме. Статья посвящена одному из значимых заболеваний органов пищеварения у детей – эозинофильному эзофагиту (ЭоЭ). Данная работа представляет интерес для гастроэнтерологов, аллергологов, педиатров, врачей общей практики, эндоскопистов, патоморфологов и реабилитологов. Проведен анализ соответствия диагностического подхода ЭоЭ у детей Гомельской области с международными клиническими рекомендациями по диагностике ЭоЭ у детей.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), диагностика, дисфагия, дети.

Поступила 13.10.2021

УДК 616-018.2-007.17-053.3

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРИИ

Шалькевич Л.В.¹, Сташков А.К.², Жевнеронок И.В.¹, Прилуцкая В.А.³

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

² УЗ «МГЦМР детей с психоневрологическими заболеваниями»,

³ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Одной из наиболее актуальных тем в педиатрии являются аномалии развития соединительной ткани (СТ). В понятие дисплазии СТ входят наследственные дефекты СТ, диагностируемые при помощи молекулярной генетики, а также недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ). НДСТ является мультифакториальным заболеванием СТ, частота встречаемости которого в различных регионах мира составляет от 0,0136% до 87%. В основе патогенеза лежит совокупность патологических процессов: нарушения синтеза коллагена, эластина, основного вещества СТ. Нами предложены модифицированные диагностические критерии, основанные на наличии специфических деформаций костной ткани, гипермобильного синдрома, а также поражений систем органов, которые значительно облегчают выявление и ведение пациентов.

Ключевые слова: педиатрия, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, диагностика.

Введение. В настоящее время одной из наиболее актуальных тем в педиатрии являются вопросы аномалий развития соединительной ткани (СТ) и их влияние на качество жизни пациентов. В клинической практике ряд заболеваний ортопедического, неврологического, кардиологического и иных профилей при наличии отклонений в гистогенезе СТ имеют некоторые особенности течения: гипермобильность суставов,

наличие головных болей, дополнительных хорд в сердце и т.д. Однако, ввиду отсутствия общего подхода к интерпретации данных проявлений, указанные патологии трактуются неоднозначно, что требует коррекции классических схем их лечения и реабилитации. Мнения по данному вопросу разделились: Т.И. Кадурина, Р.О. Демидов и их сторонники считают дисплазию отдельным заболеванием и предлагают проводить ее дополнительные обследования с назначением специфических видов терапии [1, 2]; последователи С.М. Гажеевой, Г.А. Красноярова, А.В. Янкина не разделяют их точку зрения, считая, что дисплазия не является самостоятельной формой болезни в отличие от гипермобильного синдрома [3].

На постсоветском пространстве врачами для описания этих особых клинических состояний был предложен термин дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [4]. В нозологический ареал ДСТ входят наследственные коллагенопатии, фибриллинопатии, эластинопатии, фибулинопатии, ламинопатии, тромбоспондилопатии, протеогликанопатии, а также дисплазии, обусловленные мутациями в генах фибробластных факторов роста, их рецепторов и антагонистов. Наследственные ДСТ диагностируются благодаря методам молекулярной генетики. В таблице 1 приведены сводные сведения о многообразии типов коллагена, которые отвечают за возникновение определенной коллагенопатии.

Таблица 1 – Типы коллагена и локализация их генов в хромосомах человека

Тип	Ген	Хромосома	Экспрессия гена
I	COL1A1	17q21.3-q22	Большинство соединительных тканей
	COL1A2	7q21.3-q22	
II	COL2A1	12q13-q14	Хрящ, стекловидное тело
III	COL3A1	2q24.3-q31	«Растяжимые» соединительные ткани (например, кожа, легкие, желчный пузырь, сосудистая система)
IV	COL4A1	13q34	Базальные мембраны
	COL4A2	13q34	
	COL4A3	2q35-q37	
	COL4A4	2q35-q37	
	COL4A5	Xq22	
	COL4A6	Xq22	
V	COL5A1	9q34.2-q34.3	Ткани, содержащие коллаген I типа
	COL5A2	2q24.3-q31	
	COL5A3	19p13.2	
VI	COL6A1	21q22.3	Большинство соединительных тканей
	COL6A2	21q22.3	
	COL6A3	2q37	
VII	COL7A1	3p21	Эпителий («заякоренные» фибриллы)
VIII	COL8A1	3q12-q13.1	Многие ткани (в основном эндотелий)
	COL8A2	1p32.3-p34.3	
IX	COL9A1	6q12-q14	Ткани, содержащие коллаген II типа
	COL9A2	1p32	
	COL9A3	20q13.33	
X	COL10A1	6q21-q22	Гипертрофированный хрящ
XI	COL11A1	1p21	Ткани, содержащие коллаген II типа
	COL11A2	6p21.2	
	COL2A1b	12q13-q14	
XII	COL12A1	6q13-q14.1	Ткани, содержащие коллаген I типа
XIII	COL13A1	10q22	Многие ткани (в основном жировая ткань и плацента)
XIV	COL14A1	8q24.12	Ткани, содержащие коллаген I типа
XV	COL15A1	9q21-22	Многие ткани

Продолжение таблицы 1

Тип	Ген	Хромосома	Экспрессия гена
VI	COL16A1	1p34-35	Многие ткани (в основном яичники и предстательная железа)
XVII	COL17A1	10q24.3	Полудесмосомы кожи
XVIII	COL18A1	21q22.3	Многие ткани (в основном печень и почки)
XIX	COL19A1	6q12-q14	Многие ткани (в основном лимфатическая система)
XX	COL20A1	20q13.33	Многие ткани (в основном головной мозг и яички)
XXI	COL21A1	6p12.1; 6p12.3-p11.2	Многие ткани (в основном плацента и сердце)
XXII	COL22A1	8q24.23-q24.3	Многие ткани (в основном надпочечники и предстательная железа)
XXIII	COL23A1	5q35.3	Многие ткани (в основном щитовидная железа и сердце)
XXIV	COL24A1	1p22.3	Многие ткани
XXV	COL25A1	4q25	Многие ткани (в основном жировая ткань и яички)
XXVI	COL26A1	7q22.1	Многие ткани (в основном головной мозг и почки)
XXVII	COL27A1	9q32	Многие ткани (в основном эндометрий и предстательная железа)
XXVIII	COL28A1	7p21.3	Многие ткани (в основном слюнные железы и надпочечники)

Данное многообразие генетических дефектов, а также их комбинации обуславливают клинический полиморфизм при ДСТ. Наблюдение таких пациентов осуществляется профильными специалистами в зависимости от типа ведущих клинических проявлений [1, 5].

В последнее время выявляется значительное количество пациентов, у которых вышеперечисленные состояния мало выражены и не укладываются в классические формы ДСТ. В связи с чем, диспластические процессы рассматриваются специалистами как фоновая патология, так как не имеют диагностического подтверждения. Вышеуказанные причины требуют обобщения и выделения этих изменений в отдельную группу клинических синдромов, поскольку они могут влиять на характер течения заболевания и требовать коррекции его лечения. В силу неспецифичности и невозможности приложить их к конкретному варианту ДСТ, в литературе они получили название недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) [1, 2, 4, 5].

Цель работы: уточнить формулировку понятия недифференцированной дисплазии соединительной ткани и определить спектр клинико-лабораторных исследований для ее диагностики в клинической практике.

Материалы и методы. На сегодняшний день нет четкого определения НДСТ. Описание диспластических процессов наиболее полно отражено в работах Т.И. Кадуриной, В.Н. Горбуновой, Р.О. Демидова, однако, в них не представлена конкретная причина возникновения данного состояния [1, 2]. В тоже время Г.Ю. Калаева и соавторы считают значительным, возможно даже избыточно, воздействие данной патологии на течение ряда других нозологических форм, что объясняется наличием схожих симптомов, и ведет к неправильной трактовке выявленных нарушений, соответственно, отсутствию оптимального лечения [6]. В свою очередь, В.Г. Арсентьев в своих работах вовсе не упоминает явления НДСТ [7].

НДСТ является одним из наиболее распространенных заболеваний СТ, частота встречаемости которого в различных регионах земного шара составляет от 0,0136% до 87% (от 13,6 до 87 000 случаев на 100 000 населения) [6, 8, 9]. Однако, до сих пор не существует единых статистических данных, которые в полном объеме могли бы охарактеризовать пораженность населения НДСТ. Известно, что данная нозология в

большой степени поражает лица женского пола и составляет 3–4 случая на 1 случай заболеваемости лиц мужского пола [6, 9]. Наиболее часто при диагнозе НДСТ встречаются следующие клинические симптомокомплексы [2, 4, 5, 7]: патология со стороны опорно-двигательной системы (50–94%), нервной системы (15,7–87%), челюстно-лицевой области (30–78%), сердечно-сосудистой системы (3–71%), мочевыделительной системы (7,8–41,2%), желудочно-кишечного тракта (13,7–38%), офтальмологические проявления (19,6–33,3%), патология органов дыхания (6–10%).

В последние годы стало очевидно, что изменения в организме пациента с НДСТ обусловлено рядом генетических и эпигенетических компонентов, также немаловажным является влияние факторов внешней среды.

Российскими учеными были предложены следующие концепции развития НДСТ [1, 2, 4, 5]:

- аномалии синтеза и обмена коллагена или других белков соединительной ткани, таких как эластин, фибриллин, тенасцин;
- дисбаланс комплекса микроэлементов;
- воздействие экзогенных факторов на организм.

Результаты и их обсуждение. По нашему мнению, в основе патогенеза НДСТ лежит совокупность следующих патологических процессов: нарушение синтеза компонентов межклеточного матрикса – структурных белков коллагена и эластина, а также нарушение состава основного (аморфного) вещества, под действием которого происходит нормальное развитие СТ в целом [10, 11]. Наиболее значимыми компонентами, исходя из литературных данных, являются гликозаминогликаны (сульфатированные – гепаран-сульфат, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, кератан-сульфат, дерматан-сульфат, гепарин и несulfатированные – гиалуриновая кислота), протеогликановые комплексы (агрекан, версикан, декорин, бигликан) и гликопротеины (фибронектин, остеоонектин, остеокальцин, остеоопонтин, костный кислый гликопротеин, костный сиалопротеин, тромбоспондин, ламинин, тенасцин, энтактин).

Регуляцию процессов биосинтеза и метаболизма СТ осуществляют микро- и макроэлементы (Ca, P, S, Mg, Fe, Zn, Cu, Mn, Co, Cr, F, Si, V, Se, B, Si), витамины (K, E, C, B, D, A) и гормоны (соматотропин, тироксин, трийодтиронин, инсулин, глюкокортикостероиды, паратиреоидный гормон, тиреокальцитонин, эстрогены, андрогены, прокальцитонин) [1, 12].

Регуляцию процессов катаболизма осуществляют специфические ферменты, способные гидролизовать все основные белки матрикса – матриксные металлопротеазы (ММП), к которым относятся коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13), желатиназы (ММП-2, ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10) и остальные ММП, не относящиеся к перечисленным подсемействам (ММП-7, ММП-11, ММП-12, ММП-14, ММП-17). ММП в обычных условиях находятся в соединительной ткани в латентной форме благодаря сдерживающему влиянию тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИММП), обеспечивая тем самым баланс между синтезом и распадом коллагена [1, 13].

Нарушения взаимоотношений вышеперечисленных компонентов, по нашему мнению, обуславливает полиморфизм клинических проявлений НДСТ.

Клиническая диагностика ДСТ, как правило, основывается на фенотипических признаках данной нозологии при отсутствии консенсуса [1, 2, 4, 5, 7, 14]:

1. Особенности конституции (дефицит массы тела, астеническое телосложение);
2. Проявления синдрома ДСТ: гиперэластичность кожи, особенности развития челюстно-лицевой области, гипермобильность суставов, деформации грудной клетки, позвоночника, конечностей и др.;
3. Малые аномалии развития, которые выступают в роли стигм.

При этом нет общего подхода в диагностировании собственно синдрома ДСТ: в клиниках используют критерии Бейтона, что представлено в таблице 2, и Брайтона; Т. Милковска-Димитриевой, А. Каркашева, Т.Ю. Смольной, таблицы Т.И. Кадуриной и Л.Н. Абакумовой [1, 4, 5].

Таблица 2 – Девятибалльная шкала гипермобильности (Beighton, 1998 г.)

Тест, оценка способности	Баллы	
	слева	справа
1. Пассивно отогнуть назад V палец в пястно-фаланговом суставе $\geq 90^\circ$	1	1
2. Пассивно привести I палец к предплечью	1	1
3. Пассивно разогнуть локтевой сустав $> 10^\circ$	1	1
4. Пассивно разогнуть коленный сустав $> 10^\circ$	1	1
5. Интенсивно прижать ладони к полу, не сгибая коленей	1	
Итого:	9	

Примечание: Максимальная величина показателя, учитывая двустороннюю локализацию, – 9 баллов (8 – за 4 первых пункта и 1 – за 5-й пункт). Показатель от 4 до 9 баллов расценивается как состояние гипермобильности.

Согласно Брайтоновским критериям, гипермобильность диагностируется при наличии 2-х больших критериев, 1-го большого и 2-х малых критериев или 4-х малых. Достаточно 2-х малых критериев, если родственник 1-й линии родства имеет признаки ДСТ.

При более глубоком изучении НДСТ назревает необходимость дополнить малые критерии СГМ наличием клиники астигматизма и гиперметропии, а также учитывать вывих височно-нижнечелюстного сустава, основываясь на специфичности данных проявлений, что отображено в таблице 3 [5].

Таблица 3 – Брайтоновские критерии [5]

Большие критерии СГМ	Малые критерии СГМ
1. Счет по шкале Бейтона 4 из 9 или более (на момент осмотра или в прошлом). 2. Артралгия более 3 мес в 4 суставах и более.	1. Счет по шкале Бейтона 1–3 из 9 (0–2 для людей старше 50 лет). 2. Артралгия в 1–3 суставах или люмбагия более 3 месяцев, наличие спондилолиза, спондилолистеза. 3. Вывихи/подвывихи более чем в 1 суставе или повторный вывих в одном суставе (в частности височно-нижнечелюстном). 4. Периартикулярные поражения более 2 локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит и т.д.). 5. Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост более 1,03, соотношение верхний/нижний сегмент тела менее 0,83, арахнодактилия). 6. Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофические рубцы. 7. Глазные признаки: нависающие веки или миопия/астигматизм/гиперметропия. 8. Варикозные вены/грыжи/опущение матки и/или прямой кишки.

В связи с проблематикой данного вопроса, мы считаем необходимым использовать для диагностики НДСТ следующие критерии:

1. Наличие специфических деформаций со стороны костной ткани.
 - 1.1. Деформация грудной клетки (ГК) [5]:

- 1.1.1 уменьшение передне-заднего размера ГК (астенизированная форма ГК);
- 1.1.2 воронкообразная форма ГК;
- 1.1.3 килевидная форма ГК.
- 1.2. Деформация позвоночника:
 - 1.2.1 сколиоз:
 - 1.2.1.1 кифосколиоз (гиперкифоз);
 - 1.2.1.2 лордосколиоз (гиперлордоз);
 - 1.2.2 ювенильный остеохондроз позвоночника;
 - 1.2.3 спондилолистез.
- 2. Наличие гипермобильного синдрома [3].

По нашему мнению, клинический полиморфизм при НДСТ обусловлен многочисленными звеньями метаболизма, а также наличием 28 типов коллагена. Комбинация поражений с учетом данных факторов приводит к появлению клинических симптомокомплексов со стороны следующих систем органов [5]:

- 1. Сердечно-сосудистая система.
 - 1.1. Патологии со стороны сердца:
 - 1.1.1 малые аномалии развития сердца;
 - 1.1.2 пролапс митрального клапана;
 - 1.1.3 дилатация фиброзных колец;
 - 1.1.4 дистопия папиллярных мышц;
 - 1.1.5 миксоматозные изменения клапана;
 - 1.1.6 расширение корня аорты или легочной артерии.
 - 1.2. Патологии со стороны сосудистой системы:
 - 1.2.1 ангиодисплазия;
 - 1.2.2 врожденная мальформация позвоночных артерий;
 - 1.2.3 идиопатическая артериальная гипотензия.
 - 1.3. Нарушение сердечного ритма.
- 2. Бронхолегочная система.
 - 2.1. Патологии со стороны бронхолегочной системы:
 - 2.1.1 трахеомегалия;
 - 2.1.2 бронхомегалия;
 - 2.1.3 трахеобронхиальная дискинезия;
 - 2.1.4 пролабирование трахеи и бронхов.
 - 2.2. Нарушение вентиляции.
 - 2.3. Спонтанный пневмоторакс.
- 3. Желудочно-кишечный тракт.
 - 3.1. Патологии со стороны желудочно-кишечного тракта:
 - 3.1.1 гастроптоз;
 - 3.1.2 гепатоптоз;
 - 3.1.3 спланхоптоз;
 - 3.1.4 мегаколон;
 - 3.1.5 долихосигма;
 - 3.1.6 дивертикул пищевода;
 - 3.1.7 дивертикул кишечника;
 - 3.1.8 первичная недостаточность баугиниевой заслонки.
 - 3.2. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта:
 - 3.2.1 дискинезия желчевыводящих путей;
 - 3.2.2 гастроэзофагеальный рефлюкс;
 - 3.2.3 дуоденогастральный рефлюкс.
- 4. Мочевыделительная система.
 - 4.1. Патологии со стороны почек:
 - 4.1.1 нефроптоз;

- 4.1.2 дисметаболическая нефропатия.
- 4.2. Патология со стороны чашечно-лоханочной системы:
 - 4.2.1 атония чашечно-лоханочной системы.
- 4.3. Патология со стороны мочевыводящих путей:
 - 4.3.1 пузырно-мочеточниковый рефлюкс.
- 5. Нервная система.
 - 5.1. Патологии со стороны головного мозга:
 - 5.1.1 врожденная мальформация сосудов головного мозга;
 - 5.1.2 первичные головные боли.
 - 5.2. Патологии со стороны спинного мозга:
 - 5.2.1 грыжа Шморля;
 - 5.2.2 пояснично-крестцовая дуральная эктазия;
 - 5.2.3 вертебробазилярная недостаточность.
- 6. Патологии органов зрения:
 - 6.1 ангиопатия сетчатки;
 - 6.2 отслойка сетчатки;
 - 6.3 радиально-лакунарный тип радужки;
 - 6.4 косоглазие;
 - 6.5 плоская роговица;
 - 6.6 мегалокорнея;
 - 6.7 деструкция стекловидного тела;
 - 6.8 вывих и/или подвывих хрусталика.
- 7. Челюстно-лицевая область:
 - 7.1 аномалии прикуса;
 - 7.2 готическое небо;
 - 7.3 аномалии прорезывания зубов;
 - 7.4 дисморфии челюстно-лицевой области.

Следует отметить, что диагноз «НДСТ» правомочен при наличии специфических деформаций со стороны костной ткани и/или наличия гипермобильного синдрома, а также при вовлечении не менее 2-х систем организма в клинический процесс [1].

В связи с вышеизложенным, мы предлагаем следующее определение, основанное на анализе литературных данных, и включающее в себя более развернутую характеристику данного процесса:

НДСТ – это генетически-гетерогенное мультифакториальное нарушение развития СТ в эмбриональный и постнатальный периоды, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества СТ. Данная нозология приводит к расстройству гомеостаза на молекулярном, тканевом, органном и организменном уровнях, имеет клинический полиморфизм, прогрессивное течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в связи с нарушением метаболических процессов в СТ [2, 5, 7].

НДСТ – состояние, которое по данным литературы [15] может определять исходы беременности и развития плода в когорте пациенток с впервые диагностированным недифференцированным заболеванием соединительной ткани. По сравнению с контрольной группой, женщины с НДСТ имели статистически значимую более высокую частоту рождения маловесных к сроку гестации новорожденных. Частота осложнений беременности (преждевременные роды, задержка внутриутробного роста, преэклампсия,) составила 39% в основной группе против 13,4% в контроле (скорректированное отношение шансов 3,98; 95% ДИ 1,59–9,49), что дополнительно подчеркивает междисциплинарный характер проблемы НДСТ.

Необходимо выделять так называемые «красные флаги», которые позволят заподозрить ДСТ при первичном обследовании у ребенка [5]. К ним относятся:

неспецифические изменения костной ткани (сколиотическая осанка; явления остеопороза; патология стопы: косолапость, продольное и/или поперечное плоскостопие, полая стопа; О- и Х-образные деформации конечностей); категории часто и/или длительно болеющих детей, склонных к обструкции; астенический синдром, нарушения со стороны вегетативной нервной системы, наличие дефектов речи, задержка моторного развития (особенно навыка вертикализации). Данные нарушения могут встречаться и при ряде других заболеваний, поэтому диагностический процесс должен включать широкий спектр исследований, ориентированный не только на патологию соединительной ткани [16]. В некоторых случаях пациенты с НДСТ имеют ряд нарушений в психической сфере в виде невротических расстройств, ипохондрии, депрессии, тревожно-фобических расстройств, что приводит к их физической и социальной дезадаптации.

В зависимости от диагностических возможностей лаборатории, исходя из патогенеза ДСТ, наиболее информативными и доступными методами лабораторной диагностики являются определение гликопротеинов и гликозамингликанов в моче и/или сыворотке крови, участвующих непосредственно в биосинтезе и метаболизме СТ, оксипролина и гидроксипролина, которые, в свою очередь, являются маркерами катаболизма коллагена и эластина [1].

Также на процесс распада коллагена указывает повышение уровня производных пиридина (основного материала поперечных связей коллагена в костях, хрящах) – лизилпиридинолин, дезоксипиридинолин, гидроксизилпиридинолин. Пиридинолиновые сшивки выявляют в гидролизованной моче методом высокоразрешающей жидкостной хроматографии [1].

Несостоятельность СТ может быть обусловлена дисбалансом в системе ММП/ТИММП. Активность данных ферментов используется для оценки ремоделирования СТ посредством определения тенасцинов в сыворотке крови [4, 13].

Для оценки метаболизма основного (аморфного) вещества СТ определяются гормоны, витамины, микро- и макроэлементы в моче, крови и/или в волосах [4, 12].

Инструментальная диагностика НДСТ основывается на наличии того или иного клинического симптомокомплекса [1, 5]:

1. Сердечно-сосудистая система: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), суточный мониторинг артериального давления (СМАД), холтеровское мониторирование, реовазография, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА), рентгенография органов грудной клетки (R-ОГК). ЭКГ, холтеровское мониторирование выявляют нарушения внутрисердечной проводимости; ЭхоКГ, УЗИ БЦА, R-ОГК – наличие аномалий развития и/или пороков сердца и магистральных сосудов; реовазография – состояние периферического артериального и венозного кровотока; СМАД – колебания артериального давления в течение суток.

2. Дыхательная система: R-ОГК, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), бронхография, функция внешнего дыхания (ФВД). R-ОГК, КТ ОГК, бронхография являются наиболее информативными в диагностике врожденных и/или приобретенных дефектов бронхолегочной системы. ФВД позволяет оценить вентиляционную функцию легких.

3. Система органов пищеварения: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), R-ОБП с Ва, фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС), энтероскопия, ирригоскопия, колоноскопия, рН-метрия суточная, КТ ОБП. УЗИ ОБП, КТ ОБП – эффективные методы для визуализации аномалий и/или пороков развития органов желудочно-кишечного тракта. R-ОБП с Ва, ФЭГДС, энтероскопия, ирригоскопия, колоноскопия, рН-метрия суточная – позволяют верифицировать патологию, выявленную предыдущими методами и оценить функциональное состояние исследуемых органов.

4. Мочевыделительная система: УЗИ, КТ, магнитно-резонансная томография (МРТ) почек и мочевого пузыря, обзорная урография, экскреторная урография, почечная ангиография. УЗИ, КТ, МРТ выявляют аномалии и/или пороки развития данной системы органов; обзорная и экскреторная урография – строение и проходимость мочевыводящих путей; почечная ангиография – состояние почечного кровотока.

5. Нервная система: электроэнцефалография (ЭЭГ), электромиография (ЭМГ), КТ головного (ГМ) и спинного мозга (СМ), МРТ ГМ и СМ, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). КТ, МРТ, ПЭТ позволяют визуализировать строение структур ГМ и СМ; ЭЭГ – оценить электрическую активность ГМ; ЭМГ – исследовать биоэлектрические потенциалы скелетных мышц при возбуждении мышечных волокон.

6. Система органов зрения: пахиметрия, скиаскопия, авторефкератометрия, офтальмоскопия, гониоскопия, глазная тонометрия. Авторефкератометрия – метод обследования роговицы; глазная тонометрия, пахиметрия – определения внутриглазного давления, в частности, посредством измерения толщины роговицы; скиаскопия – определения рефракции глаза; гониоскопия – исследования передней камеры глаза; офтальмоскопия – осмотр глазного дна с целью исключения аномалий и/или пороков развития.

7. Органы челюстно-лицевой области (ЧЛО): внутриротовая/внеротовая рентгенография, компьютерная дентальная рентгенография, панорамная томография, спиральная или мультиспиральная КТ, гайморграфия. Данные методы направлены на выявление морфологических изменений со стороны органов ЧЛО.

8. Наиболее информативным методом для определения плотности костной ткани является денситометрия, которая позволяет своевременно установить наличие остеопороза/остеопении.

Заключение

1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани может рассматриваться как самостоятельное заболевание, представляющее собой генетически-гетерогенное мультифакториальное нарушение развития соединительной ткани, которое приводит к прогрессирующему расстройству ее гомеостаза на молекулярном, тканевом, органном и организменном уровнях, с выраженным клиническим полиморфизмом.

2. Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани основывается на наличии специфических деформаций со стороны костной ткани и/или наличия гипермобильного синдрома по данным клинического осмотра; по данным лабораторных методов, указывающих на повышение оксипролина и гидроксипролина в моче/сыворотке крови, в сочетании с клинически значимой патологией со стороны не менее 2-х любых систем организма.

3. Особенности патогенетических процессов, которые лежат в основе развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани, определяют специфические клинические проявления ассоциированной патологии, что требует мультидисциплинарного взаимодействия специалистов в области педиатрии, неврологии, хирургии, кардиоревматологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, нефрологии, офтальмологии, медицинской генетики.

Литература

1. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 704 с. : ил.
2. Демидов, Р. О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р. О. Демидов, С. А. Лапшина, С. П. Якупова, Р. Г. Мухина // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 89. – С. 37–40.
3. Гажеева, С. М. Детерминация ортопедической патологии у детей с дисплазией соединительной ткани / С. М. Гажеева, Г. А. Краснаяров, А. В. Янкин // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 194–198.

4. Бен Салха, М. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. Бен Салха, Н. Б. Репина // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 164–172.
5. Кадурина, Т. И. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 15–20.
6. Калаева, Г. Ю. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков / Г. Ю. Калаева, О. И. Хохлова, И. А. Деев, Ю. Г. Самойлова // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 5. – С. 373–379.
7. Арсентьев, В. Г. Дисплазии соединительной ткани у детей: этиология, классификация, клиника, критерии диагностики, принципы лечения / В. Г. Арсентьев // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 43–52.
8. Bodolay, E. Undifferentiated connective tissue disease / E. Bodolay, G. Szegedi // Orvosi hetilap. – 2009. – Vol. 150, № 19. – P. 867–872.
9. Spinillo, A. Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association? / A. Spinillo [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2017. – Vol. 78, iss. 6. – P. 1–9.
10. Prockop, D. J. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy / D. J. Prockop, K. I. Kivirikko // Annual Review of Biochemistry. – 1995. – Vol. 64, iss. 1. – P. 403–434.
11. Mithieux, S. M. Elastin / S. M. Mithieux, A. S. Weiss // Advances in protein chemistry. – 2005. – Vol. 70. – P. 437–461.
12. Скальный, А. В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. – М.: Оникс 21 век, Мир, 2004. – 272 с.: ил.
13. Березовская, Г. А. Возможности лабораторной оценки состояний соединительной ткани / Г. А. Березовская, В. Л. Эмануэль // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 37–41.
14. Пискун, Т. А. Маркеры дисплазии соединительной ткани у детей с пролапсом митрального клапана / Т. А. Пискун, В. А. Прилуцкая, Г. И. Зиневич, Т. В. Пенязь, Т. В. Позняк // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2012. – С. 221–226.
15. Spinillo, A. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome / A. Spinillo, F. Beneventi, O. M. Epis, L. Montanari, D. Mammoliti, V. Ramoni, E. Di Silverio, C. Alpini, R. Caporali, C. Montecucco // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 199, iss. 6. – P. 632.e1–632.e6.
16. Жевнеронок, И. В. Клиническая и генетическая гетерогенность врожденных миопатий / И. В. Жевнеронок, Л. В. Шалькевич, А. В. Кузнецова // Медицинские новости. – 2020. – № 1. – С. 20–22.

UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE AS A MULTISYSTEM PEDIATRIC ISSUE

Shalkevich L.¹, Stashkov A.², Zhauniaronak I.¹, Prylutskaya V.³

¹ *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education*,

² *ME «MCCMR of children with psychoneurological diseases»*,

³ *Belarusian State Medical University*,

Minsk, Belarus

One of the most actual topics in pediatrics is abnormalities of connective tissue (CT). The CT dysplasia definition includes hereditary CT disorders, which are diagnosed by molecular genetic testing, and also undifferentiated connective tissue disease (UCTD). UCTD is a multifactorial disorder, the incidence of which in various regions of the world may range from 0,0136% to 87%. The pathogenesis is driven by a complex of pathological processes, which are disorders of collagen, elastin, and ground substance of CT. We have proposed modified diagnostic criteria based on the presence of specific deformations of osseous tissue, the joint hypermobility syndrome, as well as injuries of the organ systems, which greatly facilitate the identification and treatment of patients.

Key words: pediatrics, undifferentiated connective tissue disease, diagnostics.

Поступила 30.09.2021

РОЛЬ ОРГАНИЗАЦИОННО-УПРАВЛЕНЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В СНИЖЕНИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ГИПОКСИЕЙ И АСФИКСИЕЙ В РОДАХ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ

Шишко Г.А.¹, Девялтовская М.Г.², Артюшевская М.В.¹,
Калинина Т.В.¹, Мосько П.Л.³

¹ ГУО «Белорусская академия последипломного образования»,

² РНПЦ «Мать и дитя»,

³ УЗ «Клинический родильный дом Минской области»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Проанализирована частота внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах, распространенность их последствий в Республике Беларусь за период 2010 – 2020 гг. Установлено, что внедрение новых организационно-управленческих технологий позволило обеспечить снижение показателя частоты внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах с 42,9‰ в 2010 г. до 27,7‰ в 2020 году. В течение последнего десятилетия у детей первого года жизни в 3 раза снизилась заболеваемость детским церебральным параличом.

Имеется умеренная тенденция ($R^2 = 0,3884$) к росту количества психических расстройств и расстройств поведения в динамике последних 10 лет.

Ключевые слова: внутриматочная гипоксия и асфиксия в родах, состояние новорожденных по шкале Апгар, организационно-управленческие технологии, психические расстройства и расстройства поведения.

Введение. В Республике Беларусь приоритетным направлением обеспечения демографической безопасности страны является сохранение и укрепление здоровья матери и ребенка. Наиболее значимыми критериями эффективности медицинской помощи женскому и детскому населению выступают показатели перинатальной и младенческой смертности, детской заболеваемости и первичной детской инвалидности. Ведущая роль в повышении эффективности медицинской помощи матерям и детям принадлежит организационно-управленческим технологиям [1].

Цель. Определить роль организационно-управленческих технологий в снижении заболеваемости внутриматочной гипоксией и асфиксией в родах, а также их последствий у детей первого года жизни в Республике Беларусь за период 2010–2020 гг.

Материалы и методы исследования. Анализ уровня и динамики заболеваемости новорожденных внутриматочной гипоксией и асфиксией в родах в Республике Беларусь был проведен на основании данных государственной статистической отчетности: формы 1 – помощь беременным «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» за 2010–2020 годы. Материалом для анализа структуры заболеваемости болезнью нервной системы у детей грудного возраста явились данные государственной статистической отчетности формы 1 – дети «Отчет о медицинской помощи детям» за 2010–2020 годы.

Статистический анализ полученных материалов проводился с использованием методов описательной статистики. Анализ динамики состояния новорожденных (по шкале Апгар) и частоты регистрации внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах осуществлялся с использованием показателей динамического ряда. Оценка тенденции развития данных показателей осуществлялась с применением коэффициента аппроксимации (R^2), рассчитанного на основе модифицированной формулы Чеддока, в соответствии с которой при $R^2 = 0,1–0,29$ – нет динамики; $R^2 = 0,3–0,69$ – умеренная динамика; $R^2 = 0,7–0,99$ –

выраженная динамика. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета анализа данных Excel и программы «Statistica 10».

Работа выполнена в рамках ГПНИ: «Трансляционная медицина», государственная программа: «Приоритетное направление научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы», задание «Разработать методы диагностики и медицинской профилактики нарушений физиологического развития детей раннего возраста, перенесших отдельные состояния в перинатальном периоде», № госрегистрации: 20210139, дата регистрации: 19.02.2021.

Результаты исследования и обсуждение. Эффективное решение конкретных задач, направленных на укрепление здоровья женщин и детей, снижение заболеваемости и смертности, определены действующими государственными целевыми программами, обеспеченными ресурсами и межведомственным интегрированным исполнением и контролем.

В 2010 году был издан Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 января 2010 года № 52 «Об утверждении положения о равноуровневой системе перинатальной помощи и порядке ее функционирования в Республике Беларусь». В целях дальнейшего повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи беременным женщинам, роженицам, родильницам и новорожденным детям внесены изменения в организацию перинатальной помощи, что отражено в приказе МЗ РБ № 966 от 09.08.2019 г. «Равноуровневая система акушерско-гинекологической и неонатальной помощи».

Созданная в Республике Беларусь равноуровневая система перинатальной помощи в 2020 году состояла из 1 перинатального центра IV технологического уровня – (РНПЦ «Мать и дитя»), 17 перинатальных центров III уровня, 27 перинатальных центров II уровня, 64 организаций здравоохранения, относящихся к I уровню. Это позволило в последние 10 лет снизить показатель частоты внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах, что отмечено на рисунке 1.

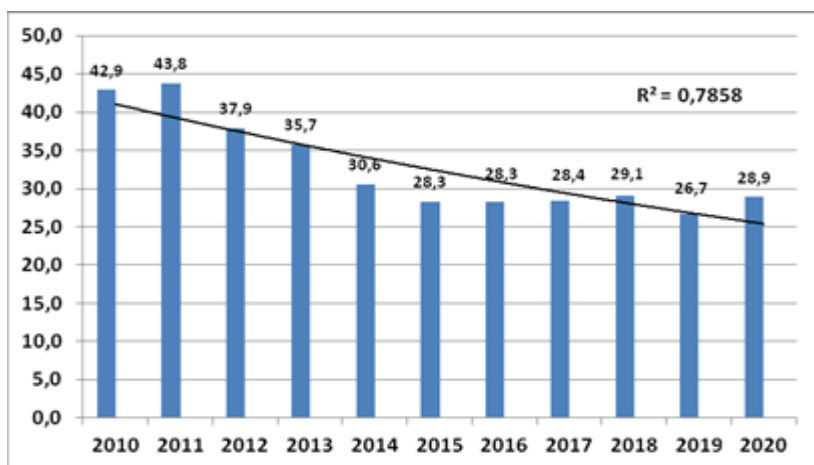


Рисунок 1 – Динамика частоты регистрации внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах в Республике Беларусь с 2010 по 2020 гг. (на 1000 живорожденных детей)

Так, в 2010 г. частота внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах составила 42,9‰, в 2020 г. – 28,9‰. Темп снижения данного показателя составил 67,3%. Динамика данного показателя в Республике Беларусь имела выраженную тенденцию к снижению ($R=0,7858$).

В Республике Беларусь в 2010–2020 гг. отмечалось снижение частоты рождения детей с оценкой 0–3 балла по шкале Апгар [2,3]

Данная шкала предложена Virginia Apgar еще в 1953 году, является несомненным достижением клинической медицины XX века. Доказано, что рождение детей с низкой

оценкой по шкале Апгар увеличивает риск как смертности, заболеваемости, так и развития тяжелых инвалидизирующих последствий у доношенных и недоношенных младенцев.

Динамика снижения частоты рождения детей с оценкой по шкале Апгар 0–3 балла как на 1-ой, так на 5-ой минуте жизни имела выраженную тенденцию к снижению, что подтверждается коэффициентом аппроксимации, составившим 0,8942 и 0,7448, соответственно, что показано на рисунке 2.

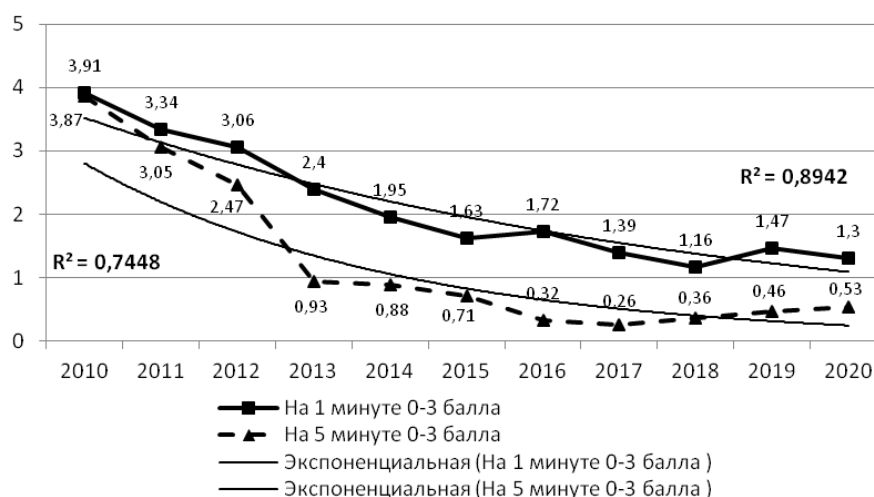


Рисунок 2 – Динамика частоты рождения детей с оценкой по шкале Апгар 0–3 балла (на 1-й и 5-й минуте после рождения)

Частота рождения детей с оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов на 1-й и на 5-й минуте жизни в 2010 – 2020 годах также снижалась, что отмечено на рисунке 3.

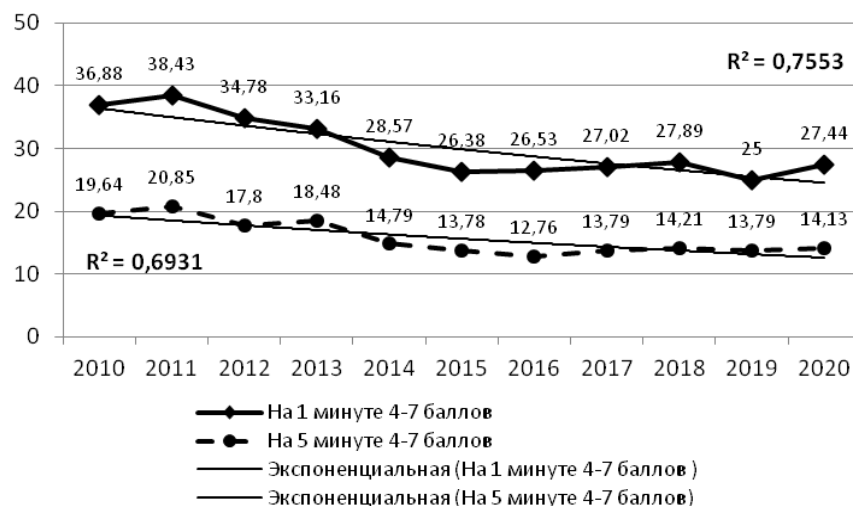


Рисунок 3 – Динамика частоты рождения детей с оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов (на 1-й и 5-й минуте жизни)

Динамика снижения частоты рождения детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 5–7 баллов имела выраженную тенденцию к снижению ($R=0,7553$), на 5-й минуте после рождения – умеренную тенденцию к снижению ($R=0,6931$). При этом следует отметить, что, начиная с 2015 г., регистрировался рост данного показателя. Темп роста частоты рождения детей с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни 5–7 баллов в период с 2015 по 2020 гг. составил 104,02% (26,38‰ в 2015 г. и 27,44‰ в 2020 г.), на 5-й минуте – 102,54% (13,78‰ в 2015 г. и 14,13‰ в 2020 г.).

Проведен анализ структуры заболеваний нервной системы у детей первого года жизни за период 2010–2020 годы. Основным заболеванием нервной системы, приводящим к инвалидности, является детский церебральный паралич [4,5]

На протяжении последних 10 лет наблюдается стабильное снижение заболеваемости детским церебральным параличом младенцев первого года жизни. Первичная заболеваемость детским церебральным параличом в 2010 году составила 28,6 случаев на 100 000 детей в возрасте до года, в 2020 году – 9,5 случая на 100 000 детей в возрасте до года. Заболеваемость детским церебральным параличом в 2020 году по сравнению с 2010 годом снизилась в 3 раза (на 27,3%).

За период с 2010 года по 2020 год снизилось количество воспалительных заболеваний центральной нервной системы. В 2010 году зарегистрировано 62,8 случая на 100 000 детей в возрасте до года, в 2020 году – 38,1 случая на 100 000 детей в возрасте до года. В целом в 2020 году по сравнению с 2010 годом количество воспалительных заболеваний центральной нервной системы снизилось в 1,6 раза (39,3%).

Существенное снижение заболеваемости детским церебральным параличом и воспалительными заболеваниями центральной нервной системы у детей первого года жизни свидетельствует о высокой эффективности созданной в Республике четырехуровневой системы перинатальной помощи. Важное место в медицинской профилактике болезней нервной системы занимают Центры раннего вмешательства. В 2018 году на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» организован кабинет катамнестического наблюдения, результатом работы которого является снижение количества и тяжести психоневрологических нарушений у недоношенных детей и младенцев, перенесших критические состояния в неонатальном периоде. В настоящее время организуется система катамнестического наблюдения указанной категории детей в г. Минске и регионах Республики.

В течение последних десяти лет отмечается рост количества психических расстройств и расстройств поведения. Диаграмма, отражающая динамику за 2010–2020 гг., представлена на рисунке 4.

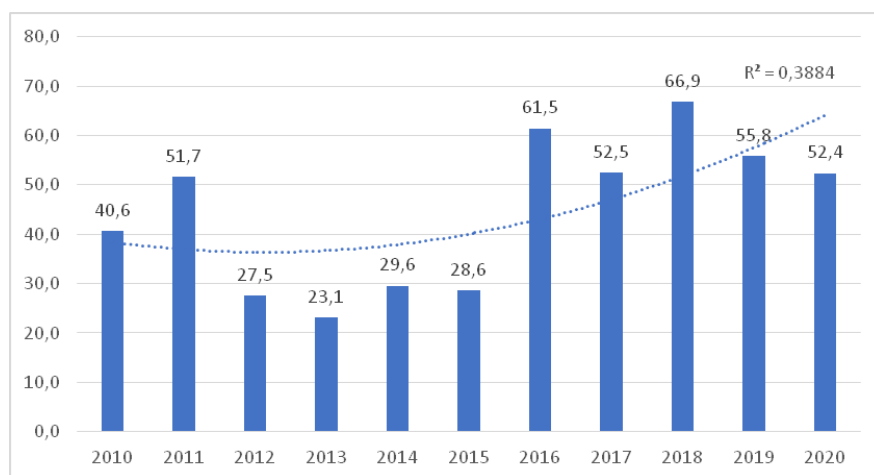


Рисунок 4 – Динамика частоты регистрации психических расстройств и расстройств поведения в 2010–2020 гг. (на 100 000 детей до 1 года)

Частота психических расстройств и расстройств поведения в 2020 году по сравнению с уровнем 2010 года увеличилась на 22,6%. В 2010 году зарегистрировано 40,6 случая на 100 000 детей в возрасте до года, в 2020 году – 52,4 случая на 100 000 детей в возрасте до года. Установлена умеренно выраженная тенденция ($R^2 = 0,3884$) к росту количества психических расстройств и расстройств поведения в период 2010–2020 гг.

Выводы:

1. Внедрение новых организационно-управленческих технологий в течение последних 10 лет позволило обеспечить снижение показателя частоты внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах с 42,9‰ в 2010 г. до 27,7‰ в 2020 г. и снижение частоты рождения детей с оценкой по шкале Апгар 0–3 балла как на 1-й, так на 5-й минуте жизни.

2. В течение последнего десятилетия у детей первого года жизни в 3 раза (на 27,3%) снизилась заболеваемость детским церебральным параличом, который в большинстве случаев является последствием внутриматочной гипоксии и асфиксии в родах.

3. На фоне снижения количества случаев детского церебрального паралича наблюдается рост количества психических расстройств и расстройств поведения на 22,6% в 2020 году по сравнению с уровнем 2010 года. Имеется умеренная тенденция ($R^2 = 0,3884$) к повышению показателя в динамике последних 10 лет.

Литература

1. Вильчук, К. У. Состояние здоровья детей в Республике Беларусь: успехи и перспективы / К. У. Вильчук, Л. А. Легкая, В. И. Волчек, Е. А. Улезко, М. Г. Девялтовская // Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. – 2019. – № 3: [Материалы 9-го конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания». «Формирование здоровья детей в современных условиях здравоохранения» и 3-го форума по питанию, Душанбе, 10–11 окт. 2019]. – С. 81.

2. Persson, M. Five and 10 minute Apgar scores and risks of cerebral palsy and epilepsy: population based cohort study in Sweden/ Persson M., Razaz N, Tedroff K, Joseph KS, Cnattingius S. //BMJ. – 2018, Feb 7. – Vol. 360, k. 207. doi: 10.1136/bmj.k207.PMID: 29437691

3. Cnattingius, S., Norman, M., Granath, F., Petersson, G., Stephansson, O., & Frisell, T. Apgar Score Components at 5 Minutes: Risks and Prediction of Neonatal Mortality / Cnattingius S., Norman M., Granath F., Petersson G., Stephansson O., Frisell, T. (2017) // Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2017. – Vol. 31, №4, P. 328–337. doi:10.1111/ppe.12360

4. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / А. Г. Антонов [и др.]; под ред. Н. Н. Володина; Ассоциация медицинских обществ по качеству, Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 887 с. : илл.

5. Девялтовская, М. Г. Последствия пре- и перинатального поражения головного мозга у детей / М. Г. Девялтовская. – Минск: Изд. центр БГУ, 2015. – 210 с.

THE ROLE OF ORGANIZATIONAL MANAGEMENT TECHNOLOGIES IN REDUCING THE INCIDENCE OF INTRAUTERINE HYPOXIA AND ASHFIXIA IN LABOR AND THEIR CONSEQUENCES

G. Shishko¹, M. Devyaltovskaya², M. Artsiusheuskaya¹, T. Kalinina¹, P. Mosko³

¹ Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,

² Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,

³ Clinical Maternity Hospital of Minsk Region,
Minsk, Belarus

The frequency of intrauterine hypoxia and asphyxia during childbirth, the prevalence of their consequences in the Republic of Belarus for the period 2010 – 2020 has been analyzed. It was found that the introduction of new organizational and managerial technologies made it possible to reduce the frequency of intrauterine hypoxia and asphyxia during childbirth from 42.9 ‰ in 2010 to 27.7 ‰ in 2020. During the last decade, the incidence of infantile cerebral palsy in children of the first year of life has decreased by 3 times. There is a moderate trend ($R^2 = 0.3884$) towards an increase in the number of mental and behavioral disorders over the past 10 years.

Keywords: intrauterine hypoxia and asphyxia during childbirth, demographic security, organizational and managerial technologies, mental and behavioral disorders.

Поступила 22.09.2021

ОСОБЕННОСТИ ВЫРАЖЕННОСТИ РЕАКЦИЙ ВНУТРИКОЖНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБ У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ

Яровая Ю.А.¹, Лозовская М.Э.¹, Васильева Е.Б.¹, Клочкова Л.В.¹,
Степанов Г.А.¹, Мосина А.В.²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,

² СПб ГБУЗ «Детская инфекционная больница № 3» МЗ РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проведен ретроспективный анализ 70 истории болезни детей 2–14 лет с активным туберкулезом органов дыхания и 52 детей 3–14 лет с остаточными посттуберкулезными изменениями за 2017–2020гг с целью сравнения выраженности реакций на пробу Манту с 2ТЕ и на пробу Диаскинтест. У детей с активным туберкулезом и ЛОР-патологией доля гиперергических и выраженных реакций на туберкулин была выше ($42,1 \pm 8,0\%$ случаев, $n=38$), чем при ее отсутствии ($18,8 \pm 6,9\%$ случаев, $n=32$, $p<0,05$); результаты пробы Диаскинтест существенно не отличались ($81,6 \pm 6,3\%$, $n=38$ и $84,5 \pm 6,4\%$ случаев, $n=32$ соответственно). Достоверных различий выраженности сравниваемых проб у детей с остаточными посттуберкулезными изменениями при наличии и отсутствии хронической ЛОР-патологии не выявлено.

Ключевые слова: дети, туберкулез, хроническая ЛОР-патология, проба Манту, проба Диаскинтест.

Введение. Иммунодиагностика туберкулеза является приоритетным методом выявления туберкулезной инфекции у детей и основана на выявлении уровня сенсибилизации организма к антигенам микобактерий туберкулеза [1,2,3]. Основными иммунодиагностическими препаратами являются аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении (очищенный туберкулин), используемый при постановке пробы Манту с 2ТЕ, и аллерген туберкулезный рекомбинантный, применяемый при постановке пробы Диаскинтест [1,2,3,4]. В настоящее время в массовом порядке показано применение пробы Манту с 2ТЕ у детей в возрасте до 7 лет включительно, пробы Диаскинтест – с 8 до 17 лет включительно; в индивидуальном порядке для верификации диагноза рекомендовано применение пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в любом возрасте [1,2,3,4]. Проба Манту с 2ТЕ, основанная на использовании туберкулина, обладает высокой чувствительностью к туберкулезным антигенам, что позволяет выявлять туберкулезную инфекцию в ранний период [5,6,7], однако, ее недостаточная специфичность часто требует проведения углубленной иммунодиагностики и других методов обследования на туберкулез [6,8,9,10]. Известно, что на интенсивность пробы Манту с 2ТЕ оказывают влияние сопутствующие заболевания, в том числе хронические заболевания ЛОР-органов, в связи с чем обострения данных заболеваний относятся к противопоказаниям постановки туберкулиновых проб [3]. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным является высокоспецифичной в отношении активной туберкулезной инфекции [1,2,3,4,6,9,10]. Отмечено, что на ее чувствительность не оказывают влияние сопутствующие состояния и заболевания, которые не снижают иммунитет [4,9,10]. На чувствительность пробы Диаскинтест влияют активность размножения и метаболизма МБТ в организме [6,8]. Авторы отмечают наибольшую чувствительность данной пробы ($71,6–96,9\%$) у детей с активным туберкулезом [9,10], в случае самопроизвольно перенесенного туберкулеза с формированием остаточных посттуберкулезных

изменений количество положительных результатов варьирует от 54,5% до 100% случаев [8,9].

В настоящее время в литературе не представлено статистических данных, анализирующих выраженность реакций пробы Манту с 2ТЕ и пробы Диаскинтест у детей и у взрослых с туберкулезом при наличии хронической ЛОР-патологии вне обострения (при обострении хронической патологии пробы не проводятся), в связи с чем сравнительная оценка выраженности данных проб у детей с туберкулезом органов дыхания и с хроническими ЛОР-заболеваниями и без таких заболеваний актуальна.

Целью исследования было сравнение выраженности реакций на пробу Манту с 2ТЕ и на пробу Диаскинтест у детей с туберкулезом органов дыхания при наличии хронической ЛОР-патологии вне обострения и при отсутствии такой патологии.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ наблюдений (за период 2017–2020 гг.) двух групп пациентов: 70 детей в возрасте от 2 до 14 лет с активными формами туберкулеза органов дыхания, которые составили 1 группу, и 52 детей в возрасте от 3 до 14 лет со спонтанно-сформированными остаточными посттуберкулезными изменениями, которые составили 2 группу наблюдения. Углубленное фтизиатрическое обследование включало применение мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости, по показаниям бронхоскопическое исследование, постановку и оценку внутрикожных иммунологических проб: Манту с 2ТЕ и Диаскинтеста, а также лабораторные, бактериологические и молекулярно-генетические исследования на микобактерии туберкулеза. Особое внимание уделялось частоте выявления гиперергических результатов (папула 17 мм и более, дополнительные элементы) и выраженных (папула 15–16 мм) пробы Манту с 2ТЕ, а также гиперергических результатов (папула 15 мм и более, дополнительные элементы) и выраженных (папула 10 мм и более) пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. У ряда детей иммунодиагностика была дополнена постановкой иммунологических тестов *in vitro*: QuantiFeron test, теста T-SPOT.TB, которые назначались с целью уточнения активности туберкулезной инфекции, в том числе в случаях отрицательной реакции на пробу Диаскинтест.

В каждой группе пациентов были выделены две подгруппы: А подгруппа (основная) – дети с сопутствующей ЛОР-патологией, Б подгруппа (контрольная) – дети без сопутствующей ЛОР-патологии. Структура ЛОР-заболеваний включала аденоидные вегетации 1 и 2 степени, хронические аденоидиты вне обострения, гипертрофию небных миндалин 1 и 2 степени, хронические тонзиллиты вне обострения. Пациенты с иммуносупрессивными, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями не были включены в исследование с целью исключения влияния данных заболеваний на результаты проб. В 1А подгруппе было 38 детей, в 1Б подгруппе – 32 ребенка; во 2А подгруппе – было 28 детей, во 2Б – 24 ребенка. Среди других сопутствующих заболеваний у детей были диагностированы неврологические заболевания, дисплазия соединительной ткани, сколиозы, минимальные аномалии сердца, дискинезии желчевыводящих путей, нарушения аккомодации глаз, пупочная грыжа. Соотношение мальчиков и девочек было примерно равным (51,6% и 48,4% пациентов соответственно).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Statistica v.6.1. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. Анализ данных эпидемического анамнеза пациентов с активным туберкулезом органов дыхания не выявил существенных его различий в сравниваемых подгруппах. Большинство детей обеих подгрупп были вакцинированы против туберкулеза: 97,4% и 87,5% пациентов в 1А и 1Б подгруппах. Из установленных очагов туберкулеза были 63,2% и 59,4% детей 1А и 1Б подгрупп соответственно,

преобладающими в обеих подгруппах были семейные виды контактов (54,2%, n=24 и 73,7%, n=19 случаев в 1А и в 1Б подгруппах).

В структуре активных форм туберкулеза органов дыхания у пациентов обеих подгрупп преобладали неосложненные формы внутригрудного туберкулеза, которые составили 55,3% и 59,4% случаев у детей 1А и 1Б подгрупп соответственно. Наиболее частой формой заболевания был туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (42,1% и 25,8% случаев в 1А и 1Б подгруппах) и первичный туберкулезный комплекс (13,2% и 21,9% случаев в 1А и 1Б подгруппах соответственно), у детей контрольной подгруппы в единичных случаях были диагностированы инфильтративный туберкулез (6,3% случаев), очаговый туберкулез (3,1% случаев), острый диссеминированный туберкулез (3,1% случаев). Осложненное течение заболевания наблюдалось у 44,7% и 40,7% пациентов 1А и 1Б подгрупп соответственно.

Выявление активных форм туберкулеза в основном происходило в фазу неполной кальцинации: в 63,2% и в 59,4% случаев в 1А и 1Б подгруппах соответственно; реже диагностика специфического воспаления была в фазу инфильтрации (26,3% и 31,3% случаев в 1А и в 1Б подгруппах), инфильтрации и начинающейся кальцинации (10,5% и 6,3% случаев в 1А и в 1Б подгруппах соответственно), инфильтрации и обсеменения (3,1% случаев в 1Б подгруппе). У обследованных пациентов 1А и 1Б подгрупп не было обнаружено выделение МБТ. Таким образом, структура форм и фаз туберкулеза органов дыхания не имела существенных различий у детей при наличии и отсутствии сопутствующей ЛОР-патологии.

У детей с активным туберкулезом и с наличием хронических заболеваний ЛОР-органов не наблюдалось более частого развития синдрома интоксикации (68,4±7,4% случаев), чем у детей контрольной подгруппы (75,0±7,7% случаев), в том числе у пациентов обеих подгрупп преобладали симптомы умеренной выраженности (47,4±8,1% и 43,8±8,8% случаев в 1А и в 1Б подгруппах соответственно, p>0,05), что свидетельствовало об отсутствии влияния хронических заболеваний ЛОР-органов вне обострения на развитие интоксикационного синдрома.

У всех детей 1 группы результаты пробы Манту с 2ТЕ были положительными, что показано на рисунке 1.



Рисунок 1 – Выраженность пробы Манту с 2ТЕ у детей с активным туберкулезом органов дыхания с сопутствующей ЛОР-патологией (1А подгруппа) и без данной сопутствующей патологии (1Б подгруппа)

У детей с активным туберкулезом органов дыхания реакции средней интенсивности при наличии хронических заболеваний ЛОР-органов отмечались реже ($42,1 \pm 8,0\%$ случаев), чем у пациентов 1Б подгруппы ($62,5 \pm 8,6\%$ случаев). Напротив, у пациентов основной подгруппы чаще наблюдались гиперергические ($18,4 \pm 6,3\%$ случаев) и выраженные реакции ($23,7 \pm 6,6\%$ случаев) на туберкулин, чем у детей контрольной подгруппы (гиперергические реакции были в $6,3 \pm 4,3\%$ случаев, выраженные реакции – в $12,5 \pm 5,9\%$ случаев). В целом удельный вес гиперергических и выраженных реакций на туберкулин у детей 1А подгруппы ($42,1 \pm 8,0\%$ случаев) оказался более высоким, чем у детей 1Б подгруппы ($18,8 \pm 6,9\%$ случаев, $p < 0,05$).

Результаты пробы Диаскинтест были положительными у всех детей 1А подгруппы и у $96,9\%$ детей 1Б подгруппы, что отображено на рисунке 2.

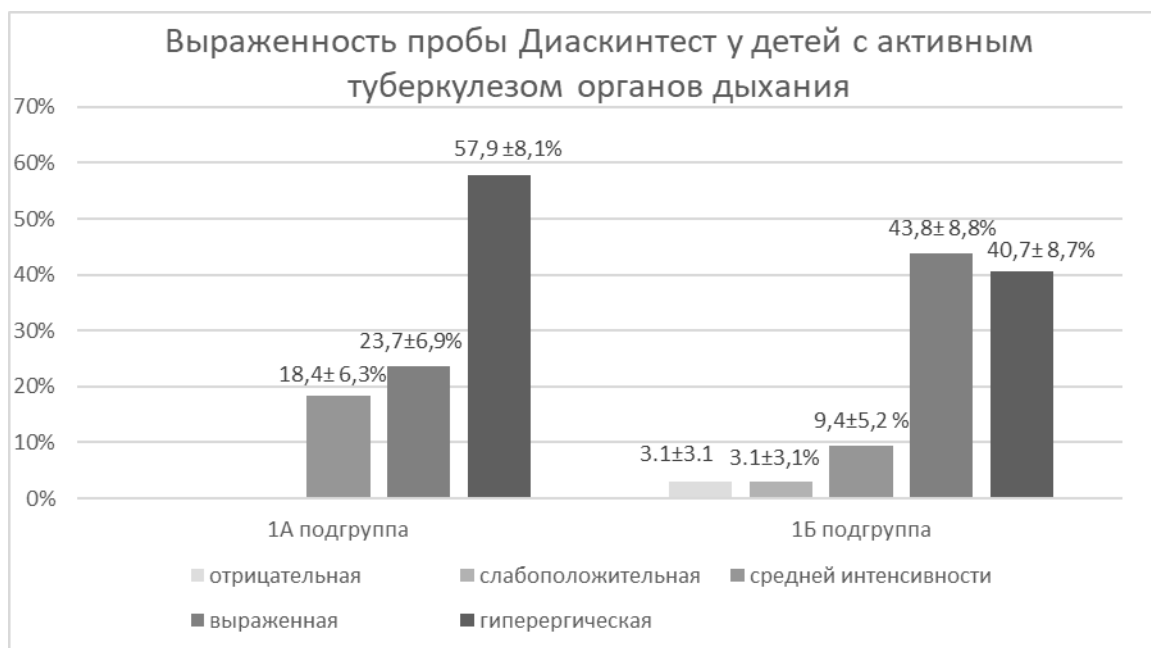


Рисунок 2 – Выраженность пробы Диаскинтест у детей с активным туберкулезом органов дыхания с сопутствующей ЛОР-патологией (1А подгруппа) и без данной сопутствующей патологии (1Б подгруппа)

Отрицательная реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный была у 1 ребенка с ограниченным первичным туберкулезным комплексом в фазе инфильтрации (после интенсивной фазы противотуберкулезной терапии реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный стала слабоположительной). У пациентов с активным туберкулезом органов дыхания при наличии хронической ЛОР-патологии несколько чаще наблюдались гиперергические реакции на пробу Диаскинтест ($57,9 \pm 8,1\%$ случаев), чем у детей 1Б подгруппы ($40,7 \pm 8,7\%$ случаев), а количество выраженных реакций было больше у детей контрольной подгруппы ($43,8 \pm 8,8\%$ случаев), чем у пациентов с хронической ЛОР-патологией ($23,7 \pm 6,9\%$ случаев). При этом, удельный вес выраженных и гиперергических реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный у детей сравниваемых подгрупп было примерно одинаковым: $81,6 \pm 6,3\%$ случаев и $84,5 \pm 6,4\%$ случаев соответственно.

У пациентов 2 группы, как и у детей 1 группы, не было выявлено существенных различий при анализе данных эпидемиологического анамнеза. Вакцинированы против туберкулеза были все дети с остаточными посттуберкулезными изменениями, один ребенок основной подгруппы был ревакцинирован против туберкулеза в возрасте 7 лет. Контакт с больными туберкулезом был установлен в $35,7\%$ и в $45,8\%$ случаев у детей 2А и 2Б подгрупп, чаще наблюдались семейные виды контактов ($40,0\%$, $n = 10$, и $63,4\%$, $n = 11$, случаев во 2А и 2Б подгруппах).

Практически все остаточные посттуберкулезные изменения были сформированы по типу обызвествления. В органах грудной полости были выявлены обызвествления в 96,4% и 95,8% случаев во 2А и 2Б подгруппах соответственно. Структура остаточных посттуберкулезных изменений в сравниваемых подгруппах была близкой: у пациентов чаще были сформированы единичные кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах (53,6% и 58,3% случаев во 2А и 2Б подгруппах), реже в легочной ткани и во внутригрудных лимфатических узлах (28,6% и 20,8% случаев во 2А и 2Б подгруппах) и в легочной ткани (14,3% и 16,7% случаев во 2А и 2Б подгруппах соответственно). Уплотненные очаги были в единичных случаях (3,6 и 4,2% случаев во 2А и 2Б подгруппах соответственно).

У пациентов 2 группы все реакции на пробу Манту с 2ТЕ были положительными, что представлено на рисунке 3.

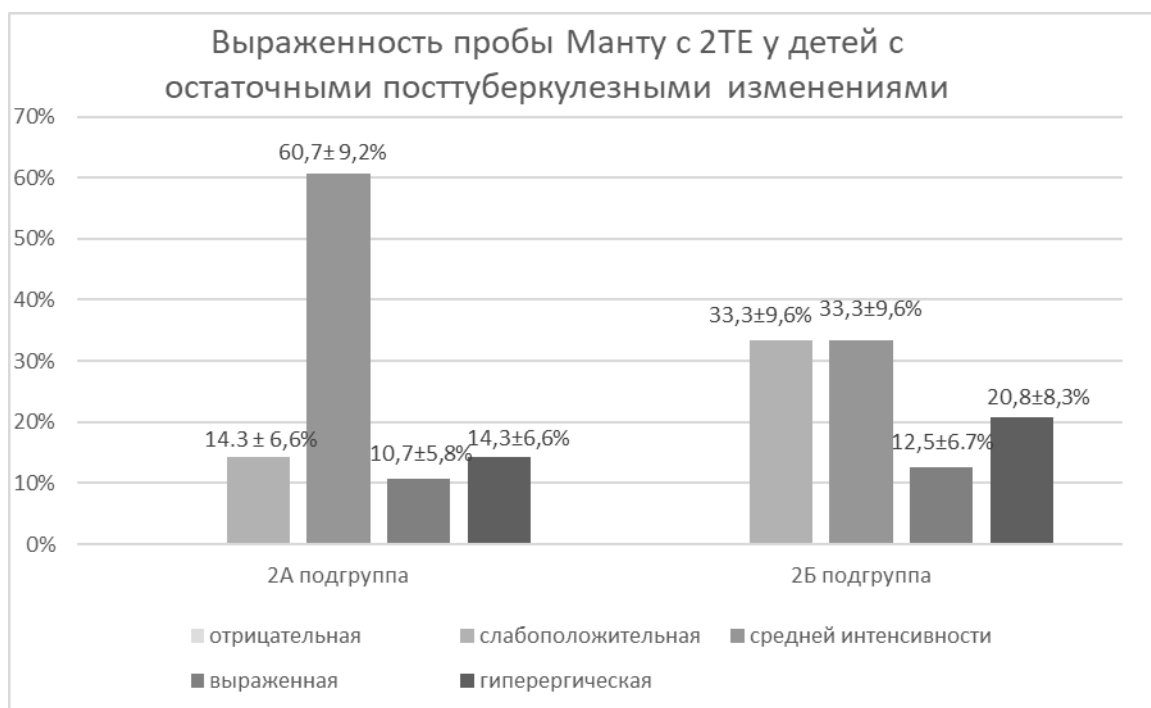


Рисунок 3 – Выраженность пробы Манту с 2ТЕ у детей с остаточными посттуберкулезными изменениями с сопутствующей ЛОР-патологией (2А подгруппа) и без данной сопутствующей патологии (2Б подгруппа)

У пациентов с хронической ЛОР-патологией преобладали реакции средней интенсивности (60,7±9,2% случаев), что было практически в 2 раза чаще, чем у детей контрольной подгруппы (33,3±9,6% случаев, $p < 0,05$). Напротив, удельный вес слабоположительных реакций на туберкулин было практически в 2 раза выше у детей контрольной подгруппы (33,3±9,6% случаев), чем у пациентов 2А подгруппы (14,3±6,6% случаев). Суммарные доли гиперергических и выраженных реакций на туберкулин у детей сравниваемых подгрупп значительно не различалось и составляли 25,0±8,2% и 33,3±9,6% случаев соответственно.

Результаты пробы Диаскинтест были положительными у детей 2А и 2Б подгрупп в 96,4±3,6% случаев и в 91,7±5,6% случаев соответственно, что показано на рисунке 4.



Рисунок 4 – Выраженность пробы Диаскинтест у детей с остаточными посттуберкулезными изменениями с сопутствующей ЛОР-патологией (2А подгруппа) и без данной сопутствующей патологии (2Б подгруппа)

Гиперергические реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный развивались несколько чаще у пациентов при наличии сопутствующих ЛОР-заболеваний (42,9±9,4% случаев), чем у детей контрольной подгруппы (29,2±9,3% случаев). Количество выраженных реакций у пациентов сравниваемых подгрупп существенно не различалось. Общее количество выраженных и гиперергических реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный было несколько больше у детей с остаточными посттуберкулезными изменениями при наличии ЛОР-патологии (82,1±7,2% случаев), чем при ее отсутствии (62,5±9,7% случаев), однако разница не была достоверной.

Обсуждение. У детей с туберкулезом органов дыхания при наличии хронической ЛОР-патологии и при ее отсутствии была отмечена сходная структура клинических форм и фаз активного туберкулеза органов дыхания, а также структура остаточных спонтанно-сформированных посттуберкулезных изменений в случае самопроизвольно перенесенного туберкулеза. Не было выявлено влияния сопутствующей хронической ЛОР-патологии вне обострения и на развитие синдрома интоксикации. При диагностике активных форм туберкулеза органов дыхания у детей с ЛОР-патологией общий удельный вес гиперергических и выраженных реакций на туберкулин было достоверно выше, чем у детей с активным туберкулезом при отсутствии заболеваний ЛОР-органов. Результаты пробы Диаскинтест несколько чаще были гиперергическими у больных туберкулезом детей при наличии ЛОР-заболеваний, однако общее количество гиперергических и выраженных реакций у детей сравниваемых подгрупп было сходным. Более выраженное реагирование на туберкулин у детей с активным туберкулезом органов дыхания и хронической ЛОР-патологией вне обострения было обусловлено длительным влиянием неспецифической сенсibilизации хронических источников инфекции. У детей с остаточными посттуберкулезными изменениями гиперергические реакции на аллерген туберкулезный рекомбинантный наблюдались несколько чаще у пациентов при наличии сопутствующих ЛОР-заболеваний, чем при

их отсутствии, однако разница не была достоверной. Доля выраженных реакций у пациентов с остаточными посттуберкулезными изменениями сравниваемых подгрупп существенно не различалась.

Выводы:

1. Удельный вес гиперергических и выраженных реакций на пробу Манту с 2ТЕ у детей с активным туберкулезом органов дыхания и хронической ЛОР-патологией (42,1±8,0% случаев) был достоверно выше, чем у детей с активным туберкулезом органов дыхания без ЛОР-патологии (18,8±6,9% случаев), что обусловлено влиянием неспецифической сенсибилизации на аллергическую пробу с туберкулином.

2. Удельный вес выраженных и гиперергических реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный у детей с активным туберкулезом органов дыхания и хронической ЛОР-патологией и у детей с активным туберкулезом органов дыхания без ЛОР-патологии был сходным (81,6±6,3% и 84,5±6,4% случаев соответственно), что свидетельствовало о высокой специфичности пробы Диаскинтест.

3. У детей с остаточными посттуберкулезными изменениями суммарные доли выраженных и гиперергических реакций на туберкулин значительно не различались у детей с сопутствующей ЛОР-патологией и без нее (25,0±8,2% и 33,3±9,6% случаев соответственно). Общий удельный вес гиперергических и выраженных реакций на аллерген туберкулезный рекомбинантный у детей с ЛОР-патологией был несколько выше (82,1±7,2% случаев), чем у детей без заболеваний ЛОР-органов (62,5±9,7% случаев), однако разница не была достоверной.

Заключение. При трактовке пробы Манту с 2 ТЕ у детей с активным туберкулезом необходимо учитывать влияние сопутствующей ЛОР-патологии (в сторону повышения результатов), менее выраженное влияние оказывает ЛОР-патология на результаты пробы Диаскинтест.

Литература

1. Туберкулез у детей: клинические рекомендации / МЗ РФ. – 2020.
2. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: Приказ Минздрава России от 29 декабря 2014 г., № 951.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей / М.: РООИ «Здоровье человека». – 2015.
4. Аксенова, В.А., Барышникова, Л.А., Клевно, Н.И. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции: методическое руководство. / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Н.И. Клевно // М., 2018. – 47 с.
5. Королюк, А.М., Кривохиж, В.Н. Необходимость туберкулинодиагностики у детей и подростков. Туберкулез и болезни легких. / А.М. Королюк, В.Н. Кривохиж // 2014. – Т. 91, №8. – С. 59–60.
6. Лозовская, М. Э., Белушков, В. В., Гурина, О. П., Васильева, Е. Б., Клочкова, Л. В. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей / М. Э. Лозовская, В. В. Белушков, О. П. Гурина, Е. Б. Васильева, Л. В. Клочкова // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 3. С. 46–50.
7. Михеева И. В., Бурдова Е.Ю., Мельникова А. А. Сравнительная оценка методов аллергодиагностики туберкулеза у детей. / И. В. Михеева, Е. Ю. Бурдова, Мельникова А.А. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 41–44.
8. Белушков, В.В., Лозовская, М.Э., Новик, Г.А., Гурина, О.П., Клочкова, Л.В., Захарова, О.П. Особенности диагностики туберкулеза у детей с аллергическими реакциями и заболеваниями. / В. В. Белушков, М. Э. Лозовская, Г. А. Новик, О. П. Гурина, Л. В. Клочкова, О. П. Захарова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 8. – С. 21–22.
9. Евсеев, П.Ю., Кондакова, М.Н., Елькин, А.В., Ковалева, Р.Г., Александрова, Н.И. Внутривенная проба с препаратом Диаскинтест в дифференциальной диагностике туберкулеза. / П. Ю. Евсеев, М. Н. Кондакова, А. В. Елькин, Р. Г. Ковалева, Н. И. Александрова // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2016. – Т. 1. – С. 29–33.
10. Слогацкая, Л.В., Сенчихина, О.Ю., Никитина, Г.В., Богородская, Е.М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 году. / Л. В. Слогацкая, О. Ю. Сенчихина, Г. В. Никитина, Е. М. Богородская // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, №1. – С. 1–5.

FEATURES OF THE SEVERITY OF REACTIONS OF INTRADERMAL IMMUNOLOGICAL TESTS IN CHILDREN WITH RESPIRATORY TUBERCULOSIS AND CHRONIC ENT PATHOLOGY

Yarovaya Yu.A.¹, Lozovskaya M.E.¹, Vasilyeva E.B.¹, Klochkova L.V.¹,
Stepanov G.A.¹, Mosina A.V.²

¹ *St. Petersburg State Pediatric Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation,*

² *SPb GBUZ «Children's Infectious Diseases Hospital No. 3»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russia*

A retrospective analysis of 70 medical histories of children aged 2–14 years with active respiratory tuberculosis and 52 children aged 3–14 years with residual post-tuberculosis changes for 2017–2020 was carried out in order to compare the severity of reactions to the Mantoux test with 2TE and to the Diaskintest. In children with active tuberculosis and ENT pathology, the proportion of hyperergic and pronounced reactions to tuberculin was higher ($42.1 \pm 8.0\%$ of cases, $n=38$) than in its absence ($18.8 \pm 6.9\%$ of cases, $n=32$, $p < 0.05$); the results of the Diaskintest did not differ significantly ($81.6 \pm 6.3\%$, $n=38$ and $84.5 \pm 6.4\%$ of cases, $n=32$, respectively). There were no significant differences in the severity of the compared samples in children with residual post-tuberculosis changes in the presence and absence of chronic ENT pathology.

Keywords: children, tuberculosis, chronic ENT pathology, Mantoux test, Diaskintest.

Поступила 12.09.2021

УДК 617.52+616.716+616.314]-007.254-053.1-07(476)

ВОЗМОЖНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИН В БЕЛАРУСИ

Ершова-Павлова А.А., Венчикова Н.А., Карпенко Г.А., Хмель Р.Д., Наумчик И.В.

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

Резюме. В работе представлены результаты анализа данных системы мониторинга Белорусского регистра врожденных пороков развития (БР ВПР) за 2009–2019 гг. и архива Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» за 2012–2019 гг. о структуре орофациальных расщелин (ОФР), возможностях и сроках их пренатальной диагностики в Беларуси.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, система мониторинга, орофациальные расщелины, ультразвуковое исследование, пренатальная диагностика.

Введение. ОФР характеризуются выраженными анатомическими дефектами и функциональными нарушениями, требуют поэтапного хирургического лечения, комплексной реабилитации. ОФР в популяциях встречаются с различной частотой [1–3], составляющей в среднем по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 0,6–1,6 на 1000 рождений. Расщелины губы (РГ) часто ассоциированы с расщелинами неба (РН) и встречаются в виде изолированных или множественных ВПР (МВПР). ОФР в составе МВПР представлены синдромами генной и хромосомной этиологии или неклассифицированными комплексами МВПР (НК МВПР).

Существенный вклад ОФР в детскую заболеваемость и инвалидность, тяжесть клинических проявлений послужили причиной их включения в инициативу ВОЗ «Заболевания с глобальным грузом», что инициировало оптимизацию эффективности пренатальной диагностики этой группы аномалий. ОФР пренатально выявляются преимущественно во 2 триместре. Пренатальная диагностика этой группы пороков остается сложной, особенно в ранние сроки гестации [4]. В последние годы активно изучаются возможности эффективного скринингового УЗ исследования в 1 триместре с использованием УЗ маркеров, способствующих визуализации дефектов орофациальной области плода в ранние сроки [5–9]. Такой подход позволит заподозрить и/или диагностировать такие дефекты в 11–13 недель гестации.

Цель исследования. Оценить структуру, возможности и сроки пренатальной диагностики ОФР в Беларуси.

Материалы и методы исследования. Для оценки структуры, возможностей и сроков пренатальной УЗ диагностики ОФР в Беларуси проведен анализ выявления этой группы пороков у плодов по базе данных системы мониторинга БР ВПР за период 2009–2019 гг. и по архиву РНПЦ «Мать и дитя» за 2012–2019 гг.

В базе данных БР ВПР учитывались все случаи ВПР в масштабах республики у новорожденных (живо- и мертворожденных) и плодов, элиминированных по генетическим показаниям с некурабельными аномалиями развития. Сбор информации проводили в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О совершенствовании учета врожденных аномалий (пороков развития) у ребенка (плода)» (№ 1172 от 01.11.2010).

Пренатальный УЗ скрининг беременных осуществляли на УЗ аппаратах экспертного класса в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь» (№ 83 от 30.01.2012).

Популяционную частоту (ПЧ) определяли, как абсолютное количество ВПР на 1000 рождений. Эффективность пренатальной диагностики (ЭПД) оценивали, как отношение пренатально диагностированных ВПР у элиминированных плодов к общему количеству зарегистрированных детей и плодов с ВПР.

Результаты и обсуждение. Анализ базы данных системы мониторинга БР ВПР показал, что за период 2009–2019 гг. всего было выявлено 2020 случаев ОФР, из них 1246 у живорожденных, 13 у мертворожденных. 761 плод с тяжелыми формами ОФР, выявленными при пренатальном скрининге беременных, были элиминированы. ПЧ составила 1,68%, ЭПД – 37,7%. О вкладе пренатальной диагностики в профилактику ОФР можно судить по их частоте у живорожденных – 1,03%, что говорит о снижении частоты этих пороков в 1,6 раза.

Структура ОФР включала изолированные формы и пороки в составе МВПР. Из 2020 случаев аномалий орофациальной области изолированные формы составили 1212 (60,0%) случаев, ассоциированные с пороками других органов и систем – 808 (40,0%) случаев. Из 808 случаев МВПР с ОФР 33,3% (269) случаев составили наследственные синдромы и 66,7% (539) случаи НК МВПР.

Наследственные синдромы с ОФР были представлены:

1. Синдромы хромосомной этиологии (187 случаев, 69,5%): Патау, 92 случая; Эдвардс, 60 случаев; Дауна, 29 случаев; Ди Джорджи ассоциация (синдром микроделеции 22q11.21), 4 случая; Вольфа-Хиршхорна (синдром микроделеции 4p16.3), 1 случай; Рассела-Сильвера, 1 случай.

2. Моногенной этиологии (11 случаев, 4,1%): Франческетти, 3 случая; Смита-Лемли-Опитца, 2 случая; ЕЕС, 2 случая; Шинцеля (acrocallosal), 1 случай; Мебиуса, 1 случай; Меккеля, 1 случай; CHARGE, 1 случай.

3. Ассоциации (24 случая, 8,9%): ADAM комплекс (амниотических тяжей), 18 случаев; SHISIS ассоциация, 5 случаев; Кантрелл ассоциация, 1 случай.

4. Тератогенной этиологии: алкогольной эмбриофетопатии (3 случая, 1,1%).

5. Аномалад Пьера-Робена (44 случая, 16,4%).

Для 539 случаев НК МВПР с ОФР определены сопутствующие пороки других органов и систем. Показано, что наиболее частыми ассоциированными пороками были ВПР костно-мышечной – 28,4% (96 форм), сердечно-сосудистой – 20,8% (45 форм) и центральной нервной системы – 19,3% (24 формы). Пороки развития других органов и систем встречались реже, с частотой 2,7–6,8%, всего 92 нозологические формы. Пороки, сопутствующие ОФР, и регистрируемые как «прочие», встречались в 13,0% случаев (63 формы).

Срок пренатального УЗ выявления был известен для 1158 случаев ОФР. Из них аномалии орофациальной области были выявлены у 167 (14,4%) плодов в 1 триместре (срок гестации 10 недель 5 дней – 13 недель 6 дней), у 595 (51,4%) плодов – во 2 триместре (срок гестации до 21 недели), у 396 (34,2%) плодов – в 3 триместре (срок гестации до 39 недель). Средний срок установления пренатального УЗ диагноза ОФР в 1 триместре составил 11 недель 5 дней, во 2 триместре – 19 недель 5 дней, в 3 триместре – 29 недель 1 день.

Анализ сроков пренатального УЗ выявления и структуры ОФР, проведенный по данным архива РНПЦ «Мать и дитя» за 2012–2019 гг., показал, что за этот период всего было выявлено 324 плода с ОФР. Изолированные формы аномалий составили 223 (68,8%) случая, в составе МВПР – 101 (31,2%) случай.

Структура ОФР и сроки их УЗ пренатального выявления представлены в таблице 1. Как видно из приведенных данных, в 1 триместре было выявлено 74 (22,8%) случая ОФР, во 2 триместре – 156 (48,2%) случаев, в 3 триместре – 94 (29,0%) случая. Преимущественным сроком пренатального выявления ОФР является 2 триместр [4]. Надо отметить, что в наших исследованиях преимущественное выявление ОФР во 2 триместре оказалось характерным для изолированных форм – 123 случая или 55,1% от всех выявленных пренатально случаев ОФР. ОФР в составе МВПП преимущественно определялись в 1 триместре – 52 случая или 51,5%.

Сроки пренатального УЗ выявления ОФР по данным архива РНПЦ «Мать и дитя» составили в 1 триместре в среднем 12 недель, во 2 триместре в среднем 19 недель 6 дней, в 3 триместре в среднем 27 недель.

Таблица 1 – Сроки пренатального ультразвукового выявления орофациальных расщелин по данным архива РНПЦ «Мать и дитя» за 2012–2019 гг.

Структура/количество ОФР	Срок УЗ выявления,%			Всего
	1 триместр	2 триместр	3 триместр	
Изолированные	22/9,9%	123/55,1%	78/35,0%	223/68,8%
В составе МВПП	52/51,5%	33/32,7%	16/15,8%	101/31,2%
Итого	74/22,8%	156/48,2%	94/29,0%	324

В таблице 2 представлены сравнительные данные сроков пренатального УЗ выявления пороков орофациальной области по результатам БР ВПР и архива РНПЦ «Мать и дитя». Как видно, возможности пренатальной УЗ диагностики ОФР в 1 триместре по данным БР ВПР составили 14,4%, по данным РНПЦ «Мать и дитя» – 22,8%. Последние в 1,6 раза превышают общереспубликанские результаты.

Таблица 2 – Сроки пренатального ультразвукового выявления орофациальных расщелин по базе данных БР ВПР и архиву РНПЦ «Мать и дитя»

Срок УЗ выявления ОФР	Выявленные ОФР,%	
	Данные БР ВПР	Данные РНПЦ «Мать и дитя»
1 триместр	14,4	22,8
2 триместр	51,4	48,2
3 триместр	34,2	29,0

Ниже приводим случаи выявления изолированных форм ОФР и ОФР в составе МВПП при скрининговом пренатальном обследовании беременных в РНПЦ «Мать и дитя».

Случай 1. Беременная 37 лет. Беременность пятая, роды пятые. Со слов беременной профессиональных вредностей, хронических заболеваний, вредных привычек не имеет. Первая беременность (2006 г.) – плод с расщелиной губы и неба (РГН), прервана в 22 недели, плод не кариотипирован. Вторая беременность (2007 г.) завершилась рождением в срок мальчика массой 3010,0 г, без особенностей развития. Третья беременность (2011 г.) завершилась родами в срок мальчика массой 2950,0 г. с врожденным пороком сердца (ВПС) – тетрада Фалло. Четвертая беременность (2017 г.) завершилась рождением девочки массой 2730,0 г., без особенностей развития.

В 12 недель 2 дня проведено популяционное скрининговое УЗИ: КТР плода 53,7, NT 1,3, носовая кость присутствует, без патологических изменений, аномалии развития у плода не выявлены. По результатам биохимического скрининга риск по синдрому Дауна, Патау, Эдвардса низкий. Учитывая анамнез – ВПС, РГН у плодов, предложена инвазивная диагностика с целью цитогенетического и молекулярно-генетического исследования плода. Кариотип плода – 46,XX. Определен кариотип родителей – норма. Молекулярно-генетическое исследование методом КФ-ПЦР: изменение числа хромосом 13, 18, 21, X, Y у плода не выявлено. Молекулярно-генетическое исследование методом MLPA: синдромы микроделеции 1p36, микроделеции 2p16.1-p15, микроделеции 2q23.1, микроделеции/дупликации 3q29, Вольфа-Хиршхорна 4p16.3, кошачьего крика 5p25, микроделеции 15q24, Рубинштейна-Тейби 16.13.3, микроделеции/дупликации 17q21.31, Фелан-МакДермида 22q13, дистальной делеции 22q11.2, Миллера-Дикера 17p13.3, Сотоса 5q3.3, Вильямса 7q11.23, Лангера-Гидиона 8q, микроделеции 9q22.3, ДиДжорджи 22q11.21, 10p13-p14, Прадера-Вилли/Ангельмана 15q12, микродупликации 22q11.21, делеции/дупликации МЕСР2, Хq28, Смита-Магениса 17p11.2 у плода не обнаружены.

УЗИ, проведенное в 18 недель 4 дня, выявило у плода расщелину губы (РГ) верхней, дефект – 1,4 мм, дефект альвеолярного отростка 2,8–3,0 мм левосторонние, в 20 недель 5 дней – РГ верхней, дефект 1,9 мм, дефект альвеолярного отростка 3,0–3,6 мм левосторонние. При эхокардиографии (Эхо КГ) ВПС у плода не выявлены. Повторные УЗИ в 22 недели 2 дня и 31 неделю 3 дня: РГ верхней левосторонняя, дефект 1,9 мм, дефект альвеолярного отростка 3,0–3,6 мм. Пренатальный диагноз: РГ верхней и альвеолярного отростка левосторонние.

Беременность завершилась рождением девочки массой 2840,0 г. Постнатальный диагноз: РГ верхней и альвеолярного отростка верхней челюсти, левосторонние. Рекомендовано: повторная Эхо КГ, УЗИ органов брюшной полости, осмотр в 6 месяцев, 1 год для исключения синдромальных форм пороков с поздней манифестацией. Наблюдение педиатра, хирурга-стоматолога.

Случай 2. Беременная 31 год. Беременность четвертая, завершилась прерыванием по генетическим показаниям. Из анамнеза: беременная профессиональных вредностей, хронических заболеваний, вредных привычек не имеет. Первая беременность (2008 г.) завершилась медицинским абортom (МА); вторая (2011 г.) – срочными родами здоровой девочкой массой 3780,0 г.; третья – МА; четвертая – настоящая.

УЗИ в 12 недель 1 день: КТР плода 55,0, NT 1,2, носовая кость не визуализируется, основание ретроназального треугольника дефектное по средней линии. При осмотре плода: отсутствие костей свода черепа, мозговые структуры не дифференцируются, представлены фрагментами; переносье уплощено, носовые кости гипоплазированы, визуализируется срединная РГН, дефект 2,5 мм. Пренатальный диагноз: ассоциация расщелин (экзенцефалия, срединная РГН). Семья приняла решение о прерывании беременности. Патоморфологическое исследование: плод мужского пола, 10 недель гестации; заключение – ассоциация расщелин (анэнцефалия, РГН срединная, дефект межжелудочковой перегородки).

Как видно из приведенных случаев, постановка УЗ пренатального диагноза в 1 триместре при ОФР в составе МВПР, особых затруднений не вызывает. При изолированных формах ОФР тактика пренатального обследования беременных существенно сложнее. В случаях наличия пороков в анамнезе, если беременная в группе риска, при предположительном диагнозе ОФР у плода для уточнения/подтверждения диагноза показаны повторные УЗИ, инвазивная диагностика с целью кариотипирования (плода и родителей), молекулярно-генетические исследования для исключения микроделеционных синдромов и другой хромосомной патологии. При подтверждении диагноза показано детальное и системное УЗ исследование, при необходимости консультирование специалистов соответствующего профиля.

Заключение. Анализ базы данных системы мониторинга БР ВПР показал, что за период 2009–2019 гг. в республике было выявлено 2020 случаев ОФР. Пренатальная диагностика, эффективность которой составила 37,7%, позволила снизить частоту ОФР с 1,68‰ до 1,03‰ среди живорожденных или в 1,6 раза.

Структура ОФР была представлена изолированными пороками (60,0%) и пороками в составе МВПР (40,0%). При ОФР в составе МВПР 33,3% случаев составили наследственные синдромы (17 нозологических форм), 66,7% случаев – НК МВПР. Чаще всего наблюдались синдромы Патау, Эдвардса, Дауна, АДАМ комплекс. В составе НК МВПР наиболее частыми ассоциированными пороками были ВПР костно-мышечной (28,4%), сердечно-сосудистой (20,8%) и центральной нервной системы (19,3%). Пороки развития других органов и систем встречались с частотой 2,7–6,8%.

Анализ сроков пренатального УЗ выявления пороков орофациальной области показал, что по данным системы мониторинга БР ВПР в республике в 1 триместре было выявлено 14,4% случаев ОФР, во 2 триместре – 51,4%, в 3 триместре – 34,2%, по данным архива РНПЦ «Мать и дитя» за 2012–2019 гг. – 22,8%, 48,2% и 29,0% соответственно. Как видно из приведенных данных, выявляемость ОФР в 1 триместре в РНПЦ «Мать и дитя» в 1,6 раза превышает общереспубликанские показатели. Суммарно в 1 и 2 триместрах этот показатель по республике составил 65,8%, по данным РНПЦ «Мать и дитя» – 71,0%, что свидетельствует о высоком уровне эффективности пренатальной диагностики в нашей стране.

Литература

- 1 Smarius, B. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology / B. Smarius, Ch. Loozen, W. Marten [et al.] // *World J. Methodol.* – 2017. – V. 7, № 3. – P. 93–100.
- 2 Gundlach, K. K., Maus, C. Epidemiological studies on the frequency of clefts in Europe and worldwide / K. K. Gundlach, C. Maus // *J. Craniomaxillofac. Surg.* – 2006. – V. 34, № 2. – P. 1–2.
- 3 Kadir, A. Systematic review and metaanalysis of the birth prevalence of orofacial clefts in low- and middle-income countries / A. Kadir, P. A. Mossey, H. Blencome [et al.] // *Cleft Palate Craniofac. J.* – 2017. – V. 54. – P. 571–581.
- 4 Lam Mak, A.S., Leung, K.Y. Prenatal ultrasonography of craniofacial abnormalities / A. S. Lam Mak, K. Y. Leung // *Ultrasonography.* – 2019. – V. 38, №1. – P. 13–24.
- 5 Венчикова, Н. А. Новые возможности пренатальной диагностики орофациальных расщелин у плода в первом триместре / Венчикова Н. А. // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 198–206.
- 6 Tonny, G., Grisolia, G., Sepulveda, W. Early prenatal diagnosis of orofacial clefts: evaluation of the retranasal triangle using a new three-dimensional reslicing technique / G. Tonny, G. Grisolia, W. Sepulveda // *Fetal Diagn. Ther.* – 2013. – V. 34. – P. 31–37.
- 7 Chaoui, R., Orosz, G., Heling, K.S., Sarut-Lopes, A. Maxillary gap at 11–13 weeks gestation: marker of cleft lip and palate / R. Chaoui, G. Orosz, K. S. Heling, A. Sarut-Lopes // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – V. 46. – P. 665–669.
- 8 Shyu, I.-L. Fetal maxillary and mandibular length in normal pregnancies from 11 weeks' to 13(+6) weeks' gestation: a Taiwanese study. / I.-L. Shyu, M.-J. Yang, H.-I. Wang [et al.] // *Taiwan. Obstet. Gynecol.* – 2014. – V. 53, № 1. – P. 53–56.
- 9 Faure, J. M., Prenatal ultrasound of cleft palate without cleft lip, the new ultrasound semiology / Faure J. M., Grosjean F., Mousty E. [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2016. – V. 48. – Issue S1. – P. 37–37.

POSSIBILITIES AND EFFECTIVENESS OF PRENATAL DIAGNOSIS OF OROFACIAL CLEFT IN BELARUS

Ershova-Pavlova A.A., Venchikova N.A., Karpenko G.A., Khmel R.D., Naumchik I.V.

*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

The article presents the results of the analysis of the database of the monitoring system of the Belarusian Register of Congenital Malformations for 2009–2019 and the archive of the

Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child» for 2012–2019 on the structure, possibilities and timing of prenatal diagnosis of orofacial cleft in Belarus.

Key words: congenital malformation, monitoring system, orofacial cleft, ultrasound examination, prenatal diagnosis.

Поступила 20.10.2021

УДК:616.831-007.234-053.1

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРОЗЭНЦЕФАЛИЧЕСКОЙ ГРУППЫ (ОБЗОР)

Зобикова О.Л.

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

Резюме. В работе представлены литературные данные о классификации аномалий переднего мозга и характеристика наиболее частых типов.

Ключевые слова: передний мозг, пороки, голопрозэнцефалия, мозолистое тело, полость прозрачной перегородки

Введение. Пороки развития головного мозга прозэнцефалической группы формируются в результате нарушений стадии вентральной индукции в раннем эмбриогенезе (5–10 недели гестации). Как видно из рисунка 1, в течение указанного периода 3 первичных мозговых пузыря (передний, средний, задний) дифференцируются, образуя структуры конечного, промежуточного, среднего, продолговатого мозга и мозжечка [1]. Передний мозг к концу 6 недели гестации представлен двумя симметрично сформированными мозговыми пузырями, образующими в последующем полушария конечного мозга и промежуточным мозгом (будущие таламус, гипоталамус).

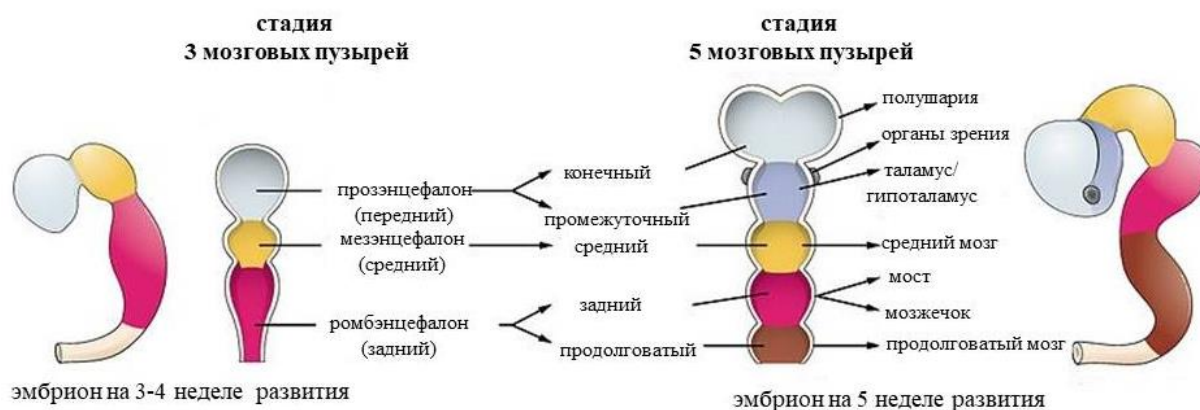


Рисунок 1 – Схематичное изображение структур головного мозга эмбриона на стадиях 3 и 5 мозговых пузырей (адаптировано из Atlas of Human Embryology [1])

Выделяют 3 группы пороков прозэнцефалической группы: аномалии формирования конечного мозга, его расщепления и дефекты развития структур средней линии [2]. Нозологические формы мальформаций прозэнцефалона представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Спектр пороков конечного мозга, формирующихся на разных этапах эмбриогенеза

Этап	Порок головного мозга
Формирование конечного мозга	Апрозэнцефалия Ателэнцефалия
Расщепление конечного мозга	Алобарная голопрозэнцефалия Семилобарная голопрозэнцефалия Лобарная голопрозэнцефалия
Развитие структур средней линии	Септооптическая дисплазия/ Септооптическая гипоталамическая дисплазия Агенезия мозолистого тела Агенезия полости прозрачной перегородки

Цель работы. Провести анализ литературных данных о классификации, представить клинико-генетическую характеристику наиболее частых типах мальформаций конечного мозга.

Результаты и обсуждение.

Аномалии формирования конечного мозга. Пороки формирования конечного мозга представлены апроз- и ателэнцефалией. При апрозцефалии не происходит развитие структур конечного и промежуточного мозга. Ателэнцефалия характеризуется отсутствием компонентов только конечного мозга при правильной организации промежуточного мозга. Дифференцировать указанные нарушения возможно только по данным патоморфологического исследования. В литературе представлены единичные наблюдения пороков формирования конечного мозга. Апроз/ателэнцефалия являются аномалиями с мультифакториальной этиологией, также рассматриваются кандидатные гены, влияющие на их формирование [3]. Апроз/ателэнцефалия диагностируется на пренатальном этапе при ультразвуковом исследовании плода, клинически имеет сходство с анэнцефалией. Отличительной особенностью апро/ателэнцефалии является наличие грубых дефектов срединных структур лица в виде единственной глазницы, цебоцефалии и др. В случаях пролонгирования беременности, как правило, происходит внутриутробная гибель плода либо рождается нежизнеспособный ребенок.

Аномалии расщепления конечного мозга. Аномалии расщепления конечного мозга представлены спектром голопрозэнцефалии (ГПЭ). ГПЭ – это структурный порок, обусловленный неполным разделением переднего мозга на полушария в вентральной его части, что отображено на рисунке 2. Частота ГПЭ среди новорожденных в оценивается от 0,63 (США, Атланта) до 2,50 (Франция, Страсбург) на 10000 новорожденных. Среди абортированных плодов этот показатель достигает 1:250 [4].

Первая серия случаев пробандов с ГПЭ датируется 1963 годом и принадлежит Demeyer W. и Zeman W. [5]. Ими же предложена классификация, согласно которой, в зависимости от тяжести порока, выделяли 3 типа ГПЭ: алобарная, семилобарная, лобарная [6]. Эти типы определяются степенью и областью неокортикального соединения. Случаи с сохранением слияния полушарий только в преоптической области, выделяют как септооптическую дисплазию, при нарушении структур таламусов – как септооптическую гипоталамическую дисплазию. Часть авторов относят септооптическую дисплазию к порокам расщепления конечного мозга, другие – к нарушениям формирования срединных структур. Единым остается мнение о том, что указанные мальформации имеют общие патогенетические паттерны. В 1993 году Barkovich A. и Quint D. впервые представили 3 пациента с неврологическими нарушениями, у которых слияние полушарий определялось не в вентральной части, как в случаях «классической» ГПЭ, а в теменной области полушарий. Данные тип

мальформаций определен как срединный межполушарный вариант (СМВ). Авторы предложили рассматривать СМВ в рамках спектра ГПЭ (рисунок 2) [7]. В настоящее время дискуссионным остается вопрос включения СМВ в континуум ГПЭ, так как патогенетический механизм формирования данного порока отличается от «классической» ГПЭ, пороков формирования конечного мозга и средней линии. На рисунке 2 представлено схематичное изображение изменений вентрикулярной системы головного мозга при разных типах ГПЭ.



Рисунок 2 – Схематичное изображение аномалий расщепления конечного мозга (адаптировано из публикации М. Leombron) [8]

В таблице 2 отображены основные структурные нарушения в спектре ГПЭ. Тяжелые типы пороков (алобарная и семилобарная ГПЭ) у большинства пробандов сопровождаются выраженными дефектами срединных структур лица и проявляются циклопией, этмоцефалией, цебоцефалией, гипотелоризмом, анофтальмом/микрофтальмом, премаксиллярной агенезией с расщелиной губы и/или неба и др. [9].

Таблица 2 – Аномалии головного мозга при различных типах ГПЭ (8)

Структура ГМ	Алобарная ГПЭ	Семилобарная ГПЭ	Лобарная ГПЭ	СМВ
Межполушарная щель	Отсутствует	Отсутствует в передней части; Определяется в задней части БП на небольшом промежутке	Рудиментарная в передней части БП; Определяется в задней части БП	Определяется в передней части; Отсутствует в париетальной/теменной области
Латеральные желудочки	Единственный желудочек	Отсутствуют/рудиментарные передние рога; Определяется задние рога	Центральное слияние лобных рогов, сообщающихся с третьим желудочком	Передние рога нормальные или рудиментарные разделены; в средней части желудочки могут сообщаться
Полость прозрачной перегородки	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует не во всех случаях
Дорсальная киста	Представлена	Представлена (в 30%)	Отсутствует	Отсутствует
Мозолистое тело	Отсутствует	Колено, тело, клюв отсутствуют; валик может определяться	Определяется / может отсутствовать колено, клюв	Колено, валик определяются; тело отсутствует
Таламусы/ базальные ганглии	Не разделены	Не разделены/частично разделены	Разделены	Разделены
Черепно-лицевые аномалии	Выраженные	Вариабельные	Легкие/отсутствуют	Отсутствуют

Примечание – ГМ – головной мозг, ГПЭ – голопроэнцефалия, СМВ – срединный межполушарный вариант, БП – большие полушария

В континуум ГПЭ также включены клинические подтипы определенные как «микроформы». Как правило, их диагностируют у родственников пробандов с классическими формами ГПЭ. В большинстве случаев это черепно-лицевые аномалии без структурных нарушений головного мозга. Клинический спектр «микроформ» включает микроцефалию, единственный центральный резец верхней челюсти, отсутствие верхней уздечки, гипотелоризм, ан-/гипосмия (агенезия обонятельных путей и луковиц), врожденный стеноз носовой апертуры, офтальмологические нарушения (птоз, микрорнеа, колобома), ретрузия средней трети лица, задержка интеллектуального развития (разной степени) [9].

Этиология ГПЭ является крайне гетерогенной. В литературе представлены данные о хромосомных, моногенных, тератогенных и мультифакториальных причинах развития порока [10]. Среди средовых факторов, признанными являются сахарный диабет 1 типа и алкоголизм у матери [11]. Также опубликованы данные о пробандах с ГПЭ, у которых была отмечена связь с пренатальным воздействием лекарственных препаратов (ретиноевой кислоты, ингибиторов биосинтеза холестерина) или с инфекционными заболеваниями (цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, краснуха) [12]. Цитогенетические нарушения диагностируются у 40–50% пробандов с ГПЭ, в 25% пороки обусловлены генными мутациями [13,14]. Моногенные причины приводят к формированию ГПЭ как системного порока ЦНС, так и в составе синдромальной патологии [15,16]. В международной базе ОММ выделено 13 типов несиндромальной ГПЭ, что представлено в таблице 3.

При наличии сочетанных пороков ГПЭ может быть компонентом генетического синдрома. В таблице 4 представлены наиболее частые нозологии, включающие ГПЭ.

Таблица 3 – Типы несиндромальной ГПЭ [17]

Фенотип	Номер фенотипа в ОММ	Ген	Локализация гена	Номер гена в ОММ	Тип наследования
Голопрозэнцефалия тип 1	236100	HPE1	21q22.3	236100	АД, ЕС
Голопрозэнцефалия тип 2	157170	SIX3	2p21	603714	АД
Голопрозэнцефалия тип 3	142945	SHH	7q36.3	600725	АД
Голопрозэнцефалия тип 4	142946	TGIF1	18p11.31	602630	АД
Голопрозэнцефалия тип 5	609637	ZIC2	13q32.3	603073	АД
Голопрозэнцефалия тип 6	605934	HPE6	2q37.1-q37.3	605934	ЕС
Голопрозэнцефалия тип 7	610828	PTCH1	9q22.32	601309	АД
Голопрозэнцефалия тип 8	609408	HPE8	14q13	609408	ЕС
Голопрозэнцефалия тип 9	610829	GLI2	2q14.2	165230	АД
Синдром делеции 1q41-q42	612530	Del 1q41q42	1q41-q42	612530	ЕС
Голопрозэнцефалия тип 11	614226	CDON	11q24.2	608707	АД
Голопрозэнцефалия тип 12, с/без агенезией поджелудочной железы	618500	CNOT1	16q21	604917	АД
Голопрозэнцефалия тип 13, X-сцепленная	301043	STAG2	Xq25	300826	ХсцД, ХсцР

Примечание – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, ХсцД – Х-сцепленный доминантный, ХсцР – Х-сцепленный рецессивный, ЕС – единичные случаи.

Среди наследственных факторов, приводящих к развитию пороков переднего мозга, значительная роль принадлежит генам, контролирующим морфогенез и раннее развитие зародыша. В частности представителями одного из семейств эмбриональных генов являются гомеобоксные гены (*Hox*). Продукты этих генов – транскрипторные факторы осевой дифференцировки эмбриона. Описанные кандидатные гены для апро-/ателэнцефалии и несиндромальной ГПЭ являются компонентами эмбрионального сигнального пути *Sonic Hedgehog* [12]. Большинство генов ответственны за выработку транскрипторных факторов, способных активировать или подавлять экспрессию генов, участвующих в сегментации, индукции, миграции, дифференцировке и апоптозе клеток. Тем самым нарушается морфогенез на эмбриональном и постэмбриональном этапе развития.

Таблица 4 – Перечень синдромов, включающих ГПЭ

Синдром	ОМIM синдрома	Ген / локус	ОМIM гена	Локализация гена	Тип наследования
CHARGE (акроним)	214800	<i>CHD7</i> <i>SEMA3E</i>	608892 608166	8q12.2 7p21.11	АД
Палистера-Холла	146510	<i>GLI3</i>	165240	7p14.1	АД
Смита-Лемли-Опица	270400	<i>DHCR7</i>	602858	11q13.4	АР
Рубинштейна-Тейби	180849	<i>CREBBP</i>	600140	16p13.3	АД
	613684	<i>EP300</i>	602700	22q13.2	АД
	610543	Del 16p13.3	610543	16p13.3	АД
Вело-кардио-лицевой	192430	<i>TBX1</i>	502054	22q11.2	АД
Меккеля (15 типов)	249000 и др	<i>MKCI</i> и др.	609883 и др.	17q22 и др.	АР (все)
Псевдотрисомии 13	264480	не описан	-	-	АР, ЕС
Фетальной акинезии	300073	не описан	-	-	ХсцР, ЕС
Харсфилда	615465	<i>FGFR1</i>	136350	8p11.23	АД
Ламботта	245552	не описан	-	-	ЕС
Штейнфелда	184705	не описан	-	-	АД, ЕС
Амелии, расщелины губы, ГПЭ	603357	не описан	-	-	ЕС
Гидролетальный	236680	<i>HYLS1</i>	610693	11q24.2	АР
	614120	<i>KIF7</i>	611254	15q26.1	АР
Агнатии-отоцефалии	202650	<i>PRRX1</i>	167420	1q24.2	АД, АР
Гипоплазии зрительных нервов и аномалий ЦНС	206900	<i>SOS2</i>	184429	3q26.33	АД
ГПЭ с краниосиностозом	601370	не описан	-	-	ЕС
Танатофорная дисплазия II типа	187601	<i>FGFR3</i>	134934	4p16.6	АД

Примечание – аутомно-доминантный, АР – аутомно-рецессивный, ХсцР – Х-сцепленный рецессивный ЕС – единичные случаи.

ГПЭ обуславливает множественные нарушения, приводящие к неблагоприятному витальному и/или неврологическому прогнозу:

- неврологические осложнения: задержка психо-моторного и речевого развития (согласуется с тяжестью порока), эпилепсия, гипотония, спастичность, дистония и др.;
- нарушения вскармливания могут быть вызваны аксиальной гипотонией, расщелиной губы и / или неба, гастроэзофагеальным рефлюксом, удушьем, медленным приемом пищи и частыми паузами. Они коррелируют с вариантом ГПЭ – до 2/3 случаев с алобарным/семилобарным типом требуют применения гастростомических зондов;
- вегетативная дисфункция: нестабильность температуры, частоты сердечных сокращений и / или дыхания;
- эндокринологические расстройства: несахарный диабет, дефицит гормона роста, гипоплазия надпочечников, гипогонадизм, гипоплазия щитовидной железы (в случаях слияния базальных ганглиев).

Дети с тяжелыми типами ГПЭ умирают в младенчестве или в раннем детском возрасте. Витальный прогноз пробандов с лобарной ГПЭ благоприятен, но все они имеют неврологические нарушения и задержку интеллектуального развития [12].

Все пробанды с нарушением формирования и часть наблюдений с дефектом расщепления конечного мозга имеют срединные аномалии развития лицевого скелета и зрительного анализатора. Это обусловлено общим вентральным патогенетическим паттерном на этапах раннего эмбриогенеза, влияющего на формирование оптической плакоды, структур лица и переднего мозга.

Аномалии развития структур средней линии.

Мозолистое тело (МТ). Аномалии развития МТ являются наиболее частой патологией среди дефектов развития структур средней линии головного мозга. МТ является самой большой комиссурой головного мозга и играет важную роль в интеграции между полушариями. Основная закладка МТ происходит на 6–12 неделях внутриутробного развития, окончательное формирование завершается после рождения. МТ состоит из четырех сегментов: клюва, колена, тела и валика, что представлено на рисунке 3.



Рисунок 3 – Анатомический образец головного мозга взрослого пациента в сагитальном срезе: мозолистое тело в норме (1 – клюв, 2 – колено, 3 – тело, 4 – валик) [18]

Под агенезией МТ понимают полное его отсутствие. Дисгенезия (частичная агенезия) МТ представляет собой структурную мальформацию с отсутствием не менее 1 его составляющего (колена, тела, валика или клюва). Агенезия/дисгенезия МТ может быть изолированным пороком головного мозга, системным (сочетаться с другими аномалиями ЦНС) или входить в комплекс множественных врожденных пороков развития (МВПР) в составе моногенного или хромосомного заболевания. Несиндромальная изолированная агенезия МТ как правило протекает бессимптомно. Однако распространенность бессимптомных случаев неизвестна. Частота агенезии МТ оценивается от 1,8 на 10 000 в общей популяции до 230–600 на 10 000 у детей с нарушениями развития нервной системы [19, 20].

Причиной формирования аномалий МТ могут быть хромосомный дисбаланс, метаболические нарушения, внутриутробные инфекции, воздействие тератогенов, недоношенность и др. (21). Согласно мета-анализу опубликованных результатов по

случаям с изолированной агенезией/дисгенезией МТ, крупный хромосомный дисбаланс среди пациентов с аномалиями МТ регистрируется в 4,8–7,45% случаев, значимых CNV у плодов с изолированным АСС и нормальным кариотипом – 5,7%.

Исходы психо-моторного и речевого развития у пробандов с аномалиями МТ чрезвычайно различаются даже у детей, имеющих сходные нейроанатомические профили. Наиболее частыми симптомами являются задержка двигательных, когнитивных функций, речи, эпилепсия, нарушение социальной адаптации. Также опубликованы результаты, подтверждающие связь между аномалиями МТ и психоневрологическими проявлениями, такими как депрессия, шизофрения, биполярное расстройство, сложности обучения [22].

Полость прозрачной перегородки (ППП). ППП – это пространство спереди ограниченное коленом МТ, сверху – телом МТ, сзади – передними ножками и столбами свода мозга, снизу – передней комиссурой и клювом МТ, латерально – листками прозрачной перегородки. В норме ППП присутствует у плодов с 17 до 37 недели внутриутробного развития, далее она облитерируется в дорсально-вентральном направлении. В редких случаях описано присутствие ППП у подростков и взрослых. Считается, что ППП является компонентом перегородки гиппокампа и лимбической системы, которая регулирует инстинкт, аффект, настроение и поведение [23]. Агенезия ППП у плода считается маркером нарушения развития конечного мозга и может быть проявлением системного порока ЦНС (ГПЭ, септо-хиазмальной дисплазии, агенезии МТ) в редких случаях является изолированной аномалией развития. Исходы при системных нарушениях определяются этиологическими причинами и тяжестью пороков и, как правило, дети имеют множественные неврологические нарушения. Изолированная агенезия ППП с коммуникацией передних рогов боковых желудочков относится к малым аномалиям развития головного мозга и представлена как у бессимптомных пациентов так у пробандов с неврологическими и психиатрическими проявлениями [24, 25].

Заключение. Аномалии развития конечного мозга – это этиологически гетерогенная группа патологических состояний, в происхождении которых играют роль как экзогенные, так и наследственные факторы. Младенцы с пороками формирования и тяжелыми формами нарушений расщепления конечного мозга имеют неблагоприятный витальный прогноз с высокими рисками антенатальной гибели плода/младенческой смертностью. Все дети с лобарной ГПЭ, СХД имеют неврологические нарушения и задержку интеллектуального развития. Большинство пробандов с агенезией полости прозрачной перегородки и пациентов с изолированной агенезией мозолистого тела не имеют патологических нарушений. С учетом значительной клинической вариабельности и генетической гетерогенности пороков переднего мозга важным является вопрос медико-генетического консультирования семей, имеющих пораженных членов для определения рисков повторения и объема пренатальных диагностических процедур в зависимости от этиологических факторов.

Литература

1. Larry, R. Cochard Netter's Atlas of Human Embryology: Cop. by Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2012. – 290 p.
2. Leombroni, M. Fetal midline anomalies: diagnosis and counselling Part 1: Corpus callosum / M. Leombroni [et al.] // Eur.J. of Paediatric Neurolog. – 2014. – Vol. 22, № 6. – P. 951–962.
3. Pasquier, L. First occurrence of aprosencephaly/atelencephaly and holoprosencephaly in a family with a SIX3 gene mutation and phenotype/genotype correlation in our series of SIX3 mutations / L. Pasquier [et al.] // J. Med. Genet. – 2005. – Vol. 42, № 1. – С 4–8.
4. Matsunaga, E., Shiota, K. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases / E. Matsunaga, Shiota K. // J.Teratolgy – 1977. – Vol. 16, № 3. – P.261–272.
5. Demyer, W., Zeman, W. Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate: clinical, electroencephalographic and nosologic considerations / Demyer W., Zeman W. // J. Confin. Neurol. – 1963.– Vol. 23. – P. 1–36.

6. Demyer, W. The Face Predicts the Brain: Diagnostic Significance of Median Facial Anomalies for Holoprosencephaly (Arhinencephaly) / W.Demyer [et al.] // J. Pediatrics. – 1964. – Vol. 34. – P. 256–263.
7. Barkovich, A. J., Quint, D. J. Middle interhemispheric fusion: an unusual variant of holoprosencephaly / Barkovich A. J., Quint D. J. // Am. J. Neuroradiol. – 1993. – Vol. 14. – P. 431–440.
8. Leombroni, M. Fetal midline anomalies: diagnosis and counselling Part 2: Septal anomalies / M. Leombroni [et al.] // Eur. J. of Paediatric Neurology – 2018. – Vol. 22. – P.951–962.
9. Tekendo-Ngongang, C. Holoprosencephaly Overview GeneReviews [Electronic resource] / C. Tekendo-Ngongang [et al.]. – Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1530/pdf/Bookshelf_NBK1530. – Date of access: 15.10.2021.
10. Summers, A. Nongenetic risk factors for holoprosencephaly: An updated review of the epidemiologic literature / A. Summers [et al.] // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2018. – Vol. 178, №2. – P.151–164.
11. Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers / M.Barr [at al.] // J. Pediatr. – 1983. – Vol. 102, № 4, – P. 565–568.
12. Dubourg, C. Holoprosencephaly [Electronic resource] / C. Dubourg [et al.] // Orphanet J. of Rare Diseases. – 2007. – Mode of access: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-2-8> – Date of access: 15.10.2021.
13. Solomon, B. D. Holoprosencephaly: A clinical genomics perspective / B.D. Solomon [at al.] // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2018. – Vol. 178, №2. – P. 194–197.
14. Hu, T. Cytogenetics and holoprosencephaly: A chromosomal microarray study of 222 individuals with holoprosencephaly / T. Hu [et al.] // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2018. – Vol 178, №2. – P.175–186.
15. Kruszka, P. Molecular testing in holoprosencephaly / P. Kruszka [et al.] // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2018. – Vol.178, №2. – P. 187–193.
16. Kruszka, P., Muenke, M. Syndromes associated with holoprosencephaly / Kruszka P., Muenke M. // Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet. – 2018. – Vol. 178, № 2. – P. 229–237.
17. Phenotypic Series – PS236100 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS236100>. – Date of access: 15.10.2021.
18. Santo, S. Counseling in fetal medicine: agenesis of the corpus callosum / S. Santo [et al.] // J.Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 40. – P. 513–521.
19. Schell-Apacik, C. C. Agenesis of the corpus callosum: clinical, genetic and neuroimaging findings in a series of 41 patients / C. C. Schell-Apacik [et al.] // Am. J. of Med. Genetics – 2008. – Vol.146A. – P. 2501–2511.
20. D'Antonio, F. Outcomes Associated With Isolated Agenesis of the Corpus Callosum: A Meta-analysis / F. D'Antonio [et al.] // J.Pediatrics – 2016. – Vol. 138, №3
21. Paul, L. K. Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity / L.K Paul [et al.] // J. Nat. Rev. Neurosci. – 2016. – Vol.8. – P.287–299.
22. Popoola, O. Neuropsychiatric Manifestations of Partial Agenesis of the Corpus Callosum: A Case Report and Literature Review [Electronic resource] / O. Popoola [et al.] // J. Case Rep Psychiatry. – 2019. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31019828>. – Date of access: 15.10.2021.
23. Crooks D. The relationship between cavum septum pellucidum and psychopathic traits in a large forensic sample / D. Crooks [et al.] // J. Neuropsychologia – 2018. – Vol.112. – P.95–104.
24. Damaj, L. Pediatric outcome of children with the prenatal diagnosis of isolated septal agenesis / L. Damaj [et al.] // J. Prenat. Diagn. – 2010. – Vol. 30 – P.1143–1150.
25. Choi, K.-Y., Eun, J.-P., Choi, H.-Y. Relationship between Cavum Septum Pellucidum and Epilepsy / K.-Y. Choi, J.-P.Eun, H.-Y. Choi // J. Korean Neurosurg. Soc. – 2004 – Vol.36 – P.13–17

CONGENITAL MALFORMATION OF PROSENCEPHALON

Zobikova O.L.

*The Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

The work presents literature data on the classification of forebrain anomalies and characteristics of the most common types.

Keywords: prosencephalon, malformation, holoprosencephaly, corpus callosum, cavum septum pediculum.

Поступила 15.10.2021

СИНДРОМ КОСТЕЛЛО: ЭТОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Зобикова О.Л.¹, Наумчик И.В.¹, Румянцева Н.В.¹,
Ринкевич Е.П.¹, Сивицкая Л.Н.²

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

² ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Беларусь

Резюме. Синдром Костелло (СК) (OMIM#218040) – редкое моногенное заболевание, характеризующееся множественными аномалиями развития: макросомией при рождении, диффузной мышечной гипотонией, задержкой психо-моторного и физического развития в детском возрасте, грубыми чертами лица, нарушениями сердца (гипертрофическая кардиомиопатия, врожденные пороки сердца, аритмия), предрасположенностью к развитию опухолей. Представлено клиническое наблюдение пациента с синдромом Костелло, обусловленного спорадической мутацией гена *HRAS*: с.37G>T (p.Gly13Cys)

Ключевые слова: Ras/MAPK сигнальный путь, синдром Костелло, ген *HRAS*.

Введение. В 1971 и 1977 гг J. Costello описал двух пациентов с необычными лицевыми дисморфиями, неврологическими и эктодермальными нарушениями. У пробандов также отмечалась, задержка физического, моторного и интеллектуального развития [1]. СК является редким моногенным заболеванием. В литературе представлено около 300 наблюдений, частота синдрома оценивается 1: 300000–1,25 миллиона среди живорожденных [2].

СК входит в группу заболеваний RASopathy, его патогенез связан с нарушением регуляции Ras/MAPK сигнального пути. Данный путь отвечает за процессы дифференцировки, пролиферации и апоптоза клеток [3]. Этиологической причиной СК являются спорадические патогенные мутации гена *HRAS* в зародышевой линии клеток. Большинство мутаций *HRAS* происходит в отцовских гаметах, что связывают с «пожилым» возрастом отцов [4]. Соматические мутации гена *HRAS* вызывают развитие опухолей. Мутации *HRAS*, обуславливающие развитие СК, приводят к усилению функции за счет активации белка RAS и других механизмов регуляции пути Ras/MAPK сигнального пути [4,5]. Ввиду того, что продукт гена *HRAS* (белок) экспрессируется во всех клетках, заболевание имеет мультисистемный характер поражения [1].

Описаны пренатальные признаки СК у плода: увеличения воротникового пространства по данным ультразвукового исследования (УЗИ) в 1 триместре беременности, укорочение плечевых и бедренных костей, фетальная тахикардия, макросомия, многоводие (во 2–3 триместре) и высокая частота преждевременных родов.

Постнатальные клинические проявления представлены грубыми чертами лица, относительной макроцефалией, трудностями вскармливания и диффузной мышечной гипотонией в раннем детском возрасте, задержкой физического и психо-моторного развития. Характерными эктодермальными нарушениями являются дряблая, мягкая кожа, глубокие ладонные и подошвенные складки, гиперкератоз, гиперпигментация (смуглый цвет кожных покровов), тонкие, вьющиеся, редкие волосы, у части пациентов – папиломы лица и перианальной области. Для СК наиболее типичны поражения сердца в виде гипертрофической кардиомиопатии и/или стеноза легочной артерии, часто встречаются различные виды аритмий. Часть пациентов имеет пороки центральной нервной системы (аномалия Арнольда-Киари 1 типа, гидроцефалия),

которые могут формироваться по мере роста ребенка. Доброкачественные и злокачественные солидные опухоли встречаются примерно у 15% пробандов, наиболее частыми из которых являются рабдомиосаркома, нейробластома, плоско-клеточная карцинома мочевого пузыря [2].

СК диагностируется у пациентов после рождения на основании характерного фенотипа и подтверждается молекулярно-генетическими методами. При изучении корреляции генотип-фенотип среди конкретных патогенных вариантов было отмечено, что риск злокачественных опухолей быть выше у пробандов с заменой p.Gly12Ala (4/7), чем у пациентов с вариантом p.Gly12Ser (4/65); тяжелый неонатальный фенотип связан с аминокислотной заменой p.Gly12Ala, p.Gly12Cys; более мягкие клинические проявления отмечены у лиц с вариантами p.Thr58Ile и p.Ala146Val [6].

Цель исследования. Установление причины заболевания у ребенка с задержкой психо-моторного развития и множественными аномалиями, определение риска повторения в семье при проведении медико-генетического консультирования.

Материалы и методы. Пробанд – девочка в возрасте 2 лет. Оценка физического развития ребенка проведена с использованием программы «Anthro». Исследование геномной ДНК выполнено из образцов буккального эпителия с использованием панели TruSight One Sequencing Panel (Illumina Inc., USA), мутация валидирована секвенированием по Сэнгеру у пациента и его родителей.

Результаты и обсуждение. Пробанд – девочка, 2 ребенок в семье у клинически здоровых родителей, семейный анамнез неотягощен.

Беременность пробандом 2, протекала с угрозой прерываний в сроке 6–8 недель гестации, на фоне острой респираторной вирусной инфекцией на 16-й неделе. УЗ данные плода и биохимические показатели крови беременной в сроке 11 недель оценены без патологии. С учетом повышенных возрастных рисков по хромосомным аномалиям, выполнен амниоцентез. Полученные результаты свидетельствовали о нормальном женском кариотипе плода (46,XX). УЗ-исследование на 25 неделе гестации установило наличие многоводия, данные фетометрии плода (окружность головы, окружность живота, предполагаемая масса плода) соответствовали 90 р.с. Так как многоводие было расценено, как признак инфекционных осложнений, женщина госпитализирована для стационарного лечения. В 30 недель беременности многоводие и макросомия плода сохранялись, дополнительно отмечалось незначительное укорочение плечевых и бедренных костей без деформации. Беременность завершилась преждевременно в сроке 34 недели гестации, роды были осложнены слабостью родовой деятельности.

Девочка родилась с оценкой по шкале Апгар 8/9, антропометрическими данными, превышающими средние возрастные показатели новорожденных данного срока: массой тела – 3590,0 гр (>97 р.с.), длиной тела – 48 см (97 р.с.), окружностью головы – 33 см (90 р.с.). С рождения отмечались черепно-лицевые дисморфии: макроцефалия, высокий, широкий лоб, гипертелоризм, телекант, большой рот, короткая шея с избыточной кожной складкой. У ребенка наблюдалось диспропорциональное телосложение за счет умеренного укорочения проксимальных отделов конечностей, кожные покровы на ладонях и стопах с выраженной складчатостью, постаксиальная полидактилия левой кисти.

Ребенок в грудном возрасте и раннем детстве развивался с задержкой физического развития на фоне мышечной гипотонии и сложностями вскармливания. Отмечалось отставание в моторном и психо-речевом развитии: самостоятельно сидит девочка с 1 года 7 месяцев, стоит у опоры с 1 года 9 месяцев, ходит с 2 лет. В 10 месяцев по результатам ЭХО КГ отмечалась незначительно выраженная гипертрофия миокарда обоих желудочков, уменьшены объемы обоих желудочков, умеренная обструкция выносящего тракта правого желудочка.

При осмотре ребенка генетиком в возрасте 2 лет 9 месяцев антропометрические данные массы тела соответствовали средним значениям (13 кг – 44 рс), отмечалась

задержка роста (86 см – 2,5 рс), макроцефалия (окружность головы 51см – 97 рс), определялись умеренная задержка психо-речевого развития, низкий рост, лицевые дисморфии (представлены на рисунке 1), непостоянное сходящееся косоглазие, диспропорциональное телосложение с короткой шеей, умеренным укорочением конечностей по типу ризомелии.



Рисунок 1 – Фенотипические проявления СК у ребенка в возрасте 2-х лет.

А – высокий, широкий лоб, редкие брови с неправильным ростом волос, широкая переносица, эпикант, длинный фильтр, тонкая верхняя губа.

Б – короткая шея с избыточной кожной складкой, светлые, редкие волосы.

В – толстая, грубая кожа на стопах.

Структурной патологии органов брюшной полости и щитовидной железы по данным УЗ-исследований диагностировано не было. По результатам ЭХО-КГ установлены признаки гипертрофии миокарда правого желудочка.

С учетом фенотипа ребенка и сочетанных аномалий развития в виде гипертрофической кардиомиопатии, низкорослости, задержки психо-речевого развития рекомендовано молекулярно-генетическое исследование с использованием панели, включающей гены группы RASopathy. Выявленная патогенная мутация гена HRAS: с.37G> Т (p.Gly13Cys) в гетерозиготном состоянии, позволила подтвердить клинический диагноз СК. Секвенированием по Сенгеру образцов родителей данная мутация не диагностирована.

Заключение. Представленное наблюдение в 2 года 9 месяцев демонстрирует узнаваемый клинический фенотип СК. Важно помнить, что в младшей возрастной категории часть нарушений может еще не проявляться. Так в нашем наблюдении гипертрофическая кардиомиопатия дебютировала в 10 месяцев, других пороков развития на момент осмотра не отмечалось. В тоже время, макросомия при рождении и выраженная задержка физического и психо-моторного развития после рождения в сочетании с «грубыми» чертами лица и эктодермальными проявлениями (смуглая, мягкая кожа, глубокие складки на ладонях и подошвах, редкие тонкие волосы и брови) являются патогномичными для СК и позволяют заподозрить диагноз уже на 1 году жизни. Установление генетической причины заболевания у пробанда позволило установить причину и оценить риск повторного рождения ребенка с СК в данной семье. С учетом спорадической мутации риск повторения низкий.

Литература

1. Gripp, K. Costello syndrome: Clinical phenotype, genotype, and management guidelines / K. Gripp [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2019 г – Vol. 79(9) – P.1725–1744.
2. Gripp, K., Rauen, K. A. Costello Syndrome [Electronic resource] / K. Gripp, K. A. Rauen // GeneReviews. – 2019. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1507>. – Date of access: 15.10.2021.

3. Tidyman, W. E., Rauen, K. A., Noonan, Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes: dysregulation of the Ras-MAPK pathway / Tidyman W. E., Rauen K. A. // J.Expert Rev Mol Med. – 2008. – Vol. 10. – P. 145–149.
4. Aoki, Y. Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome / Y Aoki. [et al.] // J. Nature Genetics. – 2005 – Vol. 37, №10 – P.1038–1040.
5. Gripp, K. W., Kolbe, V., Brandenstein, L. I., Rosenberger, G. Attenuated phenotype of Costello syndrome and early death in a patient with an HRAS mutation (c.179G>T; p.Gly60Val) affecting signalling dynamics / Gripp K. W., Kolbe V., Brandenstein L. I., Rosenberger G. // J.Clinical Genetics. – 2017. – T. 92, №3 – P. 332–337.

COSTELLO SYNDROME: ETHOLOGY, PATHOGENESIS, FEATURES OF THE PHENOTYPE ON THE EXAMPLE OF CLINICAL CASE

Zobikova O.L.¹, Naumchik I.V.¹, Rumynceva N.V.¹, Rinkevich E.P.¹, Sivictkaya L.N.²

¹*The Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,*

²*The Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*

Costello syndrome (OMIM # 218040) is a rare monogenic disease characterized by multiple developmental anomalies: macrosomia at birth, diffuse muscle hypotonia, delayed development, coarse facial features, heart disorders (hypertrophic cardiomyopathy, congenital heart defects, arrhythmia). We present a clinical case of the patient with Costello's syndrome caused by a sporadic mutation of the HRAS gene: c.37G> T (p.Gly13Cys).

Keywords: Ras/MAPK signaling pathway, Costello syndrome, *HRAS* gene.

Поступила 15.10.2021

УДК 616.39+616.177]-02:575.224.232

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОМОСОМНЫМИ БОЛЕЗНЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ СУБТЕЛОМЕРНЫМИ ПЕРЕСТРОЙКАМИ ХРОМОСОМ

Лазаревич А.А.

*Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь*

Резюме. Приводим основные клинические критерии, позволяющие включать пациентов в группу исследования хромосомных болезней с умственной отсталостью, обусловленных субтеломерными перестройками.

Ключевые слова: умственная отсталость, задержка психо-речевого развития, субтеломерные перестройки хромосом, критерии отбора.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения и опубликованным данным, показатели распространенности умственной отсталости (УО) в популяциях колеблются в пределах 1–3% населения [1]. Этиология УО является сложной, на ее формирование могут оказывать влияние различные генетические и экологические факторы [2]. До 25–50% случаев средней и глубокой задержки психо-речевого развития и УО обусловлены генетическими причинами [2].

Кариотипирование (G-banding) лимфоцитов крови является стандартным лабораторным тестом для пациентов с УО, частота, с которой диагностируются хромосомные aberrации, колеблется в диапазоне 9–36% [3, 4]. Несмотря на многолетние

исследования, причины УО у детей во многих случаях остаются неясными. Современные молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические методы – флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), мультиплексная лигированная зависимая амплификация зондов (MLPA) и сравнительная геномная гибридизация массивов (aCGH), позволяют совершенствовать диагностику хромосомных аномалий у пациентов с УО и выявлять более мелкие нарушения хромосом, включая субтеломерные перестройки [5]. Субтеломерные регионы хромосом содержат большое число генов и более восприимчивы к абберантным перестройкам, чем другие хромосомные области.

Частота субтеломерных перестроек хромосом варьирует в широких пределах в разных исследованиях в зависимости от выбранных критериев включения. Не более 1% – при легкой степени задержки психо-речевого развития (IQ 50–70), 9–15% – в тщательно отобранных группах пациентов с умеренной и тяжелой УО с дисморфичными особенностями, врожденными пороками развития и отягощенным семейным анамнезом [6, 7].

Особую сложность представляет диагностика спорадических случаев субтеломерных перестроек хромосом у пробандов при нормальных кариотипах родителей. Клинические проявления у пациентов с *de novo* субтеломерными перестройками хромосом после рождения и в более старшем возрасте остаются по настоящее время не изученными. Для большинства субтеломерных перестроек конкретный фенотип не определен, что затрудняет отбор пациентов для таких исследований в клинической практике [8].

Цель исследования: разработать критерии включения пациентов в группу исследования хромосомных болезней с умственной отсталостью, обусловленных субтеломерными перестройками.

Материалы и методы исследования. На этапе клинической диагностики пациенты/семьи обследованы с использованием синдромологического и генеалогического методов. С целью исключения крупных структурных перестроек хромосом выполнен стандартный анализ кариотипа на дифференциально окрашенных хромосомах (GTG-banding). Наличие/утрату критической области хромосом устанавливали с помощью молекулярно-генетического метода диагностическими наборами MLPA P036 E-1, MLPA P256 MRC-Holland. Для валидации выявленного дефекта в части случаев использовался альтернативный молекулярно-цитогенетический метод FISH. Исследование проводили на препаратах метафазных хромосом культивированных лимфоцитов периферической крови, полученных согласно стандартным процедурам. Диагностику выполняли с использованием локуспецифических ДНК-проб. Результаты гибридизации оценивали при анализе препаратов хромосом с помощью флуоресцентного микроскопа DMLB (Leica) при 1000-кратном увеличении с использованием соответствующих светофильтров.

Результаты исследования и обсуждение. Пробанд 1 – девочка, родилась в сроке 40 недель с массой 2320 г. (маловесная к сроку гестации) от 5-ой беременности (в анамнезе неразвивающаяся беременность), 2-х родов. С 21 недели гестации пренатально диагностировали синдром задержки развития плода. В 1 год 1 месяц отмечались микроцефалия (окружность головы 42 см, менее 3 centile), гипотрофия (масса 7000 г, менее 3 centile) длина тела 67 см (менее 3 centile), мышечная гипотония, задержка моторного развития (держит голову с 2 месяцев, не сидит, не переворачивается, игрушки не берет), задержка психо-речевого развития. Отмечались стереотипные движения кистей «покручивания», лицевые дисморфии: крупные мочки ушных раковин, мелкие черты лица, тонкая верхняя губа. В области пупка описано пятно цвета «кофе с молоком» размером 0,5 см. При проведении компьютерной томографии (КТ) головного мозга диагностирована асимметрия боковых желудочков, расширение субарахноидального пространства. Из других аномалий развития внутренних органов отмечена асимметрия линейных размеров почек, описана гиперплазия в центральном

сегменте ротированной левой почки. По результатам электронейромиографии выявлены признаки первично мышечного поражения мышц голени и стоп. В анамнезе в возрасте 8 месяцев перенесла пневмонию с судорогами на фоне высокой температуры. Кариотип пробанда – 46,XX. При молекулярно-генетическом исследовании субтеломерных регионов хромосом установлена микроделеция 4p16.3. У данного пробанда микроделеция возникла спорадически. Был спрогнозирован низкий риск повторного рождения в семье ребенка с таким хромосомным заболеванием.

Пробанд 2 – девочка, возраст 1 год 8 мес., единственный ребенок, родители молодые, брак неродственный, данных о генетической патологии у родителей/родственников не выявлено, репродуктивный анамнез не отягощен. Родилась доношенной в сроке 38 недель. Окружность головы – 31 см (менее 3 centile) – микроцефалия, масса тела 10,6 кг (25–50 centile), рост 80 см (15 centile). Наблюдалась выраженная задержка психо-речевого развития, моторного развития (не ползает, не встает, не стоит). Судороги были зарегистрированы с 7 месяцев. Отмечены черепно-лицевые дисморфии: брахицефалия, гипоплазия средней трети лица, прямые тонкие брови, заостренный подбородок. Наблюдалась умеренная брахидактилия кистей и стоп, клинодактилия мизинцев кистей и стоп, аномальное вставление IV пальца правой стопы. На внутренней поверхности бедра описано пятно цвета «кофе с молоком» размером 3×4 см. При проведении КТ выявлены пороки развития головного мозга: гипоплазия мозолистого тела, внутренняя гидроцефалия, расширение переднего субарахноидального пространства, арахноидальная киста в заднечерепной ямке. При эхо кардиографии (Эхо-КГ) выявлены множественные дефекты межпредсердной перегородки, дилатация левого желудочка, недостаточность трикуспидального клапана II–III ст., аортального клапана I ст.. При осмотре окулистом диагностирована двусторонняя ангиопатия сетчатки. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выявила гиперплазию яичников и гипоплазию матки.

Было проведено стандартное кариотипирование: 46,XX. При проведении молекулярно-генетического и FISH исследований выявлен синдром микроделеции 1p36 [9].

Согласно опубликованным данным, при этом синдроме преимущественно выявляются аномалии центральной нервной, сердечно-сосудистой систем, зрительного и слухового анализаторов. Судороги описаны в 44–58% случаев [9]. Характерна также дилатационная кардиомиопатия, в нашем наблюдении она была диагностирована при пренатальной УЗИ во втором триместре беременности. Отмеченные нарушения развития половой системы, по данным литературы, регистрируются у трети пациентов [9].

Было исключено носительство родителями сбалансированной перестройки и получены нормальные кариотипы. Таким образом, микроделеция 1p36 у данного пробанда возникла спорадически. Был спрогнозирован популяционный риск (низкий) повторного рождения в семье ребенка с таким хромосомным заболеванием.

Пробанд 3 – девочка родилась в сроке 38 недель с массой 2530 г. (маловесная к сроку гестации) от 3 беременности, 3 родов, протекавших без осложнений.

В 1 год отмечались микроцефалия (окружность головы 42 см менее 3 centile), гипотрофия (масса 7 кг, менее 3 centile) длина тела 73 см (25 centile), мышечная гипотония, задержка моторного развития (держит голову с 3–4 месяцев, не сидит), задержка психо-речевого развития. Лицевые дисморфии: длинное узкое лицо, высокий лоб, антимонолоидный разрез глазных щелей, сходящееся косоглазие, короткий фильтр с глубоким желобком, микрогнатия, тонкая верхняя губа. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) установлена агенезия мозолистого тела. При Эхо-КГ выявлена дополнительная хорда левого желудочка. Других аномалий развития внутренних органов не отмечено.

Кариотип пробанда – 46,XX. При молекулярно-генетическом исследовании субтеломерных регионов хромосом установлена микроделеция 3q29. По опубликованным данным аномалии головного мозга преимущественно представлены

микроцефалией. У обследованных пациентов по данным МРТ/КТ структурные дефекты не описаны. Агенезия мозолистого тела при микроделеции 3q29 описана нами впервые. Учитывая высокую долю семейных случаев (до 30%) [1], выполнено тестирование субтеломерной микроделеции 3q29 в кариотипах родителей – патология не выявлена. Синдром микроделеции 3q29 у данного пробанда возник спорадически. Был спрогнозирован популяционный риск (низкий) повторного рождения в семье ребенка с таким хромосомным заболеванием [9].

Таким образом, у представленных пробандов с различными субтеломерными потерями хромосом наблюдались некоторые общие клинические проявления: задержка внутриутробного развития и (или) маловесный к сроку гестации, задержка психо-речевого, моторного развития, микроцефалия, лицевые дисморфии, структурные дефекты головного мозга (агенезия (гипоплазия) мозолистого тела, судороги).

При анализе данных мировой литературы, установлено, что некоторые клинические особенности могут быть общими при различных субтеломерных перестройках хромосом. De Vries с соавт. предложили следующие критерии для предварительного отбора пациентов в группу исследования: 1) семейный анамнез УО 2) пренатальная задержка роста 3) наличие не менее двух лицевых дисморфий или сочетание одной дисморфии лица (или не связанной с лицом) и врожденная патология [3, 7]. В другом исследовании пациенты с умеренной и тяжелой УО с субтеломерными перестройками имели более высокий процент микроцефалии (47,8%), низкую массу тела при рождении (30,4%), выкидыши у матери в анамнезе, лицевой/не лицевой дисморфизм и другие врожденные аномалии. Авторы предполагают, что они могут быть общими клиническими проявлениями, присущими большинству пациентов с УО с субмикроскопическими субтеломерными абберациями [8].

На основании полученных собственных результатов и данных литературы приводим основные клинические критерии, позволяющие включать пациентов в группу исследования хромосомных болезней с умственной отсталостью, обусловленных субтеломерными перестройками, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения в группу исследования

Критерии	Примечание
УО, задержка психо-речевого развития	Дети до 5 лет с задержкой психо-речевого развития, дети 5–18 лет с УО умеренной или тяжелой степени. Исключение черепно-мозговой травмы, гипоксии, инфекции центральной нервной системы, наследственных метаболических болезней.
Задержка внутриутробного развития и (или) маловесный к сроку гестации	Замедление, остановка или отрицательная динамика размеров плода. Снижение массы тела новорожденного на два и более стандартных отклонения (или ниже 5 процентиля) по сравнению с должествующей для гестационного возраста.
Микроцефалия	Значительное уменьшение размеров черепа на два и более стандартных отклонения (или ниже 5 процентиля) при нормальных размерах других частей тела.
Лицевые дисморфии	Скошенный лоб, низкая линия роста волос, прямые, тонкие брови, гипертелоризм, эпикант, обратный эпикант, птоз, диспластичные ушные раковины, низкопосаженные ушные раковины, удлиненный фильтр, плоский фильтр, длинная верхняя губа, выступающая верхняя губа, заостренный подбородок и др.
Врожденные пороки развития	Пороки центральной нервной системы: агенезия, дисгенезия мозолистого тела, судороги. Врожденные пороки сердца: дефект межпредсердной, межжелудочковой перегородки, открытое овальное окно, клапанный (надклапанный) стеноз аорты (легочной артерии) и др. Врожденные пороки развития моче-половой системы: расширение чашечно-лоханочной системы, крипторхизм и др. Врожденные пороки желудочно-кишечного тракта: стеноз привратника, дивертикул Меккеля и др.

Продолжение таблицы 1

Критерии	Примечание
Отягощенный семейный анамнез	Наличие УО (или задержки психо-речевого развития) у сибсов, родственников. Наличие 1 (или более) спонтанного аборта (неразвивающейся беременности) у женщины.

Примечание: в группу исследования включаются пациенты, имеющие сочетание УО (или задержки психо-речевого развития) с одним (или более) прописанным критерием.

Заключение. Клинические проявления у пациентов с различными субтеломерными абберациями хромосом могут быть общими. В ходе проведенного анализа собственных наблюдений и данных мировой литературы разработаны критерии включения пациентов в группу исследования хромосомных болезней с умственной отсталостью, обусловленных субтеломерными перестройками, которые позволят улучшить диагностику данной патологии в Республике Беларусь.

Выражаю благодарность врачам-генетикам, специалистам клиническо-диагностической (генетической) лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» за помощь в подборе информации о пациентах и результатах проведенных исследований.

Литература

1. Knight, S. J. L. An optimized set of human telomere clones for studying telomere integrity and architecture / Knight S. J. L. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – Vol. 67, № 2. – P. 320–332.
2. Anderlid B. M. Subtelomeric rearrangements detected in patients with idiopathic mental retardation / Anderlid B. M., [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2002. – Vol. 106, № 4. – P. 275–284.
3. de Vries, B. B. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist / de Vries B. B. [et al.] // J Med. Genet. – 2001. – Vol. 38, № 2. – P. 145–150.
4. Hengstschlager, M. Subtelomeric rearrangements as neutral genomic polymorphisms // Hengstschlager M., [et al.] // Am. J. Med. Genet. A, – 2005. – Vol. 133A, № 3. – P. 48–52.
5. Fan, Y. S. Detection of submicroscopic aberrations in patients with unexplained mental retardation by fluorescence in situ hybridization using multiple subtelomeric probes / Fan YS., [et al.] // Genet. Med. – 2001. – Vol. 3. – P. 416–421.
6. Ye Wu. Submicroscopic subtelomeric aberrations in Chinese patients with unexplained developmental delay/mental retardation / Ye Wu [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2010. Vol.11. P. 72.
7. de Vries, B. B. Diagnostic genome profiling in mental retardation / de Vries BB., [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77. – P. 606–16.
8. Baker, E. Study of 250 children with idiopathic mental retardation reveals nine cryptic and diverse subtelomeric chromosome anomalies / Baker E., [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2002. – Vol. 7. – P. 285–29.
9. Синдром микроделеции 1p36: клинико генетическая характеристика и диагностика в Беларуси / Хурс О.М., [и соавт.] // «Педиатрия. Восточная Европа». – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 46–53.

CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH CHROMOSOMAL DISEASES CAUSED BY SUBTELOMERIC CHROMOSOME ABERRATIONS

Lazarevich A.A.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

We present the main clinical criteria that allow to include patients in the group of studies of chromosomal diseases with mental retardation caused by subtelomeric aberrations.

Key words: Mental retardation, developmental delay, subtelomeric chromosome aberrations, selection criteria.

Поступила 15.10.2021

**НАРУШЕНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ,
ЭПИЛЕПСИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МИКРОДЕЛЕЦИЕЙ 13q34
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)**

Лазаревич А.А. Зимовина Т.С.

*Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь*

Резюме. Представлено наблюдение пациента с синдромом микроделеции 13q34. Описан фенотип и проведен сравнительный анализ с подобными описанными в литературе случаями.

Ключевые слова: *задержка психо-речевого развития, синдром микроделеции 13q34, эпилепсия*

Введение. Фенотип синдрома делеции 13q, был впервые описан в 1969 году [1], и включал задержку развития и роста, микроцефалию, гипертелоризм, микрогнатию, пороки развития мочеполовой и центральной нервной систем (ЦНС). Среди аномалий ЦНС описаны дефекты нервной трубки, голопрозэнцефалия, гидроцефалия, мальформация Денди-Уокера и агенезия мозолистого тела. Фенотипические проявления синдрома делеции 13q зависят от местоположения и размера удаленного сегмента. Выделяют три группы:

группа 1 – делеции, расположенные рядом с предполагаемой «критической областью» q32 – связаны с задержкой роста, легкой умственной отсталостью и малыми аномалиями развития;

группа 2 – делеции, содержащие q32 характеризуются наиболее тяжелым фенотипом: задержкой физического развития, тяжелой умственной отсталостью, микроцефалией, пороками развития желудочно-кишечного тракта, дефектами дистальных отделов конечностей и пороками развития ЦНС. Ген *ZIC2* картирован в регионе 13q32.3 и считается кандидатным геном формирования аномалии ЦНС;

группа 3 – терминальные делеции q33–34 связывают с умственной отсталостью без тяжелых пороков развития и задержки роста [2].

Представляем сравнительный анализ фенотипических признаков пациентов с синдромом микроделеции 13q34 по данным литературы.

Цель исследования: Представить случай синдрома микроделеции 13q34 с целью повышения качества ранней диагностики хромосомных болезней с умственной отсталостью, обусловленных субтеломерными перестройками.

Материалы и методы исследования. На этапе клинической диагностики пробанд и члены его семьи обследованы с использованием синдромологического и генеалогического методов. Проведен стандартный анализ кариотипа на дифференциально окрашенных хромосомах (GTG-banding). Наличие/утрату критической области хромосом устанавливали с помощью молекулярных методов: секвенирования вариаций числа копий ДНК (Copy number variations (CNV)), диагностическим набором MLPA P036 E-3, MLPA MRC-Holland.

Результаты исследования и обсуждение. Семейный анамнез. Родители пробанда молодые (27 лет), здоровы, брак не родственник. Беременность первая, протекала на фоне гестационного гипотиреоза. Ребенок родился в сроке 40 недель путем кесарева сечения с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Показатели физического развития новорожденного соответствовали средним популяционным значениям: масса тела 3500 (65 centile), длина тела 50 см (70 centile), окружность головы 35 см (66,4 centile).

Первичная медико-генетическая консультация (МГК) проведена в 1 год 2 месяца в связи с неврологическими нарушениями: эпилептическая энцефалопатия с наличием частых ежедневных серийных миоклонических спазмов, фокальных приступов с регрессом психо-речевого развития с синдромом мышечной гипотонии с нарушением моторного развития.

Фенотип пациента. При клиническом осмотре определялись тяжелая задержка моторных навыков (не сидит, не ползает, не стоит, самостоятельно переворачивается со спины на живот) и нейropsychического развития (отсутствуют интерес к игрушкам, комплекс оживления на общение, смех).

Комплекс черепно-лицевых дисморфий (ЧЛД) включал брахицефалию, высокий, широкий лоб с выступающими лобными буграми, гипертелоризм, антимоңголоидный разрез глаз, широкое выступающее переносье, короткий, сглаженный фильтр, тонкая верхняя губа, опущенные к низу уголки рта, диспластичные, большие, ротированные кзади ушные раковины. Окружности головы 44 см (12,6 centile), рост 85 см (99,8 centile), вес 12 кг (96,7 centile). Отмечена брахидактилия кистей и стоп, гипоплазия средних фаланг, клинодактилия 5-х пальцев кистей.

По данным магнитно-резонансной томографии установлена дисгенезия мозолистого тела (отсутствуют валик и клюв). При эхокардиографии выявлен дефект межпредсердной перегородки. Диагностирована двусторонняя оптическая нейропатия.

На электроэнцефалограмме выявлена генерализованная эпилептиформная активность в виде «пик-полипик волна». Отмечена фармакорезистентность провосудорожной терапии: при назначении депакина в максимальной дозе 300 мг в сутки изначально отмечался эффект, но в последующем приступы возобновились. На фоне приема левитирацетама отмечались приступы в виде тонического напряжения с приступами апноэ. При назначении топамакса сохранялись миоклонии до 30–40 раз в сутки.

При проведении стандартного цитогенетического исследования получен нормальный кариотип. 46,XX. По данным секвенирования вариаций числа копий ДНК диагностирована терминальная микроделеция 13q34 размером не менее 1,3 мегабаз с позицией делеции по покрытию 11376014–115091766. В данной области картированы следующие гены: *CUL4A*, *F10*, *F7*, *PCID2*, *PROZ*, *ADPRHL1*, *ATP4B*, *CDC16*, *SHAMP1*, *CUL4A*, *DCUNID2*, *GAS6*, *GRK1*, *GRTP1*, *LAMP1*, *UPF3A*. Альтернативным методом MLPA диагностирована терминальная микроделеция региона 13q34.

В литературе имеются данные о 60 наблюдениях с изолированными микроделециями 13q33.1- q34 [3]. Задержка развития и интеллектуальная инвалидность отмечена у подавляющего большинства пациентов (81,7%, 49/60). ЧЛД и микроцефалия были зарегистрированы примерно у половины случаев. Судороги отмечены у 1/5 пациентов. Врожденные пороки сердца диагностированы в 10–30% случаев [3].

Из 23 наблюдений, связанных с делецией 13q34, в 3 случаях не сообщалось о задержке развития и/или умственной отсталости [3,4]. В этих случаях делеции не затрагивали концевой ген *SHAMP1*. В нашем наблюдении ген *SHAMP1* входил в делетированный сегмент, чем можно объяснить тяжелую задержку развития. Мутации *de novo* в гене *SHAMP1* описаны у детей с тяжелой формой умственной отсталости и задержкой моторного развития [5].

Таким образом, включение гена *SHAMP1* в удаленную область может быть связано с тяжелой задержкой умственного развития. Также предполагается его роль в эпигенетических механизмах, влияющих на стабильность субтеломерного локуса [3].

В таблице 1 приведены фенотипические особенности пациентов с терминальной микроделецией региона 13q34.

Во всех 13 случаях не отмечены пороки развития мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта.

Пороки сердца диагностированы у 31% пациентов и представлены септальными дефектами. В нашем наблюдении при эхокардиографии выявлен дефект межпредсердной перегородки, не требующий хирургической коррекции.

Пороки развития ЦНС наблюдались в 54% случаев и включали микроцефалию, агенезию/дисгенезию мозолистого тела. В нашем случае выявлена дисгенезия мозолистого тела. Witters с соавт. [2] описали мальчика с делецией 13q34 и агенезией мозолистого тела.

Эпилепсия описана у 23% пациентов. У пробанда в нашем наблюдении эпилепсия выставлена на первом году жизни. С 4-х месяцев появились единичные (1 раз в сутки) миоклонии по типу Моро. С 7-ми месяцев приступы участились, приняли характер ежедневных серийных тонических приступов с апноэ.

Из других пороков необходимо отметить высокую частоту (38,5%) пороков развития кистей и стоп, включающих полидактилию, аплазию/гипоплазию фаланг, клинодактилию мизинцев кистей, брахидактилию стоп.

В 38,5% случаев представленных в таблице, синдром делеции 13q34 был унаследован от родителей, имевших такую же делецию, что свидетельствует о вариабельности задержки психо-речевого развития и УО при данном заболевании. В нашем случае делеция произошла спорадически, что позволило прогнозировать низкий риск повторного рождения в данной семье ребенка с таким хромосомный заболеванием.

Заключение. Пациенты с умственной отсталостью, задержкой речевого развития, ЧЛД с врожденными пороками, имеющие при стандартном кариотипировании нормальный кариотип, являются крайне сложной группой для установления нозологического диагноза. В этой группе при проведении специального лабораторного обследования высока вероятность обнаружения микроаномалий хромосом.

Синдромологическая диагностика микроделеции 13q34 по совокупности характерных ЧЛД (высокий, широкий лоб с выступающими лобными буграми, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, широкое выступающее переносье, диспластичные, большие ушные раковины), ПР ЦНС (микроцефалия, агенезия, дисгенезия мозолистого тела), кардиологических проявлений (септальные дефекты, чаще межпредсердной перегородки), судорожного синдрома, пороков развития кистей и стоп возможна, но требует лабораторного подтверждения.

Выявление новых случаев заболевания и анализ фенотипических проявлений позволит усовершенствовать отбор пациентов для обследования и проведения молекулярных исследований и увеличить эффективность ранней диагностики и профилактики этого хромосомного заболевания.

Таблица 1 – Фенотипические особенности пациентов с изолированной микроделечией 13q34

Признак	Sagi-Dain et al. (2019) [4]	Sagi-Dain et al. (2019) [4]	Sagi-Dain et al. (2019) [4]	Sagi-Dain et al. (2019) [4]	Yang et al. (2013) [6]	Reinstein et al. [3] (2016)	Reinstein et al. (2016) [3]	Orsini et al. (2018) [7]	Собственное наблюдение
Возраст (лет)	17	32	6	2	13	35	24, 28, 32, 57	7, 1.5	1.2
Пол	М	Ж	Ж	М	М	Ж	Ж, Ж, М, Ж	М, М	Ж
УО, ЗППР	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЧЛД	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Микроцефалия	+	-	-	+	-	+	+(2/4)	+	-
Судороги	-	-	-	-	-	-	Эпилепсия (1/4)	Эпилепсия	Эпилепсия
ВПС	-	-	ДМПП	-	Единственное предсердие	ДМЖП	-	-	ДМПП
ПР МПС	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Гипотония	-	+	-	+	-	-	-	-	+
Пороки ОДА	Клинодактилия мизинцев Латеральная девиация стоп	Сколиоз Аплазия/гипоплазия фаланг мизинцев кистей Брахидактилия стоп	Полидактилия	-	Полидактилия	-	-	Низкорослость	Брахидактилия кистей и стоп, клинодактилия гипоплазия средних фаланг 5 пп. кистей
Структурные пороки ЦНС	-	-	-	-	-	-	-	Агенезия мозолистого тела (1/2)	Дисгенезия мозолистого тела
Прочее	Ожирение Гинекомастия Задержка полового созревания	Расщелина неба Ожирение	-	Рецидивирующие респираторные инфекции	-	-	-	-	Оптическая нейропатия
Размер делеции	111780876_115107733	111117691_115107733	112092656_115169878	109149281_115107733	113987623_115107157	110647373_114344403	111523966_114344403	111511614_112873904	11376014_115091766
Происхождение	De novo	De novo	De novo	De novo	De novo	De novo	3 случая унаследованной делеции	Унаследована	De novo

УО – умственная отсталость, ЗППР – задержка психо-речевого развития, ЧЛД – черепно-лицевые дисморфии, ВПС – врожденные пороки сердца, ПР МПС – пороки развития мочеполовой системы, ОДА – опорно-двигательный аппарат М – мужской пол, Ж – женский пол, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

Литература

1. Allderdice, P. W., The 13q-deletion syndrome / Allderdice P. W. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1969. – Vol. 21. – P. 499–512.
2. Witter, I. Submicroscopic Distal Deletion of the Long Arm of Chromosome 13(13q34) With Corpus Callosum Agenesis / Witter I., [et al.] // Am. J. Hum. Genet. Part A – 2016. – Vol. 146. – P. 1834–1836.
3. Reinstein, E. Terminal microdeletions of 13q34 chromosome region in patients with intellectual disability: Delineation of an emerging new microdeletion syndrome / Reinstein E., [et al.] // Molecular Genetics and Metabolism. – 2016. – Vol. 118. – P. 60–63.
4. Sagi-Dain, L. The rare 13q33–q34 microdeletions: eight new patients and review of the literature / Sagi-Dain L., [et al.] // Human Genetics – 2019. – Vol. 138. – P. 1145–1153.

5. Hempel, M. De novo mutations in CHAMP1 cause intellectual disability with severe speech impairment / Hempel M., [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2015. – Vol. 97, № 3. – P. 493–500.

6. Yang, Y. F. A 1.1 Mb deletion in distal 13q deletion syndrome region with congenital heart defect and postaxial polydactyly: additional support for a CHD locus at distal 13q34 region / Yang Y. F. [et.al] // Gene. – 2013. – Vol. 528. – P. 51–54.

7. Orsini, A. Generalized epilepsy and mild intellectual disability associated with 13q34 deletion: a potential role for SOX1 and ARHGEF7 / Orsini A. [et al.] // Seizure. – 2018. – Vol. 59. – P. 38–40.

DEVELOPMENTAL DELAY, EPILEPSY DUE TO MICRODELETION 13q34 (CASE REPORT)

Lazarevich A.A. Zimovina T.S.

*Republican Scientific-Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

We present phenotypic and cytogenetic characterization of a rare syndrome microdeletion13q34. The clinical features were compared with previous reports on similar cases in the literature.

Keywords: developmental delay, syndrome microdeletion 13q34, epilepsy.

Поступила 15.10.2021

УДК 575.116.4:575.1/.21

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕСТРОЕК СУБТЕЛОМЕРНЫХ РЕГИОНОВ ХРОМОСОМ В УНАСЛЕДОВАННЫХ ВАРИАНТАХ (НА ПРИМЕРЕ 2-х СЕМЕЙ)

Лазаревич А.А.¹, Мотюк И.Н.²

¹ *Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
Минск, Беларусь*

² *Гродненский областной клинический перинатальный центр,
Гродно, Беларусь*

Резюме. Проведен анализ клинических признаков у потомства с хромосомным дисбалансом носителей субтеломерных транслокаций. Установлено, что наличие двойного дисбаланса усугубляет тяжесть клинических проявлений и усложняет синдромальную диагностику. Тяжелая умственная отсталость является ведущим признаком, обуславливающим инвалидность пациентов. Отсутствие грубых пороков развития, которые могут быть выявлены при ультразвуковом исследовании в 1-м и 2-м триместрах беременности, требует обязательного проведения инвазивной диагностики с определением молекулярно-цитогенетического статуса плода в данных семьях.

Определена необходимость обязательного параллельного использования цитогенетического (GTG-banding) и молекулярно-цитогенетического (FISH) методов исследования кариотипов родителей пробандов для исключения носительства структурных субтеломерных хромосомных перестроек.

Ключевые слова: *носительство субтеломерных транслокаций хромосом, двойной хромосомный дисбаланс, умственная отсталость*

Введение. Применение новых молекулярно-цитогенетических и молекулярных методов диагностики привели к значительному расширению списка заболеваний, связанных с субмикроскопическими перестройками хромосом, особенно субтеломерных регионов. Установлено, что скрытые субтеломерные делеции и другие микроперестройки являются причиной заболевания у 4–5% пациентов с умственной отсталостью и аномалиями развития [1].

Микроперестройки хромосом являются сложными хромосомными аномалиями для диагностики и медико-генетического консультирования. Носители сбалансированных перестроек хромосом в большинстве случаев не имеют клинических проявлений, однако они имеют повышенный риск рождения потомства с хромосомной патологией. При проведении медико-генетического консультирования таких семей важнейшим вопросом является оценка генетического риска рождения потомства с хромосомным заболеванием. Требуется индивидуальный подход в каждом конкретном случае с учетом цитогенетического варианта сбалансированной перестройки.

Материалы и методы. На этапе клинической диагностики пациенты/семьи обследованы с использованием синдромологического и генеалогического методов. С целью исключения крупных структурных перестроек хромосом выполнен стандартный анализ кариотипа на дифференциально окрашенных хромосомах (GTG-banding). Наличие/утрату критической области устанавливали с помощью молекулярно-генетического метода диагностическим набором MLPA P036 E-1, MRC-Holland. Для валидации выявленного дефекта использовался альтернативный молекулярно-цитогенетический метод FISH (флуоресцентной *in situ* гибридизации). Исследование проводили на препаратах метафазных хромосом культивированных лимфоцитов периферической крови, полученных согласно стандартным процедурам. Диагностику выполняли с использованием локуспецифических ДНК-проб. Результаты гибридизации оценивали при анализе препаратов хромосом с помощью флуоресцентного микроскопа DMLB (Leica) при 1000-кратном увеличении с использованием соответствующих светофильтров. Принцип FISH основан на комплементарном взаимодействии предварительно денатурированной ДНК хромосомы-мишени (хромосома пациента) и локус-специфической олигонуклеотидной последовательности, меченной флуоресцентными красителями – пробы, что позволяет проводить точную локализацию или регистрировать утрату критической области на хромосоме-мишени.

Результаты и их обсуждение. Семья К-1 – пробанд мальчик (К-1 п), возраст 1 год 3 мес., родители молодые, брак неродственный, репродуктивный анамнез не отягощен (от первой беременности). Родился доношенный в сроке 40 недель с окружностью головы – 35 см (50 centile), массой тела 3,7 кг (95 centile), ростом 53 см (95 centile). Беременность протекала на фоне гестоза. В возрасте 2 месяцев прооперирован в связи с правосторонней паховой грыжей, в возрасте 8 месяцев – в связи с врожденным пороком сердца (ВПС): дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток. Наблюдаются лицевые дисморфии: башенный череп, высокий лоб, гипертелоризм, обратный эпикант, плоская переносица, маленький нос, микроретрогения, плоский профиль, брахидактилия, синдактилия 2–4 стоп. Диагностированы пупочная грыжа, головчатая гипоспадия. Имеется выраженная задержка психо-речевого, моторного развития (не встает, не стоит). По данным нейросонографии выявлены признаки внутренней гидроцефалии. При осмотре окулистом диагностированы миелиновые волокна диска зрительного нерва (двусторонние). Ультразвуковое (УЗ) исследование органов малого таза выявило диффузные изменения в паренхиме почек.

Было проведено стандартное кариотипирование пробанда и супругов. Получены нормальные кариотипы: 46,XY,22 pstk, 46,XX и 46,XY соответственно. При молекулярно-генетическом исследовании пробанда (MLPA): выявлены del 13q34

(маркер F7–6) и dup 16p13.3 (маркер POLR3K-1). Рекомендовано обследование родителей и сибсов пробанда методом FISH, в ходе которого у матери пробанда (К-1 м) диагностирована реципрокная транслокация между субтеломерными регионами хромосом 13q и 16p: t(13q;16p). У сибса пробанда (К-1 с) выявлено, что ребенок унаследовал от матери дериватную хромосому 13, также как пробанд.

Сибс пробанда (К-1 с) – мальчик, возраст 1 месяц, родился доношенным в результате второй беременности (женщина по результатам комбинированного скрининга 1 и 2 триместров беременности в группу риска не попала) с множественными врожденными пороками развития (МВПР): микроцефалия с макрогирией, умеренная наружная и внутренняя гидроцефалия, ВПС: дефект межжелудочковой перегородки, гипоплазия полового члена, стеноз 12-ти перстной кишки с клиникой высокой кишечной непроходимости, по поводу которой на 17 сутки после рождения было выполнено операционное вмешательство. В послеоперационном периоде явления кишечной непроходимости сохранились и возникла перфорация тощей кишки с разлитым фибринозно-гнойным перитонитом. Это обусловило необходимость повторной операции и развитие сепсиса с полиорганной недостаточностью, явившейся причиной смерти. При патологоанатомическом исследовании дополнительно были описаны склерокостоз и гипоплазия хвоста поджелудочной железы, стеноз протока желчного пузыря, долихоколон, дивертикул Меккеля.

Фенотип пациентов (К-1 п, К-1 с) обусловлен наличием в кариотипе двойного хромосомного дисбаланса. Моносомия 13q34 ассоциирована с синдромом делеции 13q, при котором наблюдаются следующие клинические признаки: микроцефалия, задержка психомоторного и речевого развития, умственная отсталость, характерные черепно-лицевые дисморфии (высокий лоб с выступающими лобными буграми, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, широкая спинка носа микрогнатия, диспластичные, большие ушные раковины), врожденные пороки развития сердечно-сосудистой, мочеполовой, нервной систем [2]. Описанные аномалии центральной нервной системы (ЦНС) разнообразны, включают дефекты нервной трубки, голопроэнцефалию, мальформацию Денди-Уокера и агенезию мозолистого тела [3]. В наших наблюдениях была диагностирована гидроцефалия.

Фенотипические проявления при трисомии 16p13.3: глубокая умственная отсталость, микроцефалия, стереотипность движений, эпилепсия, лицевые дисморфии (гипертелоризм, узкие глазные щели, западающая переносица, тонкая верхняя губа, низко посаженные ушные раковины, прогнатизм, отвисающая нижняя губа, широкий промежуток между передними резцами). Описаны пороки зрительного, слухового анализаторов, желудочно-кишечного тракта. [4].

Таким образом, представленное семейное наблюдение, где мать является носителем реципрокной транслокации между субтеломерными регионами хромосом 13q и 16p демонстрирует высокий генетический риск (более 50%) рождения потомства с хромосомным дисбалансом (учитывая тип, размер, точки разрыва перестройки, материнское носительство). Умственная отсталость является ведущим признаком данного хромосомного дисбаланса, обуславливающим инвалидность пациентов. Отсутствие грубых пороков развития, которые могут быть выявлены на этапе УЗ скрининга 1-го и 2-го триместров беременности, требует планового проведения инвазивной диагностики с определением цитогенетического статуса плода в данной семье.

Семья-Ш-1. Супруги молодые здоровые, брак для женщины первый неродственный. Для мужчины – второй. В предыдущем браке имеет дочь (ш-1 с) с МВПР. Пробанд (Ш-1 п) – мальчик от 1 беременности, родилась в сроке 40 недель гестации с массой 3050 г, длиной тела 52 см. на 3-й день по причине множественных пороков развития (МВПР) проведено медико-генетическое консультирование (МГК).

При осмотре отмечены черепно-лицевые дисморфии и ВПР: скошенный лоб, гипертелоризм, гипоплазия надбровий и скуловых костей, антимонолоидный разрез глаз, высокая спинка носа, клювовидный нос, короткий фильтр, микрогения, дисморфичные низкопосаженные ушные раковины, готическое небо, срединная расщелина твердого и мягкого неба, сосковый гипертелоризм, венечная гипоспадия, водянка оболочек яичек. Диагностирован ВПС (УЗИ): стеноз легочной артерии 1 ст., дефект межжелудочковой перегородки. К году развилась эпилепсия, образовалась пупочная грыжа. Фенотип пробанда напоминал синдром Вольфа-Хиршхорна.

По результатам хромосомного анализа кариотип ребенка и родителей 46,ХУ, 46,ХХ, 46,ХУ соответственно.

Сибс пробанда по отцовской линии (Ш-1 с) – девочка 7 лет с МВПР (ВПС, расщелина неба, микроаномалии развития, задержка психо-моторного развития) для медико-генетического консультирования не доступна.

Проведено молекулярно-цитогенетическое исследование методом FISH.

У пробанда выявлена дериватная хромосома 4 с терминальной делецией локуса p16.3, ответственного за синдром Вольфа-Хиршхорна и дупликацией 11p15.4, ответственного за синдром Беквит-Видеманна ввиду сегментарной однородительской отцовской дисомии 11p15.

У отца пробанда идентифицирована критическая реципроктная транслокация между 4 и 11 хромосомами. Учитывая фенотип ребенка от первого брака и высокий генетический риск рождения потомства с хромосомным дисбалансом при данной реципроктной транслокации, можно предположить наличие у девочки такого же хромосомного дисбаланса, как у пробанда.

Клинические проявления синдрома Вольфа-Хиршхорна зависят от протяженности делеции короткого плеча хромосомы 4. Размеры делеции колеблются от небольших терминальных, которые не видны в световой микроскоп до занимающих около половины дистальной части короткого плеча. Отмечается, что до 15% делеции являются следствием транслокаций у родителей [5].

Характерны лицевой дисморфизм, задержка роста, умственная отсталость, и эпилепсия [10]. Эпилепсия при синдроме Вольфа-Хиршхорна встречается в 80–90% случаев, имеет некоторые специфические особенности и характеризуется фармакорезистентным течением. Средний возраст дебюта приступов – 9 мес (от 5 мес до 2 лет). Часто поражается сердечно-сосудистая система (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, стеноз верхней и нижней полой вены) и почки (гипоплазия и кисты).

Клиническая картина пробанда соответствует тяжелой форме синдрома Вольфа-Хиршхорна по классификации Zollino: тяжелая умственная отсталость, выраженная задержка физического развития, лицевые аномалии (гипертелоризм, низко посаженные уши, микрогнатия), расщелина неба, эпилепсия, склонность к инфекциям верхних дыхательных путей, пороки сердца [5].

Синдром Беквита-Видемана (СБВ) генетически гетерогенное состояние, характеризующееся триадой признаков – омфалоцеле, макроглоссией и макросомией. Дополнительные клинические признаки СБВ включают гемигиперплазию, пупочную грыжу, диастаз прямых мышц живота, эмбриональные опухоли, цитомегалию фетальной коры надпочечников, насечки на мочке уха, спланхномегалию, аномалии почек и неонатальную гипогликемию и характерные черты лица. Характерные черты лица более узнаваемы во младенчестве и становятся менее очевидными в более старшем возрасте [6]. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению СБВ для постановки клинического диагноза требуется наличие, по крайней мере, трех «больших» признаков или двух «больших» и одного «малого» признака. В нашем наблюдении имеется 3 больших признака: дефект передней брюшной стенки: омфалоцеле или пупочная грыжа; аномалии почек, в том числе медуллярная дисплазия

с последующим развитием медуллярной губчатой почки; расщелина неба и один малый признак: кардиомегалия / структурные аномалии сердца / кардиомиопатия.

СБВ связывают с повышенным риском (7,5%) развития эмбриональных опухолей брюшной полости, включая опухоль Вильмса, аденокортикальные карциномы и гепатобластому. В нашем случае преобладает клиника синдрома делеции 4p16.3 (синдрома Вольфа–Хиршхорна), но необходимо учитывать возможность появления опухолей у пробанда и сибса пробанда.

Таким образом, как и в предыдущем отчете, у пробанда отсутствуют грубые пороки развития, которые могут быть выявлены при УЗ исследовании в 1-м и 2-м триместрах беременности. Поэтому требуется обязательное проведение инвазивной диагностики с определением молекулярно-цитогенетического статуса (FISH, MLPA, aCGH) плода в данной семье.

Трудность диагностики кариотипов пробандов и членов их семей с перестройками субтеломерных регионов хромосом в унаследованных вариантах заключается в том, что реципрокные транслокации между субтеломерными регионами хромосом не диагностируется стандартным анализом кариотипа на дифференциально окрашенных хромосомах (GTG-banding), что представлено в таблице 1. Данные перестройки возможно установить только с помощью молекулярно-цитогенетического метода FISH.

Таблица 1 – Кариотипы пробандов с перестройками субтеломерных регионов хромосом в унаследованных вариантах и членов их семей

Код семьи	Кариотип по результатам стандартного [GTG-banding] анализа	Результаты анализа FISH и (или) MLPA
К-1 м	46,XX	46,XX,ish t(13;16)(q34-,p13.3+;p13.3-,q34+)(D13S327-,SHGC-15336+,D16S3399+,D16S400+,AGGS3+) Реципрокная транслокация между субтеломерными регионами хромосом 13q и 16p: t(13q;16p)
К-1 о	46,XY	46XY,ish 16p13.3(p13.3x2)(SHGC-15336x2.D16S3399x2,D16S400x2AGGC3x2) Субтеломерный регион 16p присутствует на обеих гомологичных хромосомах 16. Структурных перестроек хромосомы 16 не найдено
К-1 п	46,XY,22pstk	Моносомия 13q34 (маркер F7–6) и трисомия 16p13.3 (маркер POLR3K-1) (MLPA) 46XY,der(13)t(13;16)(q34p13.3)mat
К-1 с	46,XY	46XY,ish der(13)t(13;16)(q34-)(D13S327-) На одной из хромосом 13 субтеломерный регион 13q не выявлен. Ребенок унаследовал дериватную хромосому 13 от матери 46XY,ish der(13)t(13;16)(q34p13.3)mat
Ш-1 м	46,XX	-
Ш-1 о	46,XY	46,XY, ish t(4;11)(p16.3;p15.4) (D4Z1+,WHS-,DLLS2071+,DLZ1+,WCH+,DLLS2071-)
Ш-1 п	46,XY	46,XY, ish der(4)t(4;11)(p16.3;p15.4)-pat (D4Z1+,WHS-,DiLS2071+)

Примечание: м – мать, о – отец, п – пробанд, с – сибс пробанда

Проведен анализ фенотипических характеристик носителей сбалансированных транслокаций. У носителей транслокаций фенотипических нарушений развития не установлено.

Не все носители структурных хромосомных перестроек имеют одинаковый генетический риск повторного рождения потомства с хромосомным заболеванием. Особенности перестройки, точки разрыва, размер перестроенных участков, пол носителя может значимо влиять на типы мейотического расхождения при носительстве структурных перестроек. Наибольший риск описан при женском носительстве реципрокных транслокаций [7].

Заключение. Наши случаи демонстрируют, что мужское и женское носительство транслокаций между субтеломерными регионами хромосом, не видимые при стандартном кариотипировании, имеют одинаково высокий генетический риск (более 50%) рождения потомства с хромосомным заболеванием.

Проведенный анализ клинических признаков у потомства с хромосомным дисбалансом носителей субтеломерных транслокаций показал, что наличие двойного дисбаланса усугубляет тяжесть клинических проявлений и усложняет синдромальную диагностику. Тяжелая умственная отсталость является ведущим признаком, обуславливающим инвалидность пациентов. Отсутствие грубых пороков развития, которые могут быть выявлены при УЗ исследовании в 1-м и 2-м триместрах беременности, требует обязательного проведения инвазивной диагностики с определением молекулярно-цитогенетического статуса (FISH, MLPA, aCGH) плода в данных семьях.

Выражаю благодарность врачам-генетикам, специалистам клиническо-диагностической (генетической) лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» за помощь в подборе информации о пациентах и результатах проведенных исследований.

Литература

1. de Vries, B. B. Diagnostic genome profiling in mental retardation / de Vries BB., [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77. – P. 606–616.
2. Orsini, A. Generalized epilepsy and mild intellectual disability associated with 13q34 deletion: a potential role for SOX1 and ARHGEF7 / Orsini, A. [et al.] // Seizure. – 2018. – Vol. 59. – P. 38–40.
3. Dain, L. Chromosomal microarray vs. NIPS: analysis of 5541 lowrisk pregnancies / Dain L., [et al.] // Genet. Med. – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. 2462–2467.
4. Akahoshi, K. A woman with 46,XX,dup(16)(p13.11 p13.3) and the ATR-X phenotype / Akahoshi K., [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2005. – Vol. 132A, № 4. – P. 414–421.
5. Zollino, M. On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review / Zollino M., [et al.] // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2008. – Vol. 148, № 4. – P. 257–269.
6. Новикова И.В., Венчикова Н.А. Крицкая Т.М., Леешевская Т.В. / Случай синдрома Беквита – Видемана у плода / И. В. Новикова, Н. А. Венчикова, Т. М. Крицкая, Т. В. Леешевская // Пренат. Диагн. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 163–167.
7. Fan, Y. S. Detection of submicroscopic aberrations in patients with unexplained mental retardation by fluorescence in situ hybridization using multiple subtelomeric probes / Fan Y. S., [et al.] // Genet. Med. – 2001. – Vol. 3. – P. 416–421.

PHENOTYPICAL AND CYTOGENETIC CHARACTERISTICS OF REBUILDING SUBTELOMERIC REGIONS OF CHROMOSOM IN HEREDITARY VARIANTS (ON THE EXAMPLE OF 2 FAMILIES).

Lazarevich A.A., Mosituk I.N.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus
Grodno Regional Clinical Perinatal Center,
Grodno, Belarus*

We present phenotypic and cytogenetic characterization of a chromosomal disbalance in the progeny of carriers of subtelomeric translocations. It was found that the presence of a double disbalance aggravates the severity of clinical manifestations and complicates syndromic diagnosis. Severe mental retardation is the leading symptom of disability in patients. The absence of malformations can be detected by ultrasound in the 1st and 2nd trimesters of pregnancy requires mandatory invasive diagnostics with the determination of the molecular-cytogenetic status of the fetus in these families.

The necessity of the obligatory parallel use of cytogenetic (GTG-banding) and molecular-cytogenetic (FISH) methods for studying the karyotypes of the parents of probands to exclude the carriage of structural subtelomeric chromosomal rearrangements was determined.

Keywords: carriage of subtelomeric chromosome translocations, double chromosomal disbalance, mental retardation.

Поступила 15.10.2021

УДК 575.224.23:[616-053.13-07+616-071.1]

СЛУЧАЙ КОМПЛЕКСНОЙ ХРОМОСОМНОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ С УЧАСТИЕМ ХРОМОСОМ 1, 10, 15: РЕПРОДУКТИВНЫЙ АНАМНЕЗ В СЕМЬЕ И ОСОБЕННОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Масловская Н.Ю., Зубко Ю.А., Плевако Т.А., Хурс О.М.

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

Резюме. Представлен случай пренатально диагностированной комплексной хромосомной перестройки (КХП) с вовлечением трех хромосом 1, 10 и 15. Проанализированы данные репродуктивного анамнеза в семье: спонтанные аборт (СА) составили 75% от всех беременностей, в 1 случае (25%) у плода идентифицирована сбалансированная КХП – реципрокная транслокация t(1, 15, 10) и дополнительный хромосомный дисбаланс – свободная полная трисомия хромосомы 21.

Приведено описание этапов пренатальной цитогенетической диагностики с использованием методов полупрямого и длительного культивирования клеток биоптата ворсин хориона. Проанализированы особенности полученных результатов.

Проведена оценка генетических рисков в семье. Носительство супругом КХП – реципрокной транслокации, обуславливает высокий более 75% риск СА и рождения

ребенка с хромосомной болезнью. Потомство, генетически родственное для обоих супругов, получено не было.

Ключевые слова: комплексная хромосомная перестройка, реципрокная транслокация, кариотип, пренатальная диагностика, медико-генетическое консультирование.

Введение. К наиболее частым хромосомным перестройкам у человека относятся реципрокные транслокации, частота которых в популяции достигает 1:500 – 1:1000 [1, 2]. Результатом реципрокной транслокации является обмен участками между двумя и более хромосомами с изменением их структуры, однако количество остается прежним. Абсолютное большинство случаев носительства сбалансированных транслокаций не ассоциируются с аномалиями развития и умственной отсталостью. Комплексные хромосомные перестройки (КХП) – это конституциональные структурные перестройки, включающие более двух точек разрывов в двух или более хромосомах. КХП могут быть как вариантом взаимного трехэтапного обмена между тремя хромосомами, так и вариантом сложных комплексных транслокаций, вовлекающих более трех хромосом, с множеством точек разрывов, инсерций и инверсий [1, 3, 4]. Также, одна из хромосом, участвующая в КХП, может иметь более одной аберрации, такой как инверсия или транслокация [4]. КХП очень редки, опубликовано описание около 255 случаев с вовлечением трех и более хромосом [3, 4, 5]. Пациенты, являющиеся носителями КХП, могут быть выявлены по результатам обследования в связи с бесплодием, привычным невынашиванием, сниженной фертильностью, рождением ребенка с хромосомной болезнью. Основную долю КХП (около 70–75%) представляют *de novo* возникшие перестройки. Семейные варианты являются редким событием и встречаются примерно в 30% случаев [6]. По данным литературы около 70% КХП обнаруживаются у лиц с нормальным фенотипом, 20–25% – у пациентов с врожденными аномалиями развития и/или умственной отсталостью, 5–10% случаев выявляется при проведении пренатальной диагностики [7].

Диагностика КХП методом стандартного цитогенетического анализа во многом зависит от размера участков хромосом, вовлеченных в перестройку. Для более достоверной верификации точек разрывов на хромосомах и исключения скрытого геномного дисбаланса используются дополнительные методы исследования: fluorescence in situ hybridization (FISH), хромосомный микроматричный анализ.

Мы представляем случай КХП с участием хромосом 1, 10 и 15 с дополнительным хромосомным дисбалансом в кариотипе – полной трисомией хромосомы 21.

Цель работы: анализ репродуктивного анамнеза и особенностей пренатальной диагностики в семье носителя КХП с участием хромосом 1, 10 и 15.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) осуществлялось на сканерах Siemens (Sonoline Versa Plus) с использованием трансабдоминального (4МГц) и трансвагинального (6,6 и 7,0 МГц) датчиков.

Инвазивная пренатальная процедура – биопсия ворсин хориона (БВХ), проведена в сроке гестации 12,5 недель. Выполнение БВХ проходило при УЗ контроле в режиме реального времени с использованием УЗ аппарата Medison 8800 с трансабдоминальным доступом конвексным датчиком 5 МГц методом «свободной» руки. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 19G и длиной 9 см [8].

Исследование кариотипа плода проводилось на препаратах хромосом, полученных из материала биоптата ворсин хориона, с помощью стандартных методов равномерного и дифференциального (GTG-banding) окрашивания. Использованы два подхода – полупрямое и длительное культивирование соответственно [8]. Анализ хромосом отца выполнен на препаратах лимфоцитов периферической крови с дифференциальным (GTG-banding) окрашиванием. Кариотип матери предоставлен семейной парой при обращении.

Результаты и их обсуждение. Супружеская пара наблюдается в РНПЦ «Мать и дитя» с 2018 года. Брак первый, неродственный. Зарегистрировано бесплодие в течение 6 лет, неуточненный фактор. В анамнезе женщины врожденный вывих левого бедра, оперирован; проведена диагностическая гистероскопия в связи с подозрением на аденомиоз без отдельного диагностического выскабливания. Кариотип – 46,XX, что является вариантом нормы. Кариотип мужчины в момент обращения не установлен. Родословная семьи представлена на рисунке 1.

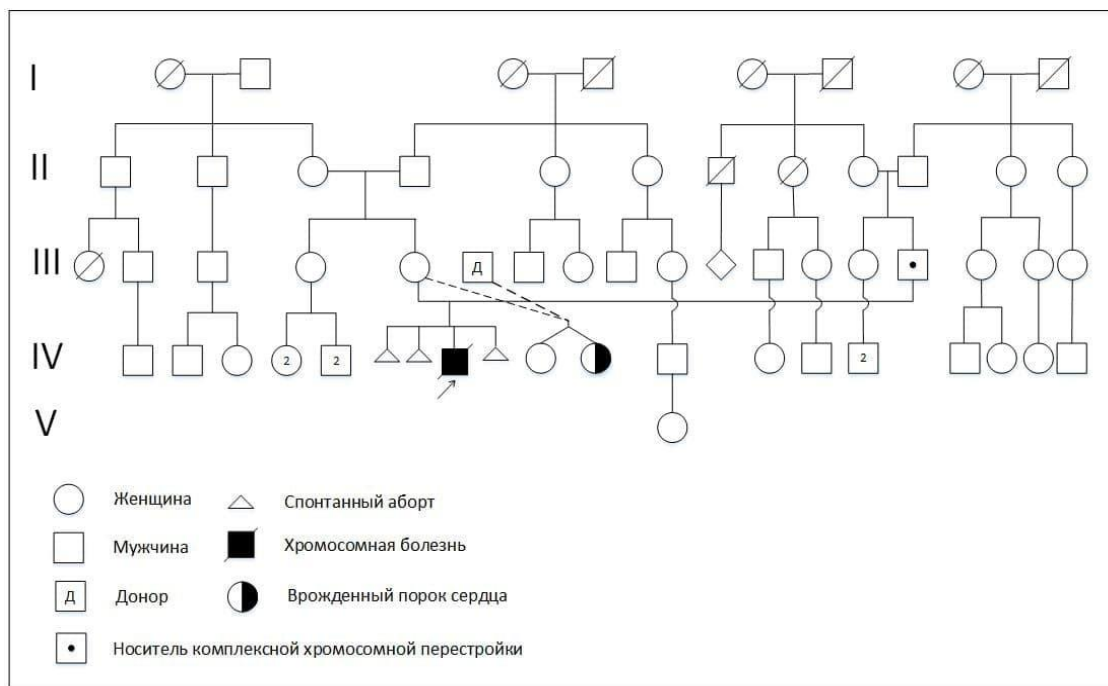


Рисунок 1 – Родословная семьи

Акушерский анамнез включает 5 беременностей. Первая беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с последующим переносом двух эмбрионов. Беременность завершилась остановкой развития плода в сроке гестации 6 недель. Далее семейная пара вступила в криопротоккол ввиду наличия эмбрионов от первой программы ВРТ. Беременность не наступила. Следующий протокол ЭКО также не имел положительного результата.

Вторая беременность – самостоятельная, завершилась преждевременно в сроке гестации 6–7 недель.

Третья беременность наступила также самостоятельно. В сроке 12 недель выполнено УЗИ плода в рамках скрининга на хромосомные болезни. Биохимический скрининг I триместра не выполнялся. По данным УЗИ выставлен диагноз: одноплодная беременность, гигрома шеи плода.

Пациентка была направлена на консультацию в РНПЦ «Мать и дитя». В сроке гестации 12,5 недель повторно проведено УЗИ, по результатам которого установлено: копчико-теменной размер (КТР) плода составил 63,4 мм, толщина воротникового пространства (ТВП) 6,9 мм, носовая кость визуализировалась, наблюдался генерализованный общий отек мягких тканей плода, что отображено на рисунке 2. Диагноз: врожденный порок развития (ВПР) – кистозная гигрома шеи плода, анасарка. Проведено медико-генетическое консультирование семьи в связи с высоким риском хромосомной болезни у плода. В результате пациентке было предложено выполнение пренатальной процедуры БВХ с целью идентификации кариотипа плода.



Рисунок 2 – УЗ изображения плода в сроке гестации 12,5 недель

В течении первых суток после БВХ был получен результат анализа кариотипа, выполненного на препарате равномерно окрашенных хромосом (полупрямой метод исследования). Установлен мужской кариотип плода, имеющий 6 хромосом в группе G и 15 хромосом в группе C. Это позволило выдать предварительное заключение – 47,XY,+G. В течение следующих суток было проведено дополнительное исследование препарата полупрямой культуры с применением метода дифференциального GTG-окрашивания хромосом. Идентифицирована дополнительная 21 хромосома. Уровень разрешения цитогенетического анализа соответствовал менее 200 сегментов на гаплотип, что является допустимым на данном этапе диагностики. Выдано предварительное заключение – хромосомный дисбаланс, свободная полная трисомия 21. Кариотип – 47,XY,+21.

С целью идентификации структуры хромосом и подтверждения выявленной хромосомной аномалии проведено исследование длительной культуры клеток БВХ. Результат получен в течение одной недели от момента забора биологического материала. Кариотип плода определен как – 47,XY,t(1;15;10)(p32;q24;q22),+21 и представлен в рисунке 3. Подтвержден диагноз синдром Дауна. Дополнительно установлена КХП с вовлечением трех хромосом – транслокация с участием хромосом 1, 10 и 15. В данном случае выявленный вариант КХП не представлялось возможным идентифицировать при исследовании препарата равномерно окрашенных хромосом, полученного полупрямым методом культивирования клеток БВХ.

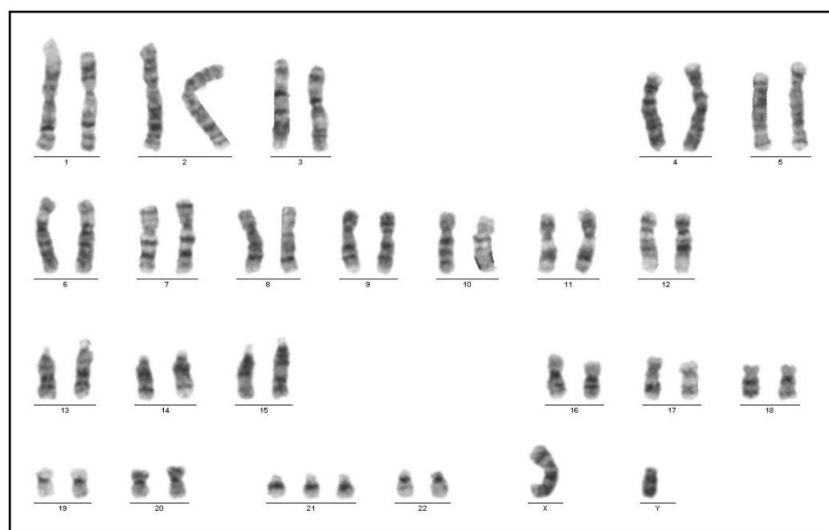


Рисунок 3 – Изображение кариотипа плода с КХП t(1;15;10)(p32;q24;q22) и трисомией хромосомы 21

Полученные данные стали поводом для кариотипирования мужчины. Исследование проведено в течение недели, кариотип – 46,XY,t(1;15;10)(p32;q24;q22). Изображение кариотипа и схема КХП представлены на рисунках 4 и 5.

Таким образом был уточнен диагноз плода: хромосомная болезнь (синдром Дауна, свободная полная трисомия хромосомы 21 в сочетании со сбалансированной КХП, унаследованной от отца. Кариотип: 47,XY,t(1;15;10)(p32;q24;q22)pat,+21.

Учитывая, что у родителей мужчины носителя КХП в репродуктивном анамнезе не зарегистрировано СА, что видно из рисунка 1, можно сделать предположение, что перестройка на этом этапе возникла спорадически (de novo).

Проведено медико-генетическое консультирование, по результатам которого семьей принято решение о прерывании беременности. Выполнено патолого-анатомическое исследование абортрованного материала с верификацией диагноза: хромосомная болезнь – синдром Дауна. Врожденный порок сердца (ВПС) – общий атриоventрикулярный канал, полная форма.

Также семье дано разъяснение о генетических рисках. Риск повторения рождения ребенка с синдромом Дауна низкий, общепопуляционный. Риск хромосомной болезни у плода, связанный с носительством у мужчины сбалансированной КХП, высокий более 50%. В связи с чем при наступлении последующих беременностей в семье обязательно проведение пренатальной диагностики с целью определения кариотипа плода.

Четвертая беременность наступила самостоятельно и завершилась СА в сроке гестации 6 недель.

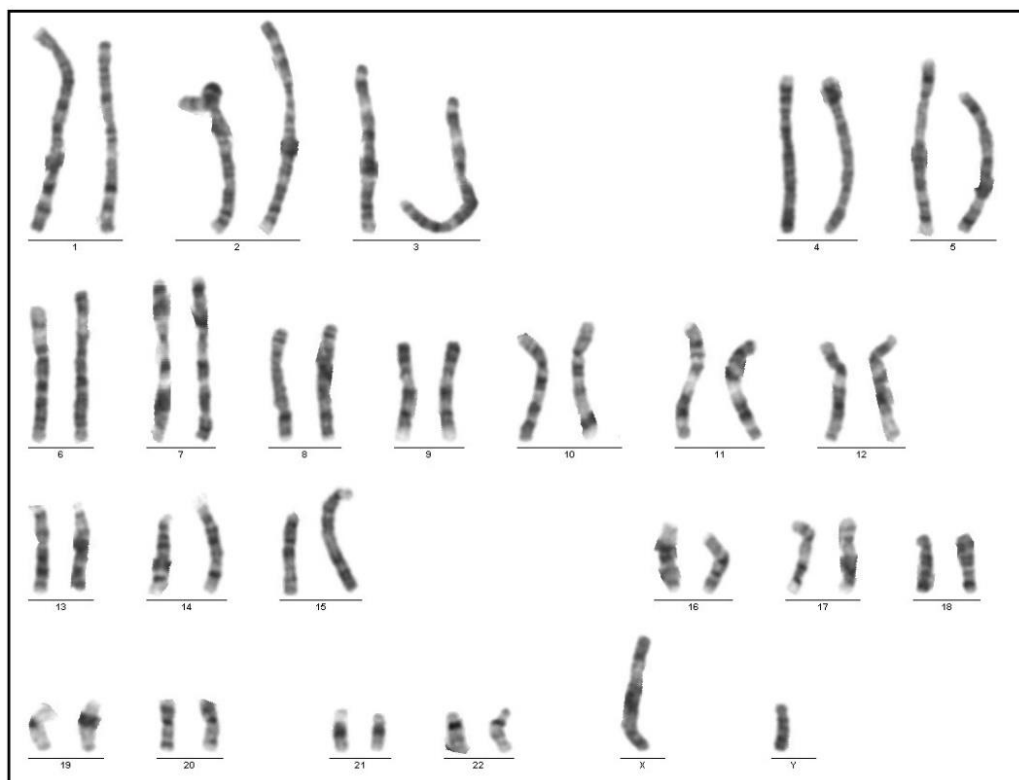


Рисунок 4 – Изображение кариотипа мужчины со сбалансированной КХП – 46,XY,t(1;15;10)(p32;q24;q22)

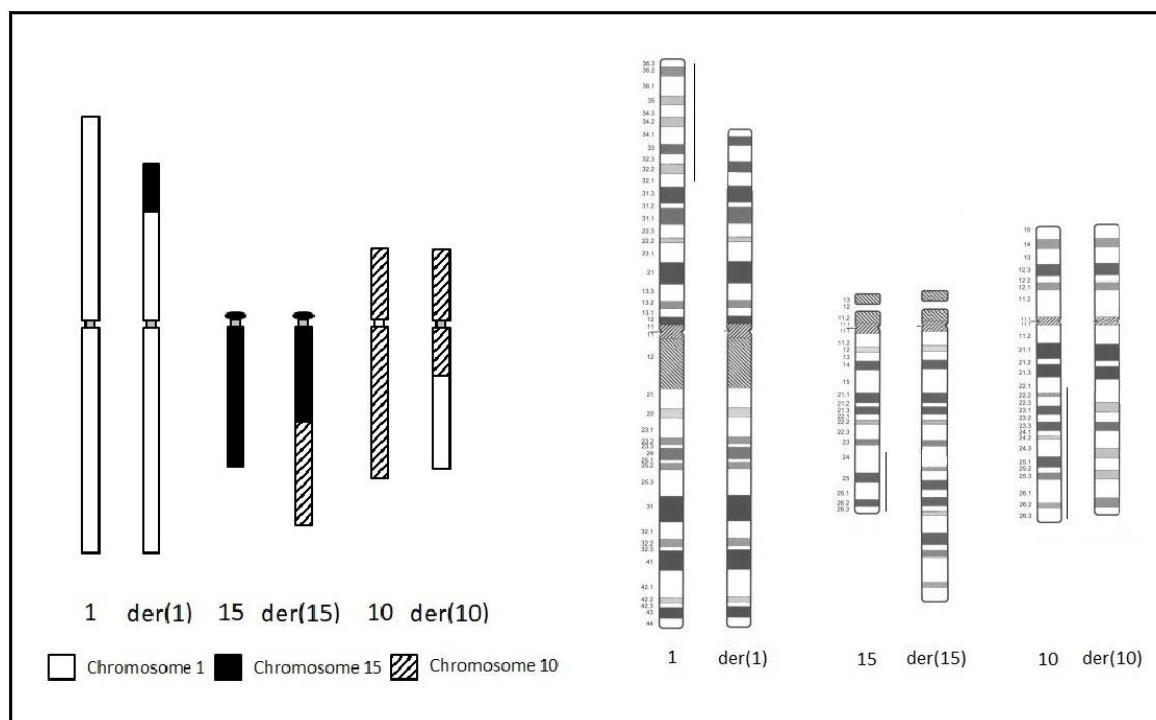


Рисунок 5 – Схематичное изображение КХП – транслокации $t(1;15;10)(p32;q24;q22)$

Ввиду высокого генетического риска семейной парой было принято решение прибегнуть к методам ВРТ с использованием биологического материала (спермы) донора. Результатом стало наступление пятой беременности с диагностированной дихориальной диамниотической двойней. Беременность завершилась преждевременным родоразрешением двойней женского пола в сроке гестации 35–36 недель путем проведения операции кесарево сечение. Первая девочка родилась с массой тела 2240 г, длиной тела 48 см, окружностью головы 33 см без ВПР. Антропометрические данные второй девочки при рождении: масса тела 2220 г, длина тела 47 см, окружность головы 33 см, диагностирован ВПС – множественные дефекты межпредсердной перегородки. Ребенок проходил лечение в педиатрическом отделении для новорожденных РНПЦ «Мать и дитя». Выписана с диагнозом: неонатальная энцефалопатия смешанного генеза средней степени тяжести. Синдром угнетения центральной нервной системы.

Представленный в нашем случае вид КХП является вариантом трехэтапного обмена между хромосомами и относится к наиболее часто встречаемым. В обзоре Madan K. [3] дана классификация КХП, согласно которой выделяют 4 их типа. Типы 2–4 являются более сложными, так как в своей основе имеют количество точек разрывов, превышающее количество вовлеченных хромосом. Первый же тип КХП, к которому относится исследуемая нами перестройка, характеризуется количеством точек разрывов равным количеству образованных дериватных хромосом. Формирование хромосомного дисбаланса зависит от типов патологической сегрегации, которые происходят в мейозе при аутомсомных реципрокных транслокациях. Для КХП с трехэтапным обменом возможны варианты патологической мейотической сегрегации 3:3, 4:2 и теоретически 5:1 и 6:0 [1]. Вероятность формирования несбалансированных гамет и соответственно вероятность жизнеспособности несбалансированных зигот, эмбрионов, плодов и новорожденных будет зависеть от хромосом, которые вовлечены в транслокацию, и размеров их центрических и транслоцированных сегментов [6].

В представленном случае размер участков хромосом 1, 10 и 15, которые вовлечены в перестройку, велик, что приводит к образованию крупного хромосомного

дисбаланса и нежизнеспособности эмбрионов. В анамнезе семейной пары зарегистрированы три беременности, завершившиеся на ранних сроках гестации. Из-за отсутствия возможности провести кариотипирование абортусов от 1, 2 и 4 беременностей достоверно сделать вывод о кариотипе плодов и типах патологической сегрегации не представляется возможным. Набор хромосом, связанных с комплексной реципрокной транслокацией t(1, 15, 10), у плода от 3 беременности соответствовал сбалансированному состоянию. Выявленная трисомия хромосомы 21, которая стала причиной хромосомной болезни у плода, не связана с носительством КХП и возникла спорадически.

Таким образом, в репродуктивном анамнезе семьи спонтанные абортусы составили 75% от всех беременностей, в 1 случае (25%) у плода идентифицирована КХП в сбалансированном состоянии и дополнительный хромосомный дисбаланс.

В литературе приведены данные по оценке эмпирического риска рождения потомства с хромосомной болезнью у носителей КХП. Риск самопроизвольного аборта составляет 50%, а риск живорождения ребенка с пороками развития – 20% [1]. Если в анамнезе у семьи имеются случаи множественных СА, то они вероятнее всего продолжатся. Аналогично, рождение ребенка с несбалансированным кариотипом свидетельствует о высоком риске повторения этого события вновь [1].

Заключение. Представленное наблюдение демонстрирует, что случаи КХП являются очень редким событием. Последовательное применение методов цитогенетической диагностики позволило выявить носительство КХП в семейной паре и обосновать причину сложившегося акушерского анамнеза.

Наличие данного типа хромосомной перестройки в кариотипе является причиной множественных СА на ранних сроках гестации, которые были зарегистрированы в 75% беременностей. Семья имеет высокий генетический риск рождения ребенка с хромосомной болезнью, обусловленный носительством КХП – реципрокной транслокации t(1, 15, 10).

В связи с этим, при регистрации в семейных парах двух и более СА в анамнезе, следует проводить обязательное кариотипирование супругов с целью минимизации медикаментозной, физической, психологической нагрузки, а также перед вступлением в программы с использованием ВРТ. Раннее выявление носительства КХП позволит применить методы предимплантационной генетической диагностики, что в свою очередь даст шанс рождения генетически здорового и родственного потомства.

Литература

1. Gardner, R.J.M., Amor, D.J. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling / Gardner R. J. M., Amor D. J. // New York: Oxford University Press: 5th ed.: 2018. – P.69–72, 201–209.
2. Gersen, S. L., Keagle M.B. The Principles of Clinical Cytogenetics. Human Press Inc.: 3rd ed.: 2013. – P. 159.
3. Madan, K. Balanced complex chromosome rearrangements: Reproductive aspects. A review / K. Madan // Am. J. Med. Genet. – 2012. – Vol. 158A, № 11. – P. 947–963.
4. Kartapradja, H. Exceptional Complex Chromosomal Rearrangements in Three Generations / H. Kartapradja [et. al.] // Case Reports in Genetics. – 2015. № 1. – P. 1–5.
5. Liao Y. Identification of a balanced complex chromosomal rearrangement involving chromosomes 3, 18 and 21 with recurrent abortion: case report / Y. Liao [et. al.] // Molec. Cytogen. – 2014. № 7(39). – P.1–5.
6. Trpchevska, N. A family study of complex chromosome rearrangement involving chromosomes 1, 8, and 11 and its reproductive consequences / N. Trpchevska [et. al.] // J. Assist. Reprod. Genet. – 2017. – Vol. 34, № 5. – P. 659–669.
7. Pellestor, F. Complex chromosomal rearrangements: origin and meiotic behavior / F. Pellestor [et. al.] // Hum. Reprod. Update – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 476–494.
8. Прибушения, О.В., Головатая Е.И. Метод инвазивной пренатальной диагностики хромосомной патологии плода: инструкция по применению: утв. МЗ РБ 06.06.14, рег. № 153–1113 / О.В. Прибушения, Е.И. Головатая. Минск, 2014. – С. 1–12.

A CASE OF COMPLEX CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS INVOLVING CHROMOSOMES 1, 10, 15: REPRODUCTIVE HISTORY IN THE FAMILY AND FEATURES OF PRENATAL DIAGNOSIS

Maslouskaya N., Zubko Y., Plevako T., Khurs O.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

A case of prenatally diagnosed complex chromosomal rearrangement (CCR), with the involvement of three chromosomes 1, 10 and 15, is presented. The data of the reproductive history in the family were analyzed: spontaneous abortions (SA) accounted for 75% of all pregnancies, in 1 case (25%) a balanced CCR – reciprocal translocation (1, 15, 10) and an additional chromosomal imbalance – free complete trisomy of chromosome 21 were identified in the fetus.

The stages of prenatal cytogenetic diagnostics using methods of direct and long-term cultivation of chorionic villus biopsy cells are described. The features of the obtained results are analyzed.

An assessment of genetic risks in the family was carried out. The spouse's carrying of a CCR – reciprocal translocation causes a high risk of spontaneous abortion and the birth of a child with a chromosomal disease, more than 75%. Offspring genetically related to both spouses were not obtained.

Keywords: complex chromosomal rearrangements, reciprocal translocation, karyotype, prenatal diagnosis, genetic counseling.

Поступила 15.10.2021

УДК 616.899.65:618.32]-089.888.14:612.171.7

ПОРОКИ СЕРДЦА И ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ АНОМАЛИИ У ПЛОДОВ С СИНДРОМОМ ДАУНА, АБОРТИРОВАННЫХ ВО II ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Новикова И.В.

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

Резюме. Проведено патологоанатомическое исследование 360 плодов с синдромом Дауна, абортированных после пренатальной диагностики во II триместре беременности. Сопутствующие пороки выявлены в 68,3% (246/360) случаев, в т.ч. пороки сердца – в 43,9% (158/360) случаев, ЖКТ – в 13,3% (48/360), мочевой – в 3,6% (13/360), мышечно-скелетной – в 4,7% (17/360) и центральной нервной системы – в 1,4% (5/360). Наиболее частыми пороками сердца оказались септальные дефекты: атриовентрикулярная коммуникация – 19,4% (70/360) и дефект межжелудочковой перегородки – 16,1% (58/360).

Ключевые слова: синдром Дауна, пороки развития, пренатальная диагностика, морфологические проявления

Введение. Врожденные пороки сердца (ПС) – наиболее частая патология при синдроме Дауна (СД), которая обнаруживается у 40% больных [1]. В 20% случаев у детей встречается атриовентрикулярная коммуникация (АВК), составляющая половину всех дефектов сердца. Вторую половину составляют дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытый артериальный проток и дефект

вторичной межпредсердной перегородки (ostium secundum). Реже встречаются тетрада Фалло (ТФ) и коарктация аорты. Пренатальный спектр ПС, не учитывающий такие состояния, как открытый артериальный проток и дефект межпредсердной перегородки, отличается от данных постнатальных исследований [2]. Кроме того, у плодов с СД нередко выявляется aberrантная правая подключичная артерии (АППА), которая у детей остается недооцененной [3]. Также остается неизвестным пренатальный спектр и частота сопутствующих пороков других систем.

Цель исследования: изучить морфологический спектр ПС и сопутствующих экстракардиальных аномалий у плодов с СД, абортированных во II триместре беременности после проведения ультразвуковой пренатальной диагностики.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили 360 плодов с СД, абортированных по генетическим показаниям во II триместре беременности в г. Минске в рамках программы популяционного пренатального скрининга (1997–2016 гг.). Каждый случай сопровождался обязательным морфологическим исследованием плода. Вскрытие сердца производили без предварительной фиксации посредством последовательной микродиссекции, позволяющей исследовать внутреннюю поверхность обоих желудочков, двустворчатый, трехстворчатый и полулунные клапаны.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты исследования представлены в таблице 1. Наиболее частыми оказались ПС – 158 (43,9%). У 141 (39,2%) плода ПС сопровождалось грубыми септальными дефектами: АВК, ДМЖП, ТФ, двойным отхождением магистральных сосудов (ДОМС) от правого желудочка. Частота АВК составила 19,4% (70/360), ДМЖП – 16,1% (58/360).

Таблица 1 – Пороки сердца и сопутствующие аномалии у плодов с СД, абортированных во II триместре беременности (n=360)

Сопутствующие аномалии	n	%	n (%)									
			без ПС	с ПС	АВК	ДМЖП	ТФ	ДОМС от ПЖ	Стеноз Ао	Стеноз ЛС	Аномалии клапанов	АППА
			202	158 (43,9)	70 (19,4)	58 (16,1)	9 (2,5)	4 (1,1)	4	1	3 (0,8)	8 (2,2)
Кардиоваскулярные:												
правосторонняя дуга Ао	3	0,8			1		2					
ретрозофагальная дуга	4	0,8				2	1				1	
стеноз ЛС	2	0,5			2							
кальцификация миокарда, хорд	2	0,5			1	1						
АППА	12	3,3			7	4		1				
Экстракардиальные:												
голопрозэнцефалия	1	0,3	1									
гидроцефалия	3	0,8	1			1	1					
агенезия мозолистого тела	1	0,3					1					
РГН	1	0,3	1									
атрезия пищевода	2	0,5			1	1						
КПЖ, стеноз/атрезия двенадцатиперстной кишки	23	6,4	16		2	3					1	
аноректальная атрезия	2	0,5	1									1
дивертикул Меккеля	21	5,8	13		5	3						
тазовая эктопия почки	2	0,5	1		1							
подковообразная почка	1	0,3				1						
гидронефроз	7	1,9	3		1	1		1				1
удвоение почек и мочеточников	3	0,8	1		1	1						
косолапость	12	3,3	10		1							1
синдактилия	5	1,4	4			1						

Примечание: АВК – атриовентрикулярная коммуникация; АППА – aberrантная правая подключичная артерия; Ао – аорта; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; ДОМС от ПЖ – двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка; КПЖ – кольцевидная поджелудочная железа; ЛС – легочной ствол; РГН – расщелина губы и неба; ТФ – тетрада Фалло.

У 11 плодов с АВК и 7 плодов с ДМЖП имелись сопутствующие сердечно-сосудистые аномалии: правосторонняя (1 случай) и ретроэзофагальная (2) дуга аорты, стеноз ЛС (2), кальцификация миокарда и хорд митрального клапана (2) и АППА (11). У 3,6% (13/360) плодов наблюдались конотрункальные аномалии: ТФ (9 случаев), ДОМС от правого желудочка (4). У 4 плодов этой группы также имелись сопутствующие сердечно-сосудистые аномалии: правосторонняя (2 случая) и ретроэзофагальная (1) дуга аорты и АППА (1). У 5 плодов отмечались лишь стенозы магистральных сосудов: у 1 плода установлен синдром гипоплазии левых отделов сердца, у 3 – изолированный стеноз устья аорты, еще у 1 – изолированный стеноз легочного ствола. У 3 (0,8%) плодов были выявлены лишь аномалии клапанов: атрезия трехстворчатого клапана (1), дисплазия трехстворчатого клапана (1) и кальцификация хорд митрального и трехстворчатого клапанов (1). В 8 (2,2%) случаях единственной аномалией сердечно-сосудистой системы была АППА. Еще в 12 случаях АППА сопутствовала структурным порокам сердца.

Наиболее частыми экстракардиальными аномалиями были пороки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 13,3% (48/360) и среди них – атрезии/стенозы – 7,5% (27/360), в т.ч. стеноз/атрезия двенадцатиперстной кишки вследствие кольцевидной поджелудочной железы (КПЖ) – 6,4% (23/360), атрезия пищевода – 0,5% (2/360) и аноректальная атрезия – 0,5% (2/360). В случаях атрезии двенадцатиперстной кишки выявлялось престенотическое расширение двенадцатиперстной кишки, которое в 4 случаях было отмечено при ультразвуковом исследовании (УЗИ). У 21 плода с СД был дивертикул Меккеля, частота его в этой выборке оказалась 5,8% (21/360), что выше популяционной (2%). У 13 (3,6%) плодов были сопутствующие аномалии мочевой системы: гидронефроз (7 случаев), тазовая эктопия почки (2), подковообразная почка (1), удвоение почек и мочеточников (2). У 5 (1,4%) плодов были сопутствующие пороки ЦНС: агенезия мозолистого тела (1), гидроцефалия (2) и голопрозэнцефалия (1).

Публикации о частоте и спектре ПС у плодов с СД немногочисленны и основаны за редким исключением – J. Nyett и соавт. [4], на данных УЗИ. В исследовании M. Wessels и соавт. [5] из 55 плодов у 33% был АВК и у 42% – ДМЖП, у оставшихся – другие типы ПС. В выборке 41 плода D. Paladini и соавт. [6] частота ПС была близкой к ранее упомянутым исследованиям и постнатальным данным 56% (23/41). По данным J. Nyett и соавт. [4] частота ПС при патоморфологическом исследовании 36 плодов I триместра с трисомией 21 составила 55,5% (20/36). Из 20 плодов с ПС у 60% был АВК и у 40% – ДМЖП. Полученные нами результаты (42,7%) сопоставимы с данными УЗИ плодов R. Mogra и соавт. [2] (33,7%), самой большой пренатальной серии ПС, включающей данные о кардиальных аномалиях 141 плода II триместра и 33 – III триместра.

В некоторых исследованиях частота может быть завышена вследствие особенностей выборки. Так, в выборке J. Nyett и соавт. [4] были плоды с расширенной шейной складкой, увеличение которой отмечается у 70–80% плодов с СД. Кроме того, на частоту может влиять возрастная структура беременных выборки. Установлено, что у плодов с СД молодых матерей реже регистрируются ПС, чем у женщин старшего возраста [7].

Изучение частоты определенных типов ПС показало, то доля АВК в нашем исследовании (42,4%) была сходна с данными УЗИ D. Paladini и соавт. [6] (44%), что ниже, чем в выборке R. Mogra и соавт. [2] (70%), морфологических данных J. Nyett и соавт. [4] (60%) и у младенцев в исследовании S. Ferencz и соавт. (60%) [8], но выше чем в датском исследовании (33%) [7].

Доля ДМЖП в нашем исследовании (37,9%) была значительно выше, чем в выборке R. Mogra и соавт. [2] (4,3%). Ранее было показано, что существуют большие различия в частоте ДМЖП в пост- и пренатальных сериях. Так, в Балтиморско-

Вашингтонском исследовании ДМЖП имели 16% (34 из 218) новорожденных с СД и ВПС, в то время как в пренатальных сериях эти цифры составили 40%, 42% и 48% [4-6]. Некоторые авторы объясняют эти различия спонтанным закрытием некоторых ДМЖП во внутриутробный период [9]. Другой причиной могут быть небольшие размеры дефекта, не видимые при эхокардиографии, либо тот факт, что перимембранозные ДМЖП, ассоциированные с СД, могут быть заслонены открывающимися септальными створками атриовентрикулярных клапанов и недооценены при акушерском УЗИ.

В нашей выборке частота изолированной АППА (2,2%) была близка к данным R. Mogra и соавт.[2] (2,5%), что сходно с частотой у пациентов, прошедших компьютерную ангиографию (0,16–2%) [10] и при аутопсии (0,5–1,5%) [11], а общая частота АППА в ассоциации с другими ПС была в 2 раза выше популяционной – 5,7% (20/371), что ниже приводимой R. Chaoui и соавт.[3] – 30%.

В 1% случаев были отмечены аномалии трикуспидального клапана (дисплазия, кальцификация хорд), с которыми могут быть связаны гемодинамические нарушения, ведущие к увеличению шейной складки у плодов без грубой сердечной патологии.

Как и в исследовании других авторов [12] в нашей выборке после ПС наиболее частыми были пороки ЖКТ – 13,3% и среди них – атрезия 12-перстной кишки, доля которой составила 47% (23/48). В части случаев атрезия была установлена при УЗИ. Процент аноректальной атрезии (0,5%) также был сходен с данными приводимыми С. Stoll и соавт. [12]. Наиболее частой мышечно-скелетной аномалией были синдактилия и косолапость, также описывают полидактилию и редукционные дефекты конечностей [12]. В нашей выборке встречались и редко описываемые при СД (частота 0,1- 2%) аномалии нервной системы, в большинстве случаев это – гидроцефалия, которая устанавливается уже при УЗИ [13], а также голопрозэнцефалия с типичными фенотипическими чертами СД [14].

Выводы:

1. Частота кардиоваскулярной патологии у плодов с СД, абортированных после пренатальной диагностики во II триместре, составляет 43,9% (158/360). Самый частый ПС – АВК (70/360; 19,4%), вторым по частоте является ДМЖП (58/360; 16,1%). Реже встречаются тетрада Фалло (9/360; 2,5%), ДОМС от правого желудочка (4/360; 1,1%). Общая частота АППА – 5,5% (20/360). У 1% плодов выявляются трикуспидальная дисплазия, трикуспидальная атрезия и кальцификация хорд митрального/ трикуспидального клапана.

2. В каждом четвертом случае СД (23,0%; 83/360) выявляются экстракардиальные аномалии, в т.ч. ЖКТ – в 13,3% (48/360), мочевой – в 3,6% (13/360), мышечно-скелетной – в 4,7% (17/360) и центральной нервной системы – в 1,4% (5/360) случаев.

3. В связи с высокой частотой экстракардиальных аномалий при СД при ультразвуковом выявлении пороков ЖКТ, мочевой, мышечно-скелетной и центральной нервной системы следует исключать хромосомную патологию.

Литература

1. Терапология человека / Под ред. Лазюка Г.И. – М.: Медицина, 1991.
2. Mogra, R., Zidere, V., Allan, L. D. Prenatally detectable congenital heart defects in fetuses with Down syndrome / R. Mogra, V. Zidere, L. D. Allan // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 320–324
3. Chaoui, R. Aberrant right subclavian artery as a new cardiac sign in second- and third-trimester fetuses with Down syndrome / R. Chaoui, K. S. Heling, N. Sarioglu [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. – 192. – P. 257–263.
4. Hyett, J. A., Moscoso, G., Nicolaides, K. H. First-trimester nuchal translucency and cardiac septal defects in fetuses with trisomy 21 / J. A. Hyett, G. Moscoso, K. H. Nicolaides // *Am J Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 172. – P. 1411–1413.
5. Wessel, M. W., Los, F. J., Wladimiroff J.W. Prenatal ultrasound findings and final outcome in fetal trisomy 21 / M. W. Wessel, F. J. Los, // *Proceedings of the Seventh World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG).* – Washington DC, 1997.

6. Paladini, D. The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life / D. Paladini, A. Tartaglione, A. Agangi [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 104–108.
7. Kallen, B., Mastroiacovo, P., Robert, E. Major congenital malformations in Down syndrome / B. Kallen, P. Mastroiacovo, E. Robert // *Am J Med Genet.* – 1996. – Vol. 65. – P. 160–166.
8. Ferencz, C., Rubin, D.J., Loffredo, A.C., Magee, A.C., eds. *Epidemiology of Congenital Heart Disease: The Baltimore–Washington Infant Study 1981–1989.* / C. Ferencz, D. J. Rubin, A. C. Loffredo, A. C. Magee [eds.] // *Perspectives in Pediatric Cardiology.* – Vol. 4. – New York: Mount Kisco Futura Publishing Co, 1993.
9. Nir A., Weintraub Z., Oliven A., Kelener J., Lurie M. Anatomic evidence of spontaneous intrauterine closure of a ventricular septal defect / A. Nir, Z. Weintraub, A. Oliven, J. Kelener, M. Lurie // *Pediatr Cardiol.* – 1990. – Vol. 11. – P. 208–210
10. Choi Y., Chung S.B., Kim M.S. Prevalence and Anatomy of Aberrant Right Subclavian Artery Evaluated by Computed Tomographic Angiography at a Single Institution in Korea / Y. Choi, S. B. Chung, M. S. Kim // *J Korean Neurosurg Soc.* – 2019. – Vol. 62, № 2. – P.175–182.
11. Epstein, D. A., Debord, J. R. Abnormalities associated with aberrant right subclavian arteries – A case report / D. A. Epstein, J. R. Debord // *Vasc Endovascular Surg.* – 2002. – Vol. 36. – P. 297–303.
12. Stoll, C., Dott, B., Alembik, Y., Roth, M.-P. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome / C. Stoll, B. Dott, Y. Alembik, M.-P. Roth // *European Journal of Medical Genetics.* – 2015. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.003.
13. Forcelini, C. M. Down syndrome with congenital hydrocephalus / C. M. Forcelini, A. B. Mallmann, P. S. Crusius [et al.] // *Arq Neuropsiquiatr.* – 2006. – Vol. 64, №3-B. – P. 869–871.
14. Basu, S., Kumar, A., Das, B. K. Down syndrome (trisomy 21) with premaxillary agenesis and semilobar holoprosencephaly / S. Basu, A. Kumar, B. K. Das // *Am J Med Genet Part A.* – 2009. – Vol. 149A. – P. 2578–2580.

HEART DEFECTS AND EXTRACARDIAC ANOMALIES IN 360 SECOND TRIMESTER FETUSES WITH DOWN SYNDROME: PATHOLOGIC-ANATOMIC DATA

Novikova I.V.

*Republican Scientific-Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

360 second trimester fetuses with Down syndrome (DS) have been examined at anatomic-pathological investigation. The most common associated anomalies were cardiac anomalies, 158 cases (43,9%), followed by digestive system anomalies, 48 cases (13,3%), musculoskeletal system anomalies, 17 cases (4,7%), urinary system anomalies, 13 cases (3,6%). Among the cases with DS with congenital heart defects, the most common cardiac anomaly was atrioventricular septal defect (19,4%) followed by ventricular septal defect (16,1%), the remainder having other heart defects: tetralogy of Fallot, double outlet right ventricle, pulmonary or aortal stenosis, valvular malformation and aberrant right subclavian artery.

Key words: congenital malformations, Down syndrome, fetus, pathological findings.

Поступила 04.08.2021

ALG6-CDG: ПАТОГЕНЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Пашук С.Н., Гусина А.А.

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

Резюме. В статье представлен анализ данных литературы, касающийся этиологии, патогенеза, клинических проявлений, молекулярных механизмов, диагностики и лечения пациентов с врожденным нарушением гликозилирования типа Ic (ALG6-CDG).

Ключевые слова: врожденные нарушения гликозилирования, N-гликозилирование, α -1,3-глюкозилтрансфераза I.

Введение: Наследственный дефицит фермента α -1,3-глюкозилтрансферазы I (ALG6-CDG, CDG-1c, OMIM 603147) – это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное дефицитом активности фермента α -1,3-глюкозилтрансферазы I вследствие мутаций в гене *ALG6*, являющееся вторым наиболее распространенным нарушением N-гликозилирования после болезни Жакена (недостаточности фосфоманомутаза 2, PMM2-CDG, CDG-1a). Широкое разнообразие клинических проявлений ALG6-CDG связано с нарушением гликозилирования белков, необходимых для нормального функционирования многих тканей, органов и систем органов, включая головной мозг, орган зрения, печень и эндокринную систему. Установление диагноза ALG6-CDG представляет существенные трудности в силу недостаточной осведомленности врачей об этом заболевании и необходимости использовать специфические методы для лабораторной верификации этого состояния.

Цель работы: описать современные представления об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении ALG6-CDG.

Распространенность. В целом частота всех типов наследственных нарушений гликозилирования (CDG) в европейской, африканской и американской популяциях составляет 1:10 000 населения [3]. Распространенность наиболее часто диагностируемого CDG – PMM2-CDG колеблется от 1:20 000 среди населения Нидерландов до 1:77 000 среди жителей Эстонии. Для большинства типов CDG число зарегистрированных случаев не превышает 100 [3]. Распространенность ALG6-CDG не изучена, в настоящее время в доступных авторам источниках опубликованы сведения о 46 случаях [2, 4]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой [4].

Патогенез. Ген *ALG6* локализован в локусе p31.3 на хромосоме 1. Продуктом гена является фермент, который осуществляет перенос первого остатка глюкозы на липид-связанный олигосахарид – Man₉GlcNAc₂-P-P-Dol. Дефицит активности энзима, возникающий в результате мутаций в гене *ALG6*, приводит к накоплению аномальных, лишенных остатков глюкозы липид-связанных олигосахаридов и последующему нарушению гликозилирования различных белков [6].

Клинические проявления. Генетический дефект ALG6-CDG был впервые описан в 1980 г. у четырех детей из двух семей [7, 8]. Клиническая картина при ALG6-CDG характеризуется неврологическими расстройствами (задержкой психомоторного развития, гипотонией, эпилепсией, косоглазием), а также симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (энтеропатия с потерей белка) и поражением печени [2]. Задержка развития, нарушения речи, умственная отсталость, мышечная гипотония, потеря зрения, а также ранний младенческий эпилептический синдром (инфантильные судороги) являются наиболее частыми клиническими симптомами ALG6-CDG. В исследовании Morava et al., опубликованном в 2016 г., приведены клинические

данные о 41 пациенте с ALG6 – CDG. Большинство пациентов (n = 32) были европейцами. Средний возраст пациентов составил 11 лет и 8 месяцев. Исследуемые не были связаны узлами родства за исключением двух пациентов являющихся двоюродными братьями. Летальность при ALG6 – CDG в этой группе лиц составила 26,8%: 11 пациентов умерли в первые 4 года жизни вследствие сепсиса, белковой энтеропатии или рефрактерной эпилепсии. Наиболее распространенными клиническими симптомами, зарегистрированными у обследованных, были задержка развития/умственная отсталость (n=41, 100%) и мышечная гипотония (n=40, 97,6%). У всех пациентов была отмечена задержка психомоторного развития в возрасте от 3 до 11 месяцев. Генерализованная гипотония наблюдалась в большинстве случаев течение первых 4–6 лет жизни. Состояние пониженного мышечного тонуса было связано со слабостью проксимальных мышц. Более 70% пациентов (n=30, 73,2%) страдали эпилепсией. Как правило, фиксировались миоклонические судороги. Кроме того, примерно у половины лиц с ALG6-CDG были обнаружены атаксия (n=20, 48,8%), нистагм (n=18, 43,9%) и косоглазие (n=25, 61%). У всех пациентов имела место задержка речевого развития разной степени [1, 2, 3]. Поведенческие расстройства, включая аутистические особенности, аутизм, эпизоды агрессивного поведения или периодические перепады настроения, и нарушения сна наблюдались у 14 обследованных (34,2%). При этом, аутизм с его классическими диагностическими признаками был диагностирован у пяти (35,7%) из них. Агрессивное поведение, в основном в период полового созревания, присутствовало в пяти случаях (12,2%). Нарушение сна, требующее ежедневного лечения мелатонином, было отмечено у семи пациентов (17,1%).

Расстройства питания – частый признак наследственных нарушений гликозилирования. В работе Moga et al. назначение специальной диеты с повышенным содержанием калорий для коррекции гипотрофии потребовалось 25 детям (60,1%), а у семи пациентов (17,1%) была диагностирована анемия из-за нарушения всасывания. У шести пациентов (14,6%) было зафиксировано развитие белковой энтеропатии. У трех пациентов была выявлена дилатационная кардиомиопатия, у одного – гепатоспленомегалия. Патология скелета была представлена брахидактилией (n=15, 36,6%), арахнодактилией, ограниченным расширением суставов, сколиозом. Неспецифичные черепно-лицевые дисморфии (глубоко посаженные глаза, узкий лоб, широкое переносье, короткий фильтр, гипертелоризм) описаны у 15 пациентов (36,6%). Редкими клиническими симптомами были короткая пуповина (n=2), птоз (n=1) и аномальное распределение подкожной жировой клетчатки (n=4). Частоты различных симптомов ALG6-CDG представлены на рисунке 1.

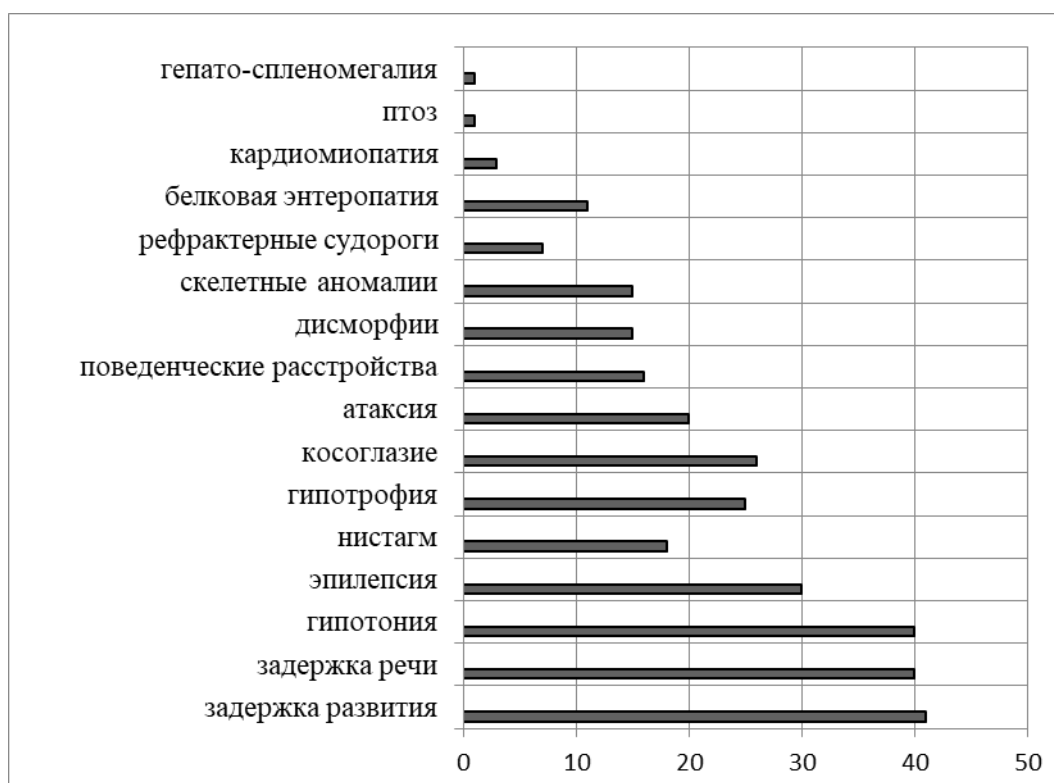


Рисунок 1 – Распределение частоты клинических проявлений у пациентов с ALG6-CDG

Молекулярно-генетическая природа ALG6-CDG. По данным литературы, варианты p.A333V, p.I299Del и c.257 + 5G>A являются наиболее частыми мутациями при ALG6-CDG [4]. Согласно базе данных Exome Aggregation Consortium (ExAC) (<http://exac.broadinstitute.org/>) наиболее распространенной мутацией гена *ALG6* является мутация c.257 + 5G> A, частота которой в контрольной выборке равна 0,04560%. Однако у пациентов с ALG6-CDG 46,3% мутантных аллелей составляют p.A333V и p.I299del. В контрольной выборке эти варианты зарегистрированы с частотой 0,006595% и 0,0008268% соответственно [4]. У пациентов с ALG6-CDG также можно обнаружить миссенс-мутации в 3 (p.H79R и p.A84T), 5 (p.D120G) и 10 (p.S308N) экзонах гена *ALG6*, а также мутацию p.G227E. Наличие идентичных аллелей в одной или нескольких локусах гомологичных хромосом (гомозиготность) наблюдалась при мутациях p.A333V, p.A84T, p.I299Del и p.Y161C. Мутации c.257 + 5G> A и изменения белка p.Y57X, p.G227E, p.V447SFsX44 и R18Q были обнаружены только компаундном гетерозиготном состоянии. Мутации c.347–13G>C, p.Y57X, p.C303del Y161c c.680+2T>G встречались в единичных случаях.

Диагностика ALG6-CDG. В настоящее время скрининг CDG в большинстве лабораторий во всем мире основан на анализе N-гликозилирования трансферрина с помощью изоэлектрического фокусирования (TIEF). Основное преимущество использования трансферрина в качестве биомаркера для CDG заключается в его высоком содержании в крови и простом профиле гликозилирования молекулы, что позволяет быстро и относительно легко обнаружить нарушения N-гликозилирования при исследовании небольшого количества биологического материала [7]. Для верификации диагноза используется, как правило, молекулярно-генетическое исследование.

Лечение ALG6-CDG. Специфическое лечение ALG6-CDG, как и большинства других CDG, не разработано. Только несколько типов CDG поддаются лечению с помощью маннозы и галактозы. Терапия ALG6-CDG направлена на уменьшение выраженности клинических симптомов и пролонгирование жизни пациентов. Для

коррекции белковой энтеропатии, являющейся одним из наиболее значимых симптомов для прогноза жизни пациентов с ALG6-CDG, т.к. хроническая потеря белка в кишечнике, анемия и гипогаммаглобулинемия могут привести к ранней летальности, применяют диету с низким содержанием жиров и белков в сочетании с введением октреотида [4]. Пациентам с ALG6-CDG показан контроль показателей эритропоэза, уровня глюкозы крови, коагулограммы, эндокринной функции и функции печени [4].

Заключение. Врожденные нарушения гликозилирования (CDG) представляют собой генетически гетерогенную и клинически полиморфную группу болезней, обусловленную дефектами различных ферментов, синтеза и процессинга N-сцепленных гликанов или олигосахаридов в гликопротеины [7]. Дефицит α -1,3-глюкозилтрансферазы I (ALG6-CDG) – второе (после фосфоманомутаза 2-CDG) наиболее частое нарушение N-гликозилирования белка, проявляющееся задержкой психомоторного развития, мышечной гипотонией, косоглазием и судорогами. По данным литературы, мутации p.A333V, p.I299Del и c.257 + 5G>A являются наиболее распространенными при ALG6-CDG. Диагностика ALG6-CDG осуществляется на основании данных о нарушенном профиле гликозилирования трансферрина и результатах исследования гена *ALG6*.

Литература

1. Westphal, V., Xiao, M., Kwok, P.-Y., Freeze, H. H. Identification of a frequent variant in ALG6, the cause of Congenital Disorder of Glycosylation-Ic. / V. Westphal [et al.] // *V Human Mutation*. – 2003. – Vol. 22, № 5. – P. 420–421. doi:10.1002/humu.9195.
2. Dercksen, M., Crutchley, A. C., Honey, E. M., Lippert, M. M., Matthijs, G., Mienie, L. J., Jaeken, J. (2012) ALG6-CDG in South Africa: Genotype-Phenotype Description of Five Novel Patients / M. Dercksen [et al.] // *JIMD Reports – Case and Research Reports*. – 2012. – Vol. 5. – P. 17–23. doi:10.1007/8904_2012_150.
3. Irene, J. Chang¹, Miao, He², Christina, T. Lam¹ Congenital disorders of glycosylation / J. Irene [et al.] // *AnnTranslMed*. – 2018. – V.6, № 24. doi: 10.21037/atm.2018.10.45.
4. Morava, E. ALG6-CDG: a recognizable phenotype with epilepsy, proximal muscle weakness, ataxia and behavioral and limb anomalies / Morava E. [et al.] // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. – 2016. – Vol. 39, № 5. – P. 713–723. doi:10.1007/s10545–016–9945-x.
5. Al Teneiji, Phenotypic and genotypic spectrum of congenital disorders of glycosylation type I and type II / A. Teneiji [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2017. – Vol. 120, № 3. – P. 235–242. doi:10.1016/j.ymgme.2016.12.014.
6. Korner, C. Carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type V: Deficiency of dolichyl-P-Glc: Man9GlcNAc2-PP-dolichyl glucosyltransferase / C. Korner [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1998. – Vol. 95, № 22. – P. 13200–13205. doi:10.1073/pnas.95.22.13200.
7. Иванов, Д. О., Новикова, В. П., Похлебкина, А. А. Врожденные нарушения гликозилирования / Д. О. Иванов, В. П. Новикова, А. А. Похлебкина // *Педиатр*. – 2018. – Т.9, №3. – С. 5–15. doi: 10.17816/PED935–15.
8. Burda, P., Borsig, L., de Rijk-van Andel, J, et al. A novel carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome characterized by a deficiency in glucosylation of the dolichol-linked oligosaccharide / P. Burda [et al.] // *J Clin Invest*. – 1998. – Vol. 102, № 4. – P. 647–652. doi: 10.1172/JCI2266.
9. Chantret, I. A Deficiency in Dolichyl-P-glucose: Glc1Man9GlcNAc2-PP-dolichyl α 3-Glucosyltransferase Defines a New Subtype of Congenital Disorders of Glycosylation / I. Chantret [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 278, № 11. – P. 9962–9971. doi:10.1074/jbc.m211950200.

ALG6-CDG: PATHOGENESIS, MOLECULAR FEATURES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Pashuk S.N., Gusina A.A.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Congenital disorders of glycosylation (CDG) is a genetically heterogeneous and clinically polymorphic group of diseases caused by defects in various enzymes, the synthesis and processing of N-linked glycans or oligosaccharides into glycoproteins. After phosphomannomutase 2 (PMM2-CDG), the second most common CDG is

α -1,3-Glucosyltransferase (ALG6-CDG, CDG Ic). ALG6-CDG is caused by an autosomal recessive defect of the enzyme Man₉GlcNAc₂-P-P-Dol α -1,3-glycosyltransferase. ALG6-CDGs are typically multisystem disorders with varying clinical manifestations such as hepatomegaly, liver failure, developmental delay, hypotonia, facial dysmorphism and gastrointestinal disorders. The first line of CDG screening is based on the analysis of N-glycosylation of transferrin.

Keywords: congenital disorders of glycosylation, N-glycosylation, ALG6-CDG.

Поступила 13.10.2021

УДК 616.314+617.52]-007-055.13-073.4-8

ВАРИАНТЫ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИН ПРИ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ДЕЛЕЦИЯХ ДЛИННОГО ПЛЕЧА ХРОМОСОМЫ 2: ОПИСАНИЕ 3 ПАЦИЕНТОВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Румянцева Н.В.

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

Резюме. Описан фенотип 3 младенцев с интерстициальной моносомией 2q31q33, имеющих в составе комплекса врожденных пороков развития орофациальные расщелины. Проведен сравнительный анализ клинических проявлений с опубликованными в мировой литературе наблюдениями делеций длинного плеча хромосомы 2 (del2q) различной протяженности. Установлено, что данный порок развития с высокой частотой зарегистрирован у пациентов с утратой как средних q23q31 (46,7%), так и дистальных q31q33/34 (50%) сегментов. Показано, что расщелины являются важным диагностическим признаком del2q и одной из причин дизадаптации пациентов. Лицам с расщелиной неба/губы и неба, ассоциированной с другими пороками и задержкой развития, показано проведение цитогенетических исследований с последующим медико-генетическим консультированием.

Ключевые слова: расщелина неба, моносомия (2)(q31q33), хромосомная болезнь.

Введение. *Орофациальные расщелины* с разной частотой описаны при всех формах хромосомной патологии – числовых и структурных перестройках хромосом, микроделециях, микродупликациях и субтеломерных потерях. В качестве ведущего гена, ответственного за формирование данного порока развития, рассматривается ген SATB2, картированный в локусе 2q32 [1], поиск других кандидатных генов продолжается. Клинические формы представлены расщелиной твердого и/или мягкого неба, подслизистой расщелиной твердого неба, расщелиной губы и неба, а также расщеплением язычка (uvula). Расщелины неба/губы и неба являются важным признаком аутосомного дисбаланса, легко диагностируются практикующими врачами, требуют хирургической коррекции, отягощают витальный прогноз. В связи с этим, носителям расщелин, ассоциированных с прочими врожденными пороками и /или задержкой развития показано проведение цитогенетического исследования с последующим медико-генетическим консультированием по генетическому риску [2].

Представляем описание фенотипа 3 пациентов с множественными врожденными пороками развития (МВПР), обусловленными хромосомным дисбалансом.

Цель исследования. Проанализировать клинические варианты и частоту регистрации орофациальных расщелин при интерстициальных делециях длинного

плеча хромосомы 2 разной протяженности по собственным и опубликованным наблюдениям для повышения качества ранней диагностики хромосомных болезней.

Материал и методы. Объектом исследования являлись три живорожденных младенца с МВПР и их родители. Выполнено стандартное цитогенетическое исследование кариотипа пациентов и родителей. Проведен сравнительный анализ фенотипических данных пациентов с опубликованными в мировой литературе случаями утраты материала длинного плеча хромосомы 2, установленными методом GTG-banding.

Результаты исследования и обсуждение. В семье Т-3 наблюдалось двое детей с МВПР (пациенты 1 и 2, родственники), в семье Л-85 – один ребенок (пациент 3). У всех детей отмечены микроцефалия, эктродактилия кистей и стоп, задержка физического и нейropsychического развития, ранний летальный исход. Двое младенцев (пациенты 1 и 3) имели расщелину мягкого неба, вентральное смещение ануса, пациент 2 – расщелину губы и неба, микрофтальм. В двух случаях проведена аутопсия: у пациента 2 обнаружены субэпендимальные кисты головного мозга, «сглаженный» рисунок борозд и извилин, отсутствие дифференциации белого и серого вещества головного мозга, порок сердца (два дефекта межжелудочковой перегородки); пациент 3 имел сглаженность извилин, уплощение борозд головного мозга, гипоплазию тимуса и почек.

При цитогенетическом исследовании семьи Т-3 у обоих детей в кариотипе была обнаружена унаследованная по отцовской линии деривативная хромосома 2: 46,XX,der(2)ins(11;2)(q21;q31.1q32.3)pat. Диагноз: хромосомное заболевание, моносомия 2q31.1q32.3. В семье Л-85 аномалии развития у ребенка были обусловлены спорадической хромосомной мутацией: кариотип 46,XX,del(2)(q31q33)dn. Диагноз: хромосомное заболевание, моносомия 2q31q33.

Потери интерстициальных сегментов длинного плеча хромосомы 2 без сопутствующего хромосомного дисбаланса регистрируются значительно реже, чем терминальные делеции. Описано около 4 десятков пациентов, обследованных методом GTG-banding, которые различаются по локализации и объему утраченного хромосомного материала. Это затрудняет выделение клинических признаков, присущих конкретной делеции – для установления корреляций «кариотип-фенотип» необходимо использовать дополнительные молекулярно-генетические методы.

Моносомии дистальных сегментов (q31q33), установленные у представленных пациентов, являются наиболее распространенными и признаны клинически узнаваемым хромосомным синдромом. Характерный паттерн ведущих диагностических признаков таких aberrаций включает микроцефалию, *расщелину неба*, пороки развития кистей и стоп (эктродактилия, олигодактилия, синдактилия), тяжелую задержку психоречевого развития [3;4]. Трое наших пациентов также имели основные фенотипические признаки моносомии 2q31q33.

В то же время, у большинства известных пациентов с утратой средних участков длинного плеча хромосомы 2 (q22–23q31) описаны сходные клинические проявления [5,6], включая расщелину неба. Данные по частоте регистрации и вариантам ОФР у представленных и описанных ранее пациентов отражены в таблице 1.

Результаты сравнительного анализа известных наблюдений моносомии 2q показывают, что орофациальные расщелины регистрируются у лиц с утратой как средних (46,7%), так и дистальных (50%) сегментов. С учетом наших наблюдений, общая частота регистрации расщелин составила 52,3%. По опубликованным данным, наиболее частым клиническим вариантом является расщелина твердого неба (69,6%) [3–5], наличие данной аномалии развития существенно отягощает период адаптации новорожденного за счет риска респираторных осложнений и трудностей вскармливания. Более тяжелая форма – расщелина губы и неба в изученной группе больных была идентифицирована в 3 случаях (13%) – у представленного пациента 1 и

двух ранее описанных младенцев с моносомией дистальных (q31q33) сегментов [7,8]. Такой вариант порока является наиболее информативным для пренатальной УЗ диагностики. Изолированная расщелина мягкого неба, зарегистрированная у двух представленных больных (8,7%), также была описана у 20-летней умственно отсталой женщины с мозаичной формой моносомии 2q23;q31 [9] и пациента с делецией хромосомного участка 2q32.2q33.1 [10]. Наличие подслизистой расщелины твердого неба и расщепление язычка (uvula) не сопровождается клиническими нарушениями, однако выявление этих признаков имеет важное диагностическое значение, поскольку данные симптомы расцениваются как эквивалент расщелины неба.

Таблица 1 – Формы орофациальных расщелин при моносомиях средних и дистальных сегментов длинного плеча хромосомы 2

Делетированный сегмент	Моносомия (q22~24~q31)	Моносомия (q31~32~q33)		Итого (%)
	Литература [5–7,9,11]	Литература [3,4,6–8,10]	Наши пациенты	
Число наблюдений	15	26	3	44
Выявлено ОФР, в том числе:	7	13	3	23
расщелина губы и неба	1	1	1	3 (13%)
расщелина твердого неба*	6	10		16 (69,6%)
расщелина мягкого неба			2	2 (8,7%)
расщепление язычка (uvula)		2		2 (8,7%)
Итого	7/15 (46,7%)	13/26 (50%)	3/3 (100%)	23/44 (52,3%)

* – вариант подслизистой расщелины твердого неба в изученной группе опубликованных и представленных пациентов с моносомией 2q не зарегистрирован

При всех описанных вариантах моносомий 2q ассоциированные с орофациальными расщелинами пороки развития характеризуются выраженным полиморфизмом. Среди сопутствующих аномалий зарегистрированы пороки зрительного анализатора и головного мозга, определяющие социальную дизадаптацию. Однако, спектр таких дефектов в настоящее время изучен недостаточно, поскольку группа больных малочисленна и идентификация нарушений требует специального обследования. Представленные в мировой литературе результаты инструментальных исследований (УЗИ, МРТ, КТ) и аутопсии свидетельствуют, что нарушения развития головного мозга варибельны, характерные для делеций средних и дистальных участков длинного плеча хромосомы 2 варианты пороков не выделены [3–7]. В нашем наблюдении патология мозга обнаружена у 2 детей. По опубликованным данным, у пациентов с проведенным офтальмологическим обследованием выявлены микрофтальм, колобома радужки, помутнение роговицы, катаракта, гипоплазия зрительных нервов [3; 11], у одного из описанных нами пробандов описан микрофтальм. Для уточнения спектра нарушений ЦНС и зрительного анализатора необходимо дальнейшее накопление информации о пациентах.

Заключение. Интерстициальные моносомии 2q манифестируют МВПП и тяжелой умственной отсталостью (что характерно для хромосомной патологии в целом) с наличием признаков, присущих данному дисбалансу, к которым относятся микроцефалия, эктродактилия/синдактилия, расщелина неба, аномалии развития органа зрения и головного мозга. Клинический симптомокомплекс у 3 представленных пациентов соответствует фенотипическим характеристикам моносомии 2q31q33.

Высокая частота регистрации расщелины неба (~50%), возможность выявления порока при клиническом осмотре и в ходе пренатального ультразвукового скрининга, определяют высокую диагностическую значимость признака. Таким пациентам необходимо провести углубленное обследование в отношении ассоциированных аномалий развития и анализ хромосомного набора. Прогноз потомства/генетический риск в семьях с моносомиями 2q определяется исходя из механизма происхождения аберрации.

Литература

1. Brewer, C.M. Locus for Isolated Cleft Palate, Located on Human Chromosome 2q32 /C.M. Brewer [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1999 – Vol. 65 – P. 387–396.
2. Gardner, R.J.M. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling / Gardner R.J.M., Amor D.J.// New York: Oxford University Press: 5th ed.: 2018. – 715 p.
3. Ramer, J.C. A Review of phenotype-karyotype correlations in individuals with interstitial deletions of the long arm of chromosome 2 / Ramer J.C. [et al.]//Am. J. Med. Genet. – 1989. – Vol.32(3). – P.359–363. doi: 10.1002/ajmg.1320320318
4. Van Buggenhout, G. The del(2)(q32.2q33) deletion syndrome defined by clinical and molecular characterization of four patients / Van Buggenhout G.,[et al.]//Eur. J. Med. Genet. – 2005. – Vol.48(3). – P.276–289. doi: 10.1016/j.ejmg.2005.05.005.
5. Pescucci, C. 2q24q31 Deletion: Report of a case and review of the literature / Pescucci C. [et al.] // Eur. J. Med. Genet. – 2007. –Vol.50. – P.21–32.
6. Del Campo, M. Monodactylous limbs and abnormal genitalia are associated with hemizygosity for the human 2q31 region that includes the HOXD cluster/ Del Campo M. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. 1999; 65(1): P.104–110. doi: 10.1086/302467.
7. Mitter, D. Genotype–phenotype correlation in eight new patients with a deletion encompassing 2q31.1 / Mitter D. [et al.]// Am. J. Med. Genet. – 2010. – Vol.152A(5) – P.1213–1224. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33344>.
8. Benson, K. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2 in a malformed infant with karyotype 46,XX,de1(2)(q31q33) / Benson K. [et al.] //Am. J. Med. Genet. – 1986. – Vol. 25(3). – P.405–411. doi: 10.1002/ajmg.1320250302.
9. Shabtai, F. Partial monosomy of chromosome 2. Delineable syndrome of deletion 2 (q23–q31)//Shabtai F.[et al.] Ann. Genet. – 1982.–Vol.25(3) –P.156–158.
10. Glass, I.A. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2 with normal levels of isocitrate dehydrogenase// Glass I.A. [et al.] // J. Med. Genet. –1989. – Vol. 26. – P.127–130.
11. Cambrelli, J. Ocular anomalies associated with interstitial deletion of chromosome 2q31, case report and review /Cambrelli J. [et al.]//Ophthal. Genet. – 2007 – Vol.28(2) – P.105–109. doi: 10.1080/13816810701351305.

OROFACIAL CLEFTINGS IN PATIENTS WITH INTERSTITIAL DELITIONS OF THE LONG ARM OF CHROMOSOME 2: REPORT OF 3 PATIENTS AND REVIEW OF THE LITERATURE

Rumiantseva N.V.

*Republican medical centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Clinical and cytogenetical data of 3 malformed patients with monosomy 2q31q33 are presented. Multiple congenital malformations complex included different forms of cleft palate. The comparative phenotypical analysis was carried out in presented and previously reported patients with q23~q31~32 and q31~q33 monosomias – cleft palate's frequency is estimated as high in both variants of chromosomal unbalance (46,7%–50%).

We concluded, that cleft palate is the common feature of segmental 2q monosomies phenotype spectrum and important reason of disability. Therefore, the patients with such malformation must be undergone for cytogenetical investigation and genetic counseling.

Keywords: cleft palate, monosomy (2)(q31q33), chromosome disease.

Поступила 14.10.2021

СЛУЧАЙ ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОГО БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА С ГЕТЕРОЗИГОТНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ SOD1: СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Рушкевич Ю.Н.¹, Мальгина Е.В.¹, Гусина А.А.², Лихачев С.А.¹, Переверзева О.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,

² Республиканский научно-практический центр «Мать и Дитя»,
Минск, Беларусь

Резюме. Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, при котором поражаются моторные нейроны в коре головного мозга и спинном мозге. Первым геном, для которого была установлена связь с развитием БАС, был ген, кодирующий Cu/Zn зависимую супероксиддисмутазу 1 (SOD1). Мутации в нем возникают в 15–20% случаев при семейной форме БАС и значительно реже при спорадической. Мутации в гене SOD1 ассоциированы с более ранним (до 40 лет) дебютом, более быстрой и агрессивной прогрессией заболевания и лежат в основе наследственных форм БАС. В статье приведено клиническое описание генетически подтвержденного случая бокового амиотрофического склероза с гетерозиготной мутацией в гене SOD1. В связи с нетипичным началом заболевания имелись значительные трудности для установления диагноза.

Ключевые слова: клинический случай, боковой амиотрофический склероз, молекулярно-генетическая диагностика.

Введение. Боковой амиотрофический склероз – самое распространенное нейродегенеративное заболевание из группы болезни двигательного нейрона (БДН) с поражением моторных нейронов коры, мозгового ствола, передних рогов спинного мозга, характеризующееся неуклонным прогрессированием и развитием мышечных атрофий, спастичности, пирамидных знаков. Болезнь поражает лиц трудоспособного и зрелого возраста, приводя в конечном итоге к гибели пациентов, чаще всего, от дыхательной недостаточности [1].

Выделяют более 25 генетических локусов, ассоциированных с семейными и спорадическими формами заболевания. Выявляемость мутаций в тех или иных генах у пациентов с БАС варьирует в зависимости от исследуемой популяции, при этом идентифицировать генетический дефект удается в 68% семейных случаев заболевания и лишь у 11% пациентов со спорадической формой БАС [2].

Наиболее часто развитие заболевания связано с мутациями в генах SOD1, C9orf72 и TARDBP. Первым геном, для которого была установлена связь с развитием БАС, был ген, кодирующий Cu/Zn зависимую супероксиддисмутазу 1 (SOD1). Мутации в нем возникают в 15–20% случаев при семейной форме БАС и значительно реже при спорадической [3, 4]. Экспансия гексануклеотидных повторов GGGGCC в интроне 1 гена C9orf72 считается самым частым повреждением в европейской и североамериканской популяциях: она выявляется при семейной форме БАС в среднем в 40% случаев, при спорадической – в 7–11% случаев [2]. Ген TARDBP, кодирующий белок TDP-43, вовлекается в 0,7–8,0% случаев семейного БАС.

В настоящее время начато рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы III с длительным вводным периодом наблюдения естественного течения болезни и открытой расширенной фазой для оценки применения препарата Тофирсен у клинически бессимптомных взрослых пациентов с подтвержденной мутацией в гене SOD1.

Цель работы. В настоящем исследовании мы представляем клиническое описание генетически подтвержденного случая бокового амиотрофического склероза с гетерозиготной мутацией в гене SOD1.

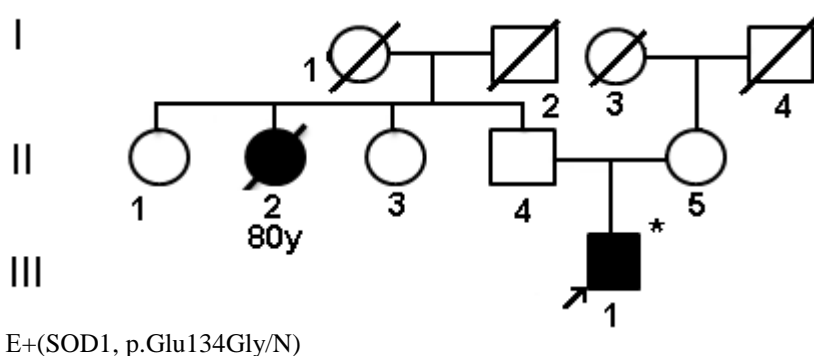
Материалы и методы. В качестве материала для исследования использовали образец ДНК пробанда. Было получено информированное согласие на проведение молекулярно-генетического тестирования. Выполнено высокопроизводительное секвенирование с использованием панели TruSightOne, Illumina. Обработка данных высокопроизводительного секвенирования была выполнена с помощью доступных интернет-ресурсов. Картирование прочтений на референтный геном GRCh37 и генерацию VCF-файла осуществляли с помощью Illumina DRAGEN Bio-IT Platform. Дальнейшее аннотирование вариантов было выполнено в программе Variant Interpreter. Патогенность выявленных мутаций оценивали на основании данных доступных источников литературы, открытых баз данных и с использованием ресурса VarSome (<https://varsome.com/>).

Результаты и их обсуждение. Пациент П., 1973 г.р. наблюдается с жалобами на слабость, ограничение подвижности в конечностях, невозможность самостоятельной ходьбы.

Из анамнеза известно, что с 2013 года пациент П. отметил появление «гнусавого» оттенка голоса, в 2014 году присоединилась слабость в обеих ногах, через 2 года отметил появление «шаткости» при ходьбе, нарастание слабости в ногах, присоединение слабости обеих рук, больше проксимально. В 2017 году периодически пользовался тростью при ходьбе. В мае 2019 года присвоена первая группа инвалидности. В июле 2019 года стал пользоваться ходунками из-за выраженной слабости в ногах, болей в пояснице. Отмечает постепенное нарастание гнусавости речи, ухудшение глотания, увеличение слабости в конечностях.

Вследствие постепенного прогрессирования заболевания, установлен диагноз: Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди с умеренным бульбарно-псевдобульбарным синдромом, тетрапарезом: легким верхних, умеренным проксимальным, легким дистальным нижним.

Наследственный анамнез отягощен: у родной сестры отца установлен диагноз БАС (умерла в возрасте 80 лет), двое других сестер здоровы. Родители пациента живы, проявлений болезни не отмечают. Родословная пациента приведена на рисунке 1.



● - умершие обладатели изучаемого признака; ● - обладатель изучаемого признака;

E – высокопроизводительное секвенирование; * исследование документально подтверждено; II-2, III-1 – пациенты с мышечной слабостью.

Рисунок 1 – Родословная пациента П.

Объективный статус: Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Передвигается с помощью инвалидного кресла, в течении последних 3-х месяцев. Вес 65 кг. Рост 173 см. Индекс массы тела (ИМТ) 21,7. Частота дыхания 15 в минуту, SpO₂ сидя 98, пульс 100 ударов в мин. Спирометрия: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 64%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 69%.

Неврологический статус: в сознании, ориентирован, адекватен. Черепные нервы: зрачки D=S. Движение глазных яблок в полном объеме. Положительный синдром ресниц слева. Легкая слабость мимических мышц. Фасцикуляции подбородка. Глоточный рефлекс вызывается, подвижность мягкого неба снижена. Язык по средней линии, подвижен, легкие фасцикуляции и гипотрофия языка. Умеренная дисфония, легкая дисфагия, дизартрия. Глубокие рефлексы с рук и ног равновеликие, высокие. Мышечная сила с рук: проксимально 4 балла, дистально справа 3–3,5 балла, слева 3,5 балла, с ног проксимально 2–2,5 балла, дистально 1,5–1 балла, больше слева. Мышечный тонус снижен. Нарушений чувствительности не выявлено. Координаторные пробы: пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, коленопяточную пробу не выполняет из-за слабости. Все виды чувствительности сохранены. Менингеальных знаков нет. Сидит самостоятельно в инвалидном кресле.

Данные проведенных лабораторно-инструментальных исследований.

Общий анализ крови и мочи без особенностей. Электронейромиография (ЭНМГ): признаки заинтересованности передне-роговых структур спинного мозга на уровне шейного утолщения. Имеется также патология моторных волокон обоих срединных и локтевых нервов аксонального характера.

При молекулярно-генетическом исследовании у пробанда выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.401A>G в 5 экзоне гена SOD1 (chr21:33040827) в гетерозиготном состоянии, приводящий к замене аминокислоты (NM_000454.4, p.Glu134Gly). Вариант не зарегистрирован в контрольных выборках gnomADExomes и gnomADGenomes. Алгоритмы предсказания патогенности характеризуют этот вариант как патогенный. По совокупности сведений, выявленный вариант нуклеотидной последовательности классифицирован как вероятно патогенный, являющийся вероятной причиной заболевания.

Таким образом, принимая во внимание особенности клинической картины заболевания, результаты инструментально-лабораторных данных, молекулярно-генетического исследования установлен клинический диагноз: Семейный боковой амиотрофический склероз (патогенная мутация в гене SOD1) с умеренным бульбарным синдромом, тетрапарезом: умеренный в руках, выраженный в ногах.

Новые технологии картирования генов позволили идентифицировать около 30 генов патогенеза БАС. В 1993 году обнаружили, что ген, кодирующий SOD1, имеет мутации у пациентов с БАС, что сделало его первым идентифицированным геном БАС [6]. Ген SOD1 локализован на хромосоме 21q22.1 и состоит из 5 экзонов. Мутации в гене SOD1 обнаруживают примерно у 20% больных с семейными формами БАС и у 1–2% со спорадическими [7]. На сегодняшний день описано более 180 различных мутаций, включая точечные мутации, делеции и инсерции по пяти экзонам гена SOD1 [6].

Белок SOD1 экспрессируется в больших количествах во всех типах клеток и играет ключевую роль в процессе превращения токсичных продуктов окислительного фосфорилирования [5]. Дегенерация нейронов возникает из-за токсичности мутантного SOD1 белка. Скорость прогрессии заболевания зависит от локализации мутации. У пациентов с SOD1-БАС выявляют в первую очередь признаки поражения нижних мотонейронов [8]. Мутации в гене SOD1 ассоциированы с более ранним (до 40 лет) дебютом БАС, а также с более быстрой и агрессивной прогрессией заболевания. Генетические анализы в семьях пациентов показали присутствие мутации и у их

здоровых родственников, у которых заболевание не проявилось. Мутации в гене SOD1 лежат в основе наследственных форм БАС, но следствия таких мутаций до конца не ясны [8].

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими заболеваниями из группы болезни двигательного нейрона (прогрессирующая мышечная атрофия, спинальная мышечная атрофия (СМА), бульбоспинальная мышечная атрофия (болезнь Кеннеди)). В их пользу свидетельствует медленное течение (незначительные амиотрофии и слабость через 1–2 года заболевания), отсутствие признаков пирамидной недостаточности, отсутствие или снижение сухожильных рефлексов.

Особенностью описанного клинического случая является ранний дебют (40 лет) клинической картины и медленное прогрессирующее течение заболевания в течение 9 лет, что затруднило раннюю диагностику заболевания до выполнения медико-генетического исследования.

Заключение. В статье приведено описание собственного наблюдения описания генетически подтвержденного случая бокового амиотрофического склероза с гетерозиготной мутацией в гене SOD1.

Существует целый ряд факторов, по причине которых все чаще возникает вопрос о ДНК-диагностике БАС среди клинически здоровых родственников пациента. Этими факторами являются: глубоко инвалидизирующая клиническая картина заболевания, его неуклонно прогрессирующий тип течения, короткая продолжительность жизни после манифестации, большие финансовые и эмоциональные затраты членов семьи для обеспечения адекватной паллиативной помощи пациенту, постоянно появляющиеся новые данные в области генетики БАС и их доступность вниманию пациента и родственников.

Истинную частоту семейных случаев БАС сложно установить из-за значительной гетерогенности болезни и сложности ее генетических механизмов (большое число ассоциированных генов, переменная пенетрантность мутаций, разные клинические фенотипы при одной мутации и т. д.). Несмотря на то, что эти случаи редки, указанные факторы усложняют оценку генетического риска для клинически здоровых членов семьи.

Литература

1. Лихачев, С. А. Боковой амиотрофический склероз – современные перспективы лечения / С. А. Лихачев, Ю. Н. Рушкевич, Т. В. Корбут, В. В. Войтов // Мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 132–135.
2. Абрамычева, Н.Ю., Лысогорская, Е.В., Шпилюкова, Ю.С и др. Молекулярная структура бокового амиотрофического склероза в российской популяции. / Н. Ю. Абрамычева, Е. В. Лысогорская, Ю. С. Шпилюкова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2016. – Том 4, № 4. – С. 21–27.
3. Renton A., Chiò A., Traynor B. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics / A. Renton, A. Chiò, B. Traynor // NatNeurosci. – 2014. – Vol. 17, № 1. – P. 17–23.
4. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis / D. R. Rosen, T. Siddique, D. Patterson [et al.] // Nature. – 1993. – Vol. 362, № 6415. – P. 59–62.
5. McCord J.M., Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein) / J. M. McCord, I. Fridovich // J Biol Chem. – 1969. – V. 244. – № 22. – P. 6049–55.
6. Rosen D.R., Siddique T., Patterson D. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis / D. R. Rosen, T. Siddique, D. Patterson [et al.] // Nature. – 1993. – Vol. 362, № 6415. – P. 59–62.
7. Pasinelli, P., Brown, R. H. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics / P. Pasinelli, R. H. Brown // Nat Rev Neurosci. – 2006. – V. 7. – № 9. – P. 710–23.
8. Ravits, J., Deciphering amyotrophic lateral sclerosis: what phenotype, neuropathology and genetics are telling us about pathogenesis / J. Ravits, S. Appel, R. H. Baloh [et al.] // Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. – 2013. – V. 14 Suppl 1. – P. 5–18.

CASE OF GENETICALLY CONFIRMED LATERAL AMYOTROPHIC SCLEROSIS WITH HETEROZYGOTIC MUTATION IN THE SOD1 GENE: OWN OBSERVATION

Rushkevich Yu.¹, Malgina E.¹, Gusina A. A.², Likhachev S. A.¹, Pereverzeva O.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Neurology and Neurosurgery,

² Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease in which motor neurons in the cerebral cortex and spinal cord are affected. The first gene for which a link with the development of ALS was established was the gene encoding Cu / Zn dependent super dismutase 1 (SOD1). Mutations in it occur in 15–20% of cases with familial ALS and much less frequently with sporadic ALS. Mutations in the SOD1 gene are associated with an earlier (up to 40 years old) onset, with its faster and more aggressive progression, and underlie hereditary forms of ALS. The article provides a clinical description of a genetically confirmed case of amyotrophic lateral sclerosis with a heterozygous mutation in the SOD gene. Due to the atypical onset of the disease, there were significant difficulties in making a diagnosis.

Keywords: clinical case, amyotrophic lateral sclerosis, molecular genetic diagnostics.

Поступила 29.09.2021

УДК 616.74-008.16-053.2-097+577.21

ПОВТОРЫ CAG И НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА СПИНОБУЛЬБАРНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

Сокольник В.П.

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

Резюме. Спинобульбарная мышечная атрофия (SBMA) – прогрессирующее заболевание нижних моторных нейронов, вызванное экспансией тринуклеотидного повтора CAG (кодон для глутамина) в кодирующей области гена рецептора к андрогенам. SBMA является членом большого семейства нейродегенеративных и нервно-мышечных патологий. В настоящем обзоре мы приводим данные о молекулярных составляющих патогенеза этого заболевания.

Ключевые слова: спинобульбарная мышечная атрофия, CAG-повтор, ген рецептора к андрогенам

Введение. Экспансия тринуклеотидных повторов (увеличение числа копий тринуклеотидных повторов) ассоциируется со множеством генетических болезней. К 2000 году было известно, что, по крайней мере, при 14-ти наследственных неврологических заболеваниях она имеет место. На молекулярном уровне среди этих состояний выделяли две подгруппы: первая подгруппа включала в себя болезни, при которых экспансия тринуклеотидных повторов происходит в не кодирующей белки области. Сюда включены такие патологии как FRAX, FRAXE (fragile X syndromes – синдромы ломкой X хромосомы), FA (Friedreich's ataxia – атаксия Фридрейха),

MD (myotonic dystrophy – миотоническая дистрофия), SCA8 и SCA12 (spinocerebellar ataxias – спиноцеребеллярные атаксии). Тринуклеотидные кодоны, экспансия которых предположительно приводила к заболеваниям этой подгруппы, – CGG, GCC, GAA, CTG, CTG и CAG соответственно.

Вторая подгруппа была представлена 8-ю болезнями, при которых экспансия тринуклеотидного повтора (CAG)_n имеет место в экзонах (кодирующей области генов), сюда отнесли: SBMA (spinobulbar muscular atrophy – спинобульбарная мышечная атрофия), HD (Huntington's disease – болезнь Гентингтона), DRAPLA (dentatorubropallidoluysian atrophy – дентаторубропаллидолюисовая атрофия), SCA1, SCA2, SCA6, SCA7, (spinocerebellar ataxias – спиноцеребеллярные атаксии), SCA3 (Machado–Joseph disease – болезнь Мачадо–Джозефа). Эту подгруппу заболеваний называют семейством «полиглутаминовых болезней» или семейством «поли-Q», так как CAG является кодоном для глутамина на уровне мРНК [1, 2].

Согласно гипотезе К. М. Fischer генетически нестабильные (CAG)_n микросателлиты ответственны и за другие заболевания, например, болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз, спинальную мышечную атрофию (SMA). К болезням экспансии тринуклеотидных повторов, возможно, следует отнести и наследственную спастическую параплегию, эссенциальный тремор, шизофрению, маниакально-депрессивный психоз, аутизм и др. [3, 4].

По мнению исследователей изучение феномена экспансии создает молекулярную базу для объяснения ряда необычных клинико-генетических явлений, таких как антиципация (в результате нарастания числа повторов в каждом последующем поколении заболевание манифестирует во все более молодом возрасте), импринтинг (эффект отцовской (материнской) передачи), переменная пенетрантность и экспрессивность гена, мейотическая нестабильность [4].

Цель исследования. В этой работе мы приводим данные о некоторых особенностях патогенеза и предполагаемых молекулярных предпосылках одного из членов семейства «полиглутаминовых болезней», а именно о спинобульбарной мышечной атрофии (SBMA).

Вначале коротко остановимся на общих особенностях «полиглутаминовых болезней».

Семейство «полиглутаминовых болезней (семейство поли-Q)». В таблице 1 представлены заболевания, при которых имеет место экспансия генетически нестабильных (CAG)_n триплетов. Они характеризуются прогрессирующей неврональной дисфункцией, которая обычно появляется у взрослых в середине жизни, и часто в дальнейшем сопровождаются такими клиническими симптомами как атаксия, хорея, деменция и психоз. Несмотря на то, что гены, имеющие отношение к этим заболеваниям разные и экспрессируются широко, показано, что на уровне центральной нервной системы только отдельные популяции нейронов подвержены дегенерации. На анатомическом уровне изменения затронуты области нервной системы, обеспечивающие инициацию произвольных движений. Еще одной из общих особенностей таких заболеваний является образование нерастворимых агрегатов полиглутаминовых белков в цитоплазме и наличие внутриядерных включений, содержащих N-терминальные фрагменты таких белков. Эти включения образуются преимущественно в поврежденных участках ЦНС и, по мнению исследователей, их формирование отражает генез заболеваний. Однако, единого мнения относительно механизмов формирования таких структур и роли этих включений в патогенезе заболеваний долгое время не существовало: некоторые исследователи считали, что такие образования являются токсичными для клеток, другие полагали, что они не играют существенной роли, так как не являются первопричиной гибели нейронов, либо вообще могут являться протекторными [5–7].

Таблица 1 – Болезни, вызванные экспансией глутаминовой цепи [2]

Болезнь	Символ гена	Локус	Белок	Размер CAG-повтора в нарме	Размер CAG-повтора при заболевании
Spinobulbar muscular atrophy	AR	Xq 13–21	Рецептор к андрогенам	9–36	38–62
Huntington's disease	HD	4p16.3	Гентингтин	6–35	36–121
Dentatorubropallidoluysian atrophy	DRAPLA	12p13.31	Атрофин-1	6–35	49–88
Spinocerebellar ataxia type 1	SCA1	6p23	Атаксин-1	6–44 ^a	39–82
Spinocerebellar ataxia type 2	SCA2	12q24.1	Атаксин-2	15–31	36–63
Spinocerebellar ataxia type 3	SCA3	14q32.1	Атаксин-3	12–40	55–84
Spinocerebellar ataxia type 6	SCA6	19p13	α 1A-voltage-dependent calcium channel subunit	4–18	21–33
Spinocerebellar ataxia type 7	SCA7	13p12–13	Атаксин-7	4–35	37–306

Примечания: а – аллели, в которых 21 или более повторов прерваны 1–3 САТ единицами [цит. по Cummings C.J. and Zoghbi H.Y. (2000) с изменениями]

SBMA. Спинобульбарная мышечная атрофия (другое название этого заболевания – проксимальная спинальная и бульбарная мышечная атрофия Кеннеди) представляет собой медленно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением нижних моторных нейронов, что приводит к мышечной слабости, мышечной атрофии и фасцикуляциям. Нарушения бульбарной функции включают в себя дисфагию, дизартрию, слабость жевательной мышцы. Чувствительные нейроны периферической нервной системы также могут быть вовлечены в патологический процесс. Некоторые авторы отмечают, что у пациентов со SBMA может иметь место гинекомастия, тестикулярная атрофия и измененная фертильность, что, по-видимому, обусловлено пониженной чувствительностью к андрогенам. Начало заболевания обычно случается у мужчин в возрасте 20–50 лет. Однако, описаны семьи, в которых дети имели симптомы этого заболевания [8].

По данным классической генетики SBMA представляет собой синдромальную форму с X-сцепленным наследованием. Ген расположен в хромосомном локусе Xq12 и кодирует один из белков, принадлежащих к рецепторам андрогенов (AR). В норме этот белок образован несколькими доменами: С-терминальный домен, который присоединяет два биологически активных лиганда – тестостерон и дигидротестостерон; центральный домен; и N-концевой, содержащий полиQ-повтор. Известно также, что белок в качестве димера с помощью «двух цинковых пальцев», расположенных в центральном домене, может присоединяться к ДНК. Рецептор является транскрипционным фактором, активируемым лигандом. Он входит в состав мультигетеромерного комплекса, который локализован в цитоплазме. После присоединения тестостерона либо дигидротестостерона, AR отделяется от других белков, входящих в комплекс, и переносится в клеточное ядро, затем димеризуется, и с помощью своего ДНК-связывающегося домена взаимодействует со специфическими элементами, расположенными в промоторных областях андроген-регулируемых генов. Активация транскрипции опосредуется трансактивирующими доменами, расположенными в N- и С-концевых областях AR. Для активации транскрипции требуются также белки-ко-активаторы [9]. Показано, что в норме кроме функции в сигналинге андрогенов, этот рецептор играет и другую существенную роль – обеспечивает клеточную живучесть и рост дендритов в нервной системе.

Как уже было отмечено выше, предполагается, что молекулярный дефект, приводящий к SBMA, обусловлен экспансией тринуклеотидных кодонов CAG (код глутамина), которые расположены в первом экзоне AR. Показано, что в норме число копий CAG варьирует от 9 до 33–36, при этом трансмиссия нормальных аллелей происходит без изменений. Число тринуклеотидных повторов при SBMA увеличивается до 38–65. Считается, что увеличение последовательности, содержащей измененное количество тринуклеотидных кодонов при SBMA, приводит к увеличению количества остатков глутамина в белке, а это в свою очередь может приводить аномальной вторичной структуре последнего, и, как и при некоторых других заболеваниях экспансии (CAG)_n, к формированию ‘агрегатов в виде белковых комочков’. Клетки, в которых такие структуры образуются, погибают. Однако, не все исследователи согласны с тем, что гибель нейронов является основной и единственной причиной заболевания. Так, было изучено несколько факторов, которые ассоциированы с формированием патологических включений в клетках и могут самостоятельно либо совместно изменить клеточный метаболизм. ARQ48 (андрогеновый рецептор, содержащий 48 глутаминов) в клетках HeLa образует «комочки» в цитоплазме и ядрах. Формирование этих структур определялось наличием гормонов. Показана ассоциация включений с молекулярными шаперонами, в результате чего может пострадать функция последних по отношению к другим белкам. Кроме этого эти образования могут секвестировать митохондрии. Ядерные включения содержали ко-активаторы стероидных гормонов, что может оказать глобальное влияние на транскрипцию. ARQ48-включения также содержали компоненты протеасом [10]. С помощью трансгенных экспериментов было установлено, что 186 генов являются регуляторами полиглутаминовой агрегации. Эти гены главным образом вовлечены в метаболизм РНК, синтез белков, белковый фолдинг, деградацию белков и их транспортировку [11].

Как уже было отмечено выше, одним из загадочных явлений характерных для болезней экспансия тринуклеотидных повторов является импринтинг. Не является исключением и SBMA. Так, для этого заболевания более пагубные для будущих поколений изменения в количестве повторов связаны с передачей по отцовской линии. Такое свойство характерно и для других заболеваний, молекулярной особенностью которых является расположение CAG-повтора в кодирующей части гена [12].

Заключение. Таким образом, имеющиеся данные указывает на то, что при SBMA на молекулярном уровне имеет место экспансия кодона CAG в кодирующей рецептор к андрогенам ДНК. Патологическое увеличение числа копий CAG было идентифицировано и при других наследственных заболеваниях центральной нервной системы. Дальнейшее изучение причин, приводящих к экспансии этих кодонов, возможно, приведет к усовершенствованию существующей классификации нервно-мышечных заболеваний и будет, в конечном счете, способствовать разработке более эффективных методов их профилактики и лечения.

Литература

1. De Michele G., Cavalcanti F., Criscuolo C. et al. Parental gender, age at birth and expansion length influence GAA repeat intergenerational instability in the X25 gene: pedigree studies and analysis of sperm from patients with Friedreich's ataxia / Hum. Mol. Genet. – 1998. – Vol. 7, № 12. – P. 1901–906.
2. Cummings C. J., Zoghbi H. Y. Fourteen and counting: unraveling trinucleotide repeat diseases / Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol. 9, № 6. – P. 909–916.
3. Fischer K. M. Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and spinal muscular atrophy are caused by an unstable (CAG)_n trinucleotide repeat microsatellite / Med. Hypotheses. – 1997. – Vol. 49. – P. 337–345.
4. Иванова–Смоленская И. А. Роль молекулярно-генетического анализа в клинической нейрогенетике / Неврологич. Ж. – 1998. – № 3. – С. 4–8.
5. Welch W. J., Diamond M. J. Glucocorticoid modulation of androgen receptor nuclear aggregation and cellular toxicity is associated with distinct forms of soluble expanded polyglutamine protein / Hum. Mol. Genet. – 2001. – Vol. 10, № 26. – P. 3063–3074.

6. Уотсон Д. Д., Берри Э., Дэвис К. ДНК: история генетической революции. / Изд. «Питер.» 2019. – 512 с.
7. Jana N. R., Tanaka M., Wang G., Nukina N. Polyglutamine length-dependent interaction of Hsp-40 and Hsp-70 family chaperones with truncated N-terminal huntingtin: their role in suppression of aggregation and cellular toxicity / Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol. 9, № 13. – P. 2009–2018.
8. Russman B. S. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity / J. Child Neurol. – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 946–951.
9. Simeoni S., Mancini M. A., Stenoiën D. L. et al. Motoneuronal cell death is not correlated with aggregate formation of androgen receptors containing an elongated polyglutamine tract / Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol. 9, № 1. – P. 133–144.
10. Stenoiën D. L., Cummings C.J., Adams H. P. et al. Polyglutamine-expanded androgen receptors form aggregates that sequester heat shock proteins, proteasome components and SRC-1, and are suppressed by the HDJ-2 chaperone / Hum. Mol. Genet. – 1999. – Vol. 8, № 5. – P. 731–2041.
11. Buckingham S. D., Esmaili B., Wood M., Sattelle D. B. RNA interference: from model organisms towards therapy for neuronal and neuromuscular disorders / Hum. Mol. Genet. – 2004. – Vol.13. – R275-R288.
12. Kovtun I. V., Therneau T. M., Mc Murray C. T. Gender of the embryo contributes to CAG instability in transgenic mice containing a Huntington's disease gene / Hum. Mol. Genet. – 2000. – Vol. 9, № 18. – P. 2767–2775.

CAG REPEAT IN PATHOGENESIS OF SPINOBULBAR MUSCULAR ATROPHY

Sokolnik V.P.

*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Spinobulbar muscular atrophy (SBMA) is a progressive motor neuron disease caused by abnormal CAG repeat expansion in the androgen receptor gene and is a part of large family of central nervous system neurodegenerative diseases. Here we present data about molecular basis of SBMA.

Keywords: spinobulbar muscular atrophy, CAG repeat, androgen receptor gene

Поступила 14.09.2021

УДК 616.1/9

ИССЛЕДОВАНИЕ «ГОРЯЧИХ ТОЧЕК» ГЕНА *PTPN11* В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА НУНАН В БЕЛАРУСИ

**Сталыбко А.С., Тукан К.А., Гусина А.А.,
Криницкая К.А.**

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

Резюме. Синдром Нунан – синдром множественных врожденных аномалий с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный мутациями в генах, кодирующих белки универсального каскада клеточного сигналинга Ras-МАРК. Наиболее распространенной причиной заболевания являются мутации в гене *PTPN11*. Патогенные варианты *PTPN11* сосредоточены преимущественно в «горячих точках», которыми являются 3, 7, 8 и 13 экзоны гена. В статье приведены результаты поиска

изменений нуклеотидной последовательности в наиболее подверженных мутационным изменениям сайтах *PTPN11* у 36 пробандов с фенотипом синдрома Нунан. Миссенс-мутации с.184Т>G (p.Tyr62Asp, rs121918460), с.188А>G (p.Tyr63Cys, rs121918459), с.236А>G (p.Gln79Arg, rs121918466), с.923А>G (p.Asn308Ser, rs121918455), с.1504Т>А (p.Ser502Thr, rs121918458), с.1505С>Т (p.Ser502Leu, rs397507544), с.1510А>G (p.Met504Val, rs397507547), с.1528С>G (p.Gln510Glu, rs397507549), локализованные в 3, 8 и 13 экзонах, выявлены в гетерозиготном состоянии у 8 (22,2%) обследованных. Все обнаруженные варианты ранее описаны у пациентов с синдромом Нунан и классифицированы как патогенные. Показано, что в Беларуси замены аминокислот в «горячих точках» *PTPN11* составляют относительно небольшую часть мутантных аллелей гена.

Ключевые слова: синдром Нунан, *PTPN11*.

Введение. Синдром Нунан – это аутосомно-доминантное, мультисистемное заболевание, характеризующееся наличием черепно-лицевых дисморфий, задержки физического и психомоторного развития, низкорослости, врожденного порока сердца, аномалий мочеполовой системы, лимфатических дисплазий, геморрагического диатеза [1]. Частота этой патологии составляет 1:1000–2500. Синдром Нунан является генетически гетерогенным заболеванием. В его этиологию вовлечены 14 различных генов: *PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *HPO*, *BRAF*, *SHOC2*, *CBL*, *RRAS*, *RIT1*, *LZTR1*, *SOS2*, *MEK1* и *PPP1CB* [2]. Мутации, ассоциированные с развитием синдрома Нунан, приводят к модификации белков, участвующих в Ras-МАРК пути, что приводит к нарушению его регуляции. Путь Ras-МАРК – это хорошо изученный путь передачи сигналов, посредством которого внеклеточные лиганды, такие как некоторые факторы роста, цитокины и гормоны, стимулируют пролиферацию, дифференциацию, выживание и метаболизм клеток. Наиболее часто при синдроме Нунан встречаются мутации в гене *PTPN11*. На их долю приходится от 22 до 100% мутаций у пациентов с этим заболеванием [1]. Патогенные варианты *PTPN11* сосредоточены преимущественно в «горячих точках», которыми являются 3, 7, 8 и 13 экзоны гена [1–3].

Цель работы: исследовать «горячие точки» гена *PTPN11* у пациентов с синдромом Нунан в Беларуси.

Материалы и методы исследования. В исследуемую группу включен 41 пациент: 36 пробандов в возрасте от 3 месяцев до 36 лет, а также 5 здоровых и пораженных родственников из 36 неродственных семей. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови методом солевой экстракции по стандартному протоколу. Анализ нуклеотидной последовательности 3, 7, 8, 13 экзонов и фланкирующих последовательностей интронов гена *PTPN11* осуществляли методом прямого секвенирования на автоматическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems). Для проведения амплификации экзонов гена *PTPN11* использовали пары олигонуклеотидных праймеров, приложенные Tartaglia и соавт. [3].

Патогенность выявленных мутаций оценивали, используя сведения из открытых баз данных (ClinVar, OMIM), ресурса VarSome (www.varsome.com) и доступных источников литературы [1–12].

Результаты исследования и обсуждение. В результате проведенного исследования у 8 (22,2%) пробандов, а также у двоих родителей, имевших признаки заболевания, обнаружены патогенные миссенс-мутации в гетерозиготном состоянии, локализованные в 3, 8 и 13 экзонах гена *PTPN11*. Сведения об основных клинических проявлениях синдрома Нунан у пробандов с установленными мутациями в гене *PTPN11* представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинические проявления синдрома Нунан у пациентов с установленными мутациями в гене *PTPN11*

Пациент	1	2	3	4	5	6	7	8
Пол	Ж	Ж	Ж	М	М	М	М	Ж
Возраст, рост, вес*	34 года, 156 см, 47 кг	20 лет, 140 см	1 год 2 месяца, 70 см, 6,9 кг	2 года 4 месяца, 83 см, 11 кг 400 гр	9 месяцев, 67 см, 6 кг	11 лет, 125 см	6 месяцев	3 года 6 месяцев, 94 см, 14,5 кг
Задержка развития	-	Задержка физического и умственного развития	-	Психоречевое развитие на момент осмотра соответствует возрасту, низкое физическое развитие	-	Умственное развитие по возрасту	-	Задержка психомоторного и физического развития
Гипертелоризм	+	-	+	-	+	-	+	+
Птоз	-	Двусторонний	-	Двусторонний	-	+	-	+
Ушные раковины	Низкопосаженные, ротированные кзади	-	Низкопосаженные и диспластичные	Низкопосаженные. диспластичные	Диспластичные	Диспластичные	Диспластичные	Низкопосаженные. диспластичные
Шея	-	Шейный птеригиум	Короткая	-	Короткая, птеригиум отсутствует	Короткая	Короткая, выраженный птеригиум	-
Антимонголоидный разрез глаз	+	+	-	+	-	+	+	+
Сердечно-сосудистые аномалии	Стеноз аорты	ДМПП	ВПС (не уточнен)	Незначительный надклапанный стеноз ЛА. Дилатация постстенотического ствола ЛА, ОО	Гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной внутрисердечной обструкцией. преимущественно левого желудочка. Диастолическая дисфункция миокарда обоих желудочков. ОО	Стеноз ЛА	Клапанный стеноз ЛА, множественный ДМПП, гипертрофия ПЖ, дилатация ПП	Выраженный клапанный, умеренный надклапанный стеноз ЛА
Особенности скелета	Сколиоз грудного и поясничного отдела позвоночника	-	Сколиоз грудного отдела позвоночника 4 степени	-	Широкая грудная клетка	-	-	Килевидная грудная клетка
Крипторхизм	-	-	-	Оперированный левосторонний	-	+	+	-
Другое	-	Микроцефалия	Гипоплазия червя мозжечка с расширением большой цистерны. Уплощенная переносица. Синдактилия стоп	-	Эпителиальный копчиковый ход. Клинодактилия мизинцев	Эпикант. Низкий рост волос на затылке. Клинодактилия мизинцев «Кофейное пятно» на бедре	Эпикант Гипогенитализм Отечный синдром	Уплощенное широкое переносье, нос с открытыми концами ноздрями, Экзофтальм Микрогензия. Гепатомегалия
Мутации в <i>PTPN11</i>	c.1504T>A (p.Ser502Thr, rs121918458)	c.1505C>T (p.Ser502Leu, rs397507544)	c.184T>G (p.Tyr62Asp, rs121918460)	c.188A>G (p.Val63Cys, rs121918459)	c.1528C>G (p.Gln510Glu, rs397507549)	c.236A>G (p.Gln79Arg, rs121918466)	c.1510A>G (p.Val504Val, rs397507547)	c.923A>G (p.Asn308Ser, rs121918455)
Экзон	13	13	3	3	13	3	13	8

Пояснения к таблице 1: Ж – женский пол, М – мужской пол.

* – возраст, рост и вес указаны на момент первого осмотра врачом-генетиком, «+» – наличие признака, «-» – нет данных, ВПС – врожденный порок сердца, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ЛА – легочная артерия, ОО – открытое овальное окно, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие.

Мутации в «горячих точках» гена *PTPN11* идентифицированы у пробандов женского и мужского пола, обследованных в возрасте 6 месяцев – 34 лет. У этих лиц выявлены характерные для синдрома Нунан черепно-лицевые дисморфии, в частности,

у всех обследованных отмечены аномалии ушных раковин, антимоңголоидный разрез глаз описан у шести пациентов, гипертелоризм – у пяти, птоз – у четверых из восьми пробандов. Задержка роста/низкорослость зарегистрирована у пяти, крыловидные кожные складки на шее – у двух пациентов. У всех пробандов диагностированы ВПС: в четырех случаях установлен стеноз ЛА, в двух – ДМПП, также зафиксированы стеноз аорты и гипертрофическая кардиомиопатия (по одному наблюдению). У троих их четырех лиц мужского пола обнаружен крипторхизм.

Результаты секвенирования экзонов гена *PTPN11* у пробандов представлены на рисунках 1, 3.

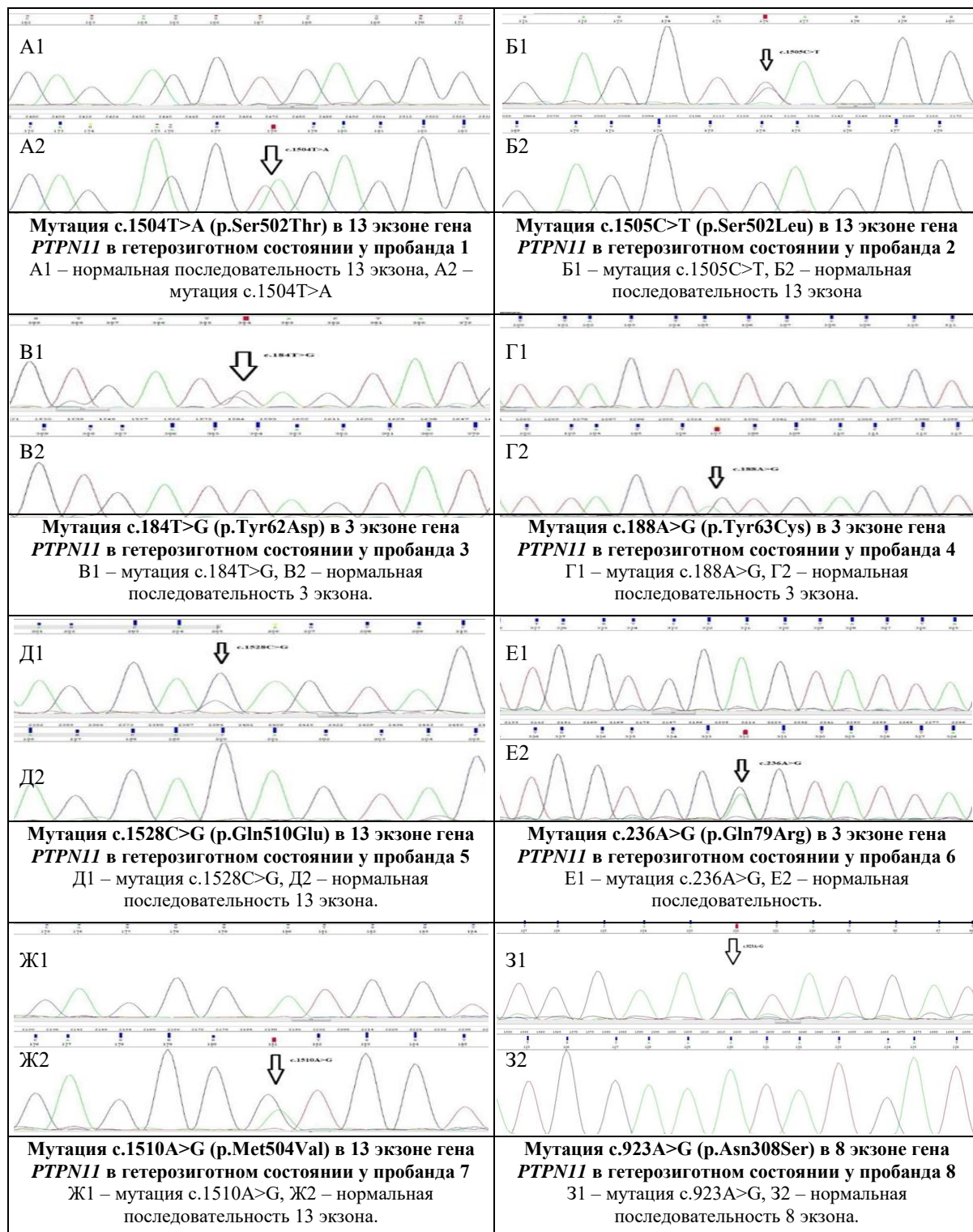


Рисунок 1 – Результаты секвенирования 3, 8, 13 экзонов гена *PTPN11* у пробандов с установленными мутациями

У пробанда 1 и ее матери, имеющей симптомы заболевания, была выявлена мутация с.1504Т>А (p.Ser502Thr, rs121918458) в гетерозиготном состоянии в 13 экзоне, что показано на рисунке 1А. Замена тимина на аденин в положении 1504 приводит к замещению остатка серина на треонин в кодоне 502, расположенном в РТР-домене белка. Впервые этот вариант был описан в работе Maheshwari и соавторов у двух пациентов латиноамериканского и европейско-американского происхождения [4]. Впоследствии мутацию p.Ser502Thr обнаруживали и другие авторы [5]. Однако описание фенотипа пациента с такой мутацией представлено лишь в одном исследовании. В 2003 году Kondon и соавторы сообщили о годовалой японской девочке с типичным фенотипом синдрома Нунан: широкий лоб, гипертелоризм, птоз, антимонголоидный разрез глаз, низко посаженные уши, микрогнатия, короткая шея с кожными складками, бочкообразная грудная клетка, вальгусная деформация локтевого сустава и легкая задержка развития. ВПС – тяжелый стеноз ЛА и дефект межжелудочковой перегородки. В 3 месяца у пациентки развился лейкоцитоз, а в 6 месяцев на МРТ обнаружено образование в области надпочечников – предположительно нейробластома. Авторы предположили, что мутации в этом гене могут вызывать и другие онкологические заболевания, что было подтверждено наблюдениями других исследователей [6]. В кодоне 502 также зарегистрированы мутации с.1504Т>G (p.Ser502Ala) и с.1505С>Т (p.Ser502 Leu). Замена с.1505С>Т обнаружена в гетерозиготном состоянии у пробанда 2 (рисунок 1Б). Эта миссенс-мутация, также как и вариант с.1504Т>А, ассоциируется с развитием опухолей, в частности, острого миелоидного лейкоза [7].

Пробанд 3 по результатам проведенного исследования является носителем мутации с.184Т>G в гетерозиготном состоянии. Замена тимина на гуанин в положении 184 сопровождается появлением остатка аспарагиновой кислоты вместо тирозина в кодоне 62. в N-SH2-домене тирозинфосфатазы [5] Эта нуклеотидная замена описана также у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом [4, 5].

Кодоны 63 и 79 3 экзона *PTPN11* являются наиболее подверженными мутационным изменениям сайтами гена: в этих позициях описаны варианты с.188А>G (p.Tyr63Cys, rs121918459) и с.236А>G (p.Gln79Arg, rs121918466), которые обнаруживаются у 80% пациентов с синдромом Нунан [4, 5]. Мутация с.188А>G в гетерозиготном состоянии выявлена у пробанда 4 и его пораженного отца. Замена с.236А>G обнаружена у пробанда 6. Оба варианта расположены в N-SH2-домене тирозинфосфатазы.

У пробанда 5 установлено носительство мутация с.1528С>G в гетерозиготном состоянии. Замена цитозина на гуанин в положении 1528 приводит к замещению остатка глутамина на глутаминовую кислоту в кодоне 510. Замена p.Gln510Glu располагается в РТР-домене белка. Эту мутацию в 2005 году описали Takahashi и соавторы у пациента мужского пола с фенотипом синдрома Нунан. В возрасте 12 месяцев рост пациента составлял 63,4 см. При осмотре были отмечены дисморфии: гипертелоризм, низко посаженные и повернутые назад ушные раковины, микрогнатия и высокое небо. Зарегистрирована умеренная гипотония, задержка моторного развития, тяжелая двухсторонняя нейросенсорная тугоухость, патология сердечно-сосудистой системы. По мнению Takahashi и соавторов эта мутация может быть связана с быстро прогрессирующей гипертрофической кардиомиопатией, что соответствует и нашим наблюдениям: у пробанда 5 гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной внутрижелудочковой обструкцией, преимущественно левого желудочка и диастолической дисфункцией миокарда обоих желудочков диагностирована уже в возрасте 9 месяцев. О раннем развитии кардиомиопатии при наличии p.Gln510Glu сообщали и другие исследователи. В частности, Faienza и соавторы описали носителя этого варианта, у которого уже в неонатальном периоде развилась тяжелая гипертрофическая кардиомиопатия, приведшая к смерти ребенка в возрасте 2 месяцев

вследствие прогрессирующей сердечной недостаточности [8]. Мутация p.Gln510Glu также ассоциирована с развитием синдрома LEOPARD [5, 7]. Daliglio и соавторы описали 2 пациентов по фенотипу схожих с синдромом Нунан, однако, дополнительно у обоих пациентов были отмечены пятна кофейного цвета и гипертрофическая кардиомиопатия, выявленная пренатально. Так же у одного пациента было отмечено лентиго. Этому пациенту был установлен в соответствии с клиническими критериями диагноз синдрома LEOPARD, у второго пациента, из-за отсутствия лентиго, этот диагноз предполагался. В кодоне 510 зарегистрирована также мутация c.1529A>C (p.Gln510Pro).

У пробанда 7 была выявлена мутация c.1510A>G в гетерозиготном состоянии. Замена аденина на гуанин в положении 1510 сопровождается появлением остатка метионина вместо валина в кодоне 504 [5]. Аминокислотная замена p.Met504Val располагается в РТР – домене гена тирозинфосфатазы и влияет на его ферментативную активность. Первые упоминания о мутации c.1510A>G встречаются в работе 2001 года Tartaglia и соавторов [14].

У пробанда 8 выявлена мутация c.923A>G (p.Asn308Ser) в 8 экзоне гена PTPN11 в гетерозиготном состоянии. Замена аспарагина на серин в положении 308 приводит к замещению остатка аденина на гуанин в положении 1510 в РТР-доме. В исследовании 2002 года Tartaglia и соавторов описаны сибсы с фенотипом синдром Нунан носители этой мутации, у которых отмечены: низкий рост, характерные лицевые дисморфии, деформация грудной клетки, стеноз ЛА и крипторхизм у пациента мужского пола. Также у сибсов отмечались кистоподобные поражения в правой области челюсти и остеолитическое поражение плечевых костей и левой бедренной кости. У матери этих детей поражение костей не было обнаружено [3]. В кодоне 308 также описана мутация представляющая собой c.922 A>G (Asn308Asp), которая весьма часто обнаруживается у пациентов с синдромом Нунан [1, 3].

Ген *PTPN11* расположен на 12 хромосоме в локусе q24.13 и включает 16 экзонов. Ген *PTPN11* кодирует синтез цитоплазматической тирозинфосфатазы (SHP2). Белок SHP2 является одним из первых белков Ras-MAPK пути. В основе Ras-MAPK пути лежит передача сигналов от клеточной мембраны к ядру. Внеклеточные лиганды связываются с рецептором, активируя его. Связывание активированного рецептора со специфическими белками-адапторами (CBL, SHP2, GRB2, SOS1) приводит к изменению структуры этих белков и последующей активации семейства протеинов RAS (HRAS, KRAS, NRAS, RIT1). Активированные белки семейства RAS активируют каскад митоген-активирующих протеин киназ (MAPK). RAF белки (BRAF или CRAF) являются первыми белками MAPK каскада. Они фосфорилируют и в последствии активируют MEK1 и MAP2K киназы. Киназа MAP2K фосфорилирует и в дальнейшем активирует эффекторный путь киназы ERK1/2. Активированная ERK1/2 перемещается через ядерную оболочку к ядру, где посредством фосфорилирования специфических факторов транскрипции регулируется экспрессия некоторых генов. Схема сигнального пути RAS-MAPK представлена на рисунке 2 [9].

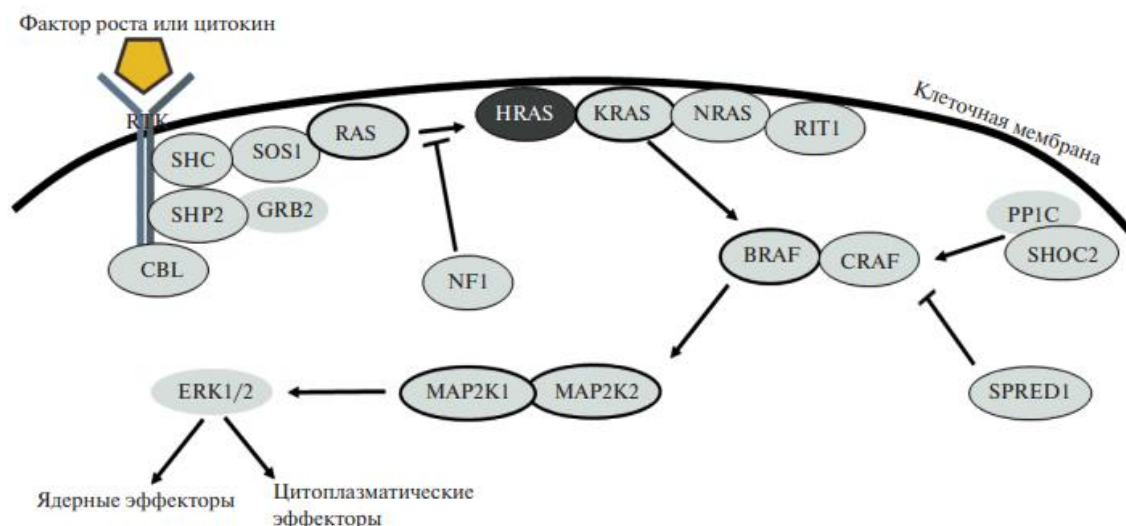


Рисунок 2 – Схема сигнального пути RAS-MAPK [9]

Согласно структурному анализу в белке SHP2 выделяют два тандемно расположенных домена SH2 (N-SH2 и C-SH2) на N-конце, центральный домен протеин-тирозинфосфатазы (PTP) и C-концевой гидрофильный хвост [10]. Структура белка SHP2 представлена на рисунке 3.

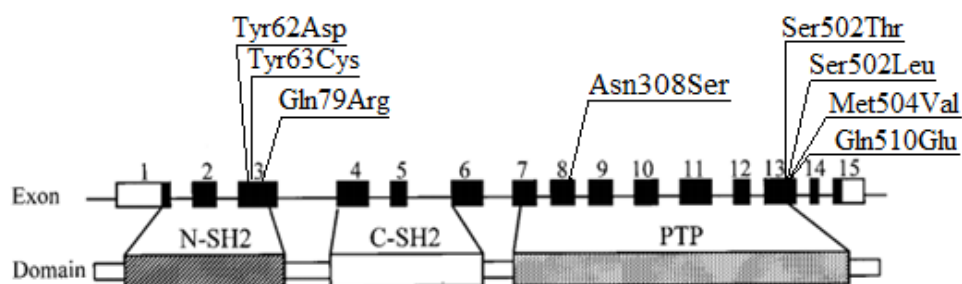


Рисунок 3 – Структура SHP2 и мутации, выявленные у пациентов с фенотипом синдрома Нуан

В зависимости от связывания белка SHP-2 с фосфопептидом (рецептором) происходит переключение между неактивной и активной конформациями белка. В отсутствие рецептора (неактивная конформация) домен N-SH2 активно взаимодействует с доменом PTP, блокируя его активный сайт. Связывание домена N-SH2 с фосфопептидом способствует конформационным изменениям домена, что приводит к нарушению взаимодействия N – SH2 / PTP и активации фосфатазы. Предполагается, что миссенс-мутации, вызывающие замену аминокислот в N-SH2 и PTP доменах, прерывают внутримолекулярное связывание этих доменов в отсутствие фосфопептида, что приводит к усилению функции белка. Активация фосфатазы в отсутствие рецептора препятствует блокировке передачи сигнала. [11].

В соответствии с механизмом активации и кристаллографической структурой белка мутации в гене RPTN11 разделены на 6 основных групп. В I группу включены мутации, затрагивающие остатки аминокислот, расположенные в области взаимодействия доменов N – SH2 и PTP, и не влияющие непосредственно на каталитическую активность фермента (кодоны: 2, 58, 60, 61, 62, 63, 69, 71, 72, 73, 76, 79 и 256). Предполагается, что такие изменения нарушают равновесие между неактивной

и активной конформацией белка. Следующие две группы мутаций ассоциируются с заменами аминокислот, расположенными на поверхности РТР-домена, которые способствуют поддержанию стабильности неактивной конформации и осуществлению энзиматической функции тирозинфосфатазы (кодона группы II: 279, 282, 461, 464, 506 и 510), или обеспечивают специфичность ее взаимодействия с субстратом (кодона группы III: 502 и 503). Предполагается, что мутации этих групп нарушают переключение SHP-2 домена между его конформациями и/или влияют на субстратную специфичность. Группу IV образуют мутации, изменяющие остатки аминокислот, которые не вносят значительного вклада в N – SH2 / РТР взаимодействие, однако, необходимы для поддержания либо общей структуры домена РТР (кодона: 285, 308, 309 и 491), либо его ферментативной активности (кодона: 268, 468, 498, 501 и 504). Группу V составляют варианты, затрагивающие аминокислоты, расположенные в фосфопептид-связывающем сайте каждого домена тирозинфосфатазы (кодона: 42, 43 и 139), которые участвуют в межмолекулярных взаимодействиях фермента с его партнерами по передаче сигналов, а также контролируют его транслокацию и активацию. Предполагается, что мутации, затрагивающие эти сайты, нарушают специфичность и/или сродство связывания фосфопептидов. Последняя VI группа – это изменения в сайтах, расположенных в линкерном участке, соединяющем домены N-SH2 и C-SH2 (кодона: 106 и 110), которые изменяют относительную ориентацию или подвижность обоих SH2-доменов [13]. У наших пациентов обнаружены варианты I (p.Tyr62Asp, p.Tyr63Cys, p.Gln79Arg), II (p.Gln510Glu), III (p.Ser502Thr, p.Ser502Leu) и IV (p.Met504Val, p.Asn308Ser).

Частота мутаций в «горячих точках» *PTPN11* по данным разных авторов составляет 25,3 – 64,7% [1, 3, 11, 12]. В нашей работе, по сравнению с наблюдениями других исследователей замены аминокислот в этих сайтах гена *PTPN11* составляют относительно небольшую долю мутантных аллелей (22,2%).

Заключение

Синдром Нуна – синдром множественных врожденных аномалий с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленный мутациями в генах, кодирующих белки универсального каскада клеточного сигналинга Ras-МАРК. Наиболее распространенной причиной заболевания являются мутации в гене *PTPN11*. Патогенные варианты *PTPN11* сосредоточены преимущественно в «горячих точках», которыми являются 3, 7, 8 и 13 экзоны гена. В результате проведенного исследования у 8 (22,2%) из 36 обследованных пробандов с фенотипом синдрома Нуна обнаружены миссенс-мутации в 62, 63, 79, 308, 502, 504 и 510 кодонах гена *PTPN11* в гетерозиготном состоянии. Все обнаруженные варианты ранее описаны у пациентов с синдромом Нуна и классифицированы как патогенные. Показано, что в Беларуси замены аминокислот в «горячих точках» *PTPN11* составляют относительно небольшую часть мутантных аллелей гена.

Литература

1. Athota, J.P. Molecular and clinical studies in 107 Noonan syndrome affected individuals with *PTPN11* mutations / J.P. Athota, M. Bhat, S. Nampoothiri // *BMC Med. Genet.* – 2020. – Т. 21, № 1. – С. 50.
2. Martinelli, S. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype / S. Martinelli, A. De Luca, E. Stellacci // *Am. J. Hum. Genet.* – 2010. – Т. 87, № 2. – С. 250–257.
3. Tartaglia, M. *PTPN11* Mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity / M. Tartaglia, K. Kalidas, A. Shaw // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 70, № 6. – P. 1555–1563.
4. Maheshwari, M. *PTPN11* mutations in Noonan syndrome type I: detection of recurrent mutations in exons 3 and 13 / M. Maheshwari, J. Belmont, S. Fernbach // *Hum. Mutat.* – 2002. – Т. 20, № 4. – С. 298–304.
5. Aoki, Y. The Ras/MAPK syndromes: novel roles of the Ras pathway in human genetic disorders / Y. Aoki, T. Niihori, Y. Narumi // *Hum. Mutat.* – 2008. – Т. 29, № 8. – С. 992–1006.
6. Kondoh, T. Noonan syndrome with leukaemoid reaction and overproduction of catecholamines: a case report / T. Kondoh, E. Ishii, Y. Aoki // *Eur. J. Pediatr.* – 2003. – Т. 162, № 7–8. – С. 548–549.

7. Digilio, M.C. PTPN11 gene mutations: linking the Gln510Glu mutation to the «LEOPARD syndrome phenotype» / M.C. Digilio, A. Sarkozy, G. Pacileo // Eur. J. Pediatr. – 2006. – Т. 165, № 11. – С. 803–805.
8. Faienza, M.F. PTPN11 gene mutation and severe neonatal hypertrophic cardiomyopathy: what is the link? / M.F. Faienza, L. Giordani, M. Ferraris // Pediatr. Cardiol. – 2009. – Т. 30, № 7. – С. 1012–1015.
9. Орлова, А.А. Клинико-генетические характеристики синдрома Нунан и нунан-подобных заболеваний / А.А. Орлова, Е.Л. Дадали, А.В. Поляков // Генетика. – 2020. – Т. 56, № 5.
10. Neel, B.G. The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling / B.G. Neel, H. Gu, L. Pao // Trends Biochem. Sci. – 2003. – Т. 28, № 6. – С. 284–293.
11. Yoshida, R. Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome / R. Yoshida, T. Hasegawa, Y. Hasegawa // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Т. 89, № 7. – С. 3359–3364.
12. Narayanan, D.L. Hotspots in PTPN11 Gene Among Indian Children With Noonan Syndrome / D.L. Narayanan, H. Pandey, A. Moirangthem // Indian Pediatr. – 2017. – Т. 54, № 8. – С. 638–643.
13. Tartaglia, M. Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease / M. Tartaglia, S. Martinelli, L. Stella // American Journal of Human Genetics – 2006. – Т. 78, № 2. – С. 279–290.
14. Tartaglia, M. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome / M. Tartaglia, E. Mehler, R. Goldberg // Nature Genetics – 2001. – V.29. – С. 465–468.

RESEARCH OF «HOT SPOTS» OF THE PTPN11 GENE FOR DIAGNOSTICS OF NUNAN SYNDROME IN BELARUS

Stalybka A.S., Tukan K.A., Gusina A.A., Krynitskaya K.A.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Noonan's syndrome is a syndrome of plural innate anomalies with an autosomal dominant type of inheritance, due to mutations in the genes coding proteins of the universal cascade of cellular Ras-MAPK signaling. The most common reason of the disease is mutations in the PTPN11 gene. Pathogenic variants of PTPN11 are concentrated mainly in «hot spots», which are exons 3, 7, 8, and 13 of the gene. The article presents the results of search for variances in nucleotide sequence in the PTPN11 sites most susceptible to mutational changes in 36 probands with the Noonan syndrome phenotype. Missense mutations c.184T>G (p.Tyr62Asp, rs121918460), c.188A>G (p.Tyr63Cys, rs121918459), c.236A>G (p.Gln79Arg, rs121918466), c.923A>G (p.Asn308Ser, rs121918455), p.1504T>A (p.Ser502Thr, rs121918458), p.1505C>T (p.Ser502Leu, rs397507544), p.1510A>G (p.Met504Val, rs397507547) (p.1528C> p.Gln510Glu, rs397507549), localized in exons 3, 8, and 13, were found in a heterozygous state in 8 (22.2%) patients. All detected variants had described previously in patients with Noonan syndrome and classified as pathogenic. It was displayed that in Belarus, amino acid substitutions in the «hot spots» of PTPN11 constitute a relatively small part of the mutant alleles of the gene.

Keywords: Noonan syndrome, *PTPN11*.

Поступила 15.10.2021

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБРАЗОВАНИЙ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ И МАЛОГО ТАЗА ПЛОДА

Тихоненко И.В.¹, Чуканов А.Н.¹, Шевцов Д.Е.²

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

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

Резюме. Выполнение задач программ демографической безопасности обеспечивается комплексными мерами, включающими, в первую очередь, административно-правовые, или организационные мероприятия, наряду с экономическими и социально-психологическими мерами. В статье на примере межрайонного центра пренатальной ультразвуковой диагностики УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска анализируются организационные мероприятия в Республике Беларусь, повысившие эффективность пренатальной ультразвуковой диагностики как инструмента вторичной профилактики врожденных болезней, в частности, образований брюшной полости и малого таза плода, представленных аномалиями, приводящими к диспропорции, требующей предоставления медицинской помощи матери, а также аномалиями пищеварительной, мочевыводящей, половой систем, с 70,5% до 81,3%.

Ключевые слова: организация, пренатальная диагностика, аномалии плода, приводящие к диспропорции, образования брюшной полости плода, образования малого таза плода.

Введение. Демографической ситуации в Республике Беларусь уделяется огромное внимание как правительством, так и Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Так, Закон Республики Беларусь 2002 г. № 80-З «О демографической безопасности Республики Беларусь» (в ред. от 31 декабря 2009 №114-З: с изм. и доп. от 09 янв. 2018 г. № 91-3) установил правовые и организационные основы обеспечения демографической безопасности и определил государственное управление в области обеспечения демографической безопасности [1]. Основной формой реализации данного Закона являются Национальная программа демографической безопасности и программы демографической безопасности, отражающие, в том числе, оказание профессиональной медицинской и социальной помощи в вопросах планирования семьи и повышение качества, расширение форм и видов медицинского обслуживания для семьи репродуктивного возраста.

Задачи программ демографической безопасности выполняются посредством комплекса мер, среди которых важная роль отводится преобразованиям в области здравоохранения, направленным на совершенствование здравоохранения для достижения качественного медицинского обслуживания населения. Так, была реализована Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы и 19 января 2021 года постановлением Совета Министров №28 утверждена Государственная программа «Здоровье народа и демографическая безопасность» на 2021–2025 годы.

Решение задач программ демографической безопасности возможно только при рациональном использовании всего комплекса методов осуществления демографической политики, среди которых условно выделяются три основные группы: 1) законодательные или административно-правовые, 2) экономические, 3) социально-психологические или меры идеологического воздействия [2].

Медико-социальная значимость врожденных пороков развития очевидна, поскольку ежегодно в мире рождается от 10 до 20 млн. детей с врожденными аномалиями, которые занимают важное место среди основных причин перинатальной заболеваемости, смертности и инвалидизации [3, 4].

Безусловно, одним из инструментов вторичной профилактики врожденных и наследственных болезней у детей является пренатальная диагностика, повышение качества которой обеспечивается как постоянным повышением квалификации врачей пренатальной диагностики, так и организационными (законодательными) решениями, устанавливающими порядок организации и проведения непосредственно диагностических мероприятий [5]. И в этом системный подход к организационным и конкретным диагностическим мероприятиям является основополагающим [6].

Работа службы пренатальной диагностики страны организована в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.01.2012 № 83 "О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь», который определил четкую систему проведения ультразвуковых скрининговых исследований при беременности.

В то же время, актуальными остаются вопросы пренатальной диагностики большой группы врожденных аномалий развития, объединенных нами по ультразвуковой (УЗ) картине в группу образований брюшной полости и малого таза плода, представленных при этом пороками развития или опухолями различных органов и систем, в том числе аномалиями, приводящими к диспропорции, требующей предоставления медицинской помощи матери, а также аномалиями пищеварительной, мочевыводящей, половой систем (O33.7, Q41, Q44, Q50, Q61 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)).

Разнородность причин аномалий, входящих в эту группу, обуславливает разнообразие течения, алгоритмов ведения, исходов и прогноза. Соответственно, существуют и определенные сложности пренатальной диагностики и дифференциальной диагностики этих состояний, которые сонографически у плода имеют много одинаковых признаков.

Цель работы. Проанализировать эффективность организационных мероприятий, предпринятых в Республике Беларусь, в отношении повышения качества пренатальной ультразвуковой диагностики образований брюшной полости и малого таза плода, представленных аномалиями, приводящими к диспропорции, требующей предоставления медицинской помощи матери, а также аномалиями пищеварительной, мочевыводящей, половой систем, на примере межрайонного центра пренатальной ультразвуковой диагностики (МЦПУД) учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска, где осуществляются скрининговые УЗ-исследования II и III триместров беременности пациенткам 20 женских консультаций г. Минска.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ медицинской документации, ультразвуковых (УЗ) изображений, МРТ-данных 98426 беременных, прошедших УЗ-скрининг II и III триместров беременности в 2010–2018 гг. и 2020 г., а также медицинской документации новорожденных от этих матерей.

Результаты и обсуждение. Так, в межрайонном центре пренатальной ультразвуковой диагностики (МЦПУД) УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска за период с 2010 по 2018 гг. УЗ-скрининг проведен 88 319 беременным, при этом было выявлено 102 образования брюшной полости и малого таза плода (частота 1:866). Сложность точной дородовой диагностики демонстрирует тот факт, что 81 (79,4%) образование было расценено как киста яичника у плода, а в 21 (20,6%) случае заключение формулировалось как «образование брюшной полости плода», то есть вследствие объективной невозможности провести точную дифференциальную диагностику нозология была не определена. Постнатальными диагнозами в последней

группе были различные аномалии: энтерогенная, дубликационная и мезентериальная кисты, кисты печени холедоха, кистозная форма мекониевого перитонита, лимфангиомы брыжейки кишечника, пилоидальная киста, крестцово-копчиковая тератома III–IV типов, киста подвздошной кишки. При этом в 7 (33,3%) случае окончательным диагнозом была киста яичника.

Из 81 образований, классифицированных пренатально как киста яичника, 9 (11,1%) исчезли к сроку родов и были расценены как кисты яичников с самопроизвольным регрессом, 63 (77,8%) действительно оказались кистами яичников, 9 – другими аномалиями.

Таким образом, точность пренатальной диагностики составляла 70,5%. Несмотря на то, что описанные образования были выявлены при ультразвуковом пренатальном исследовании, точное установление нозологии, позволяющее определить адекватную тактику пре- и постнатального ведения, частоту мониторинга, не всегда представлялось возможным.

В целях совершенствования службы ультразвуковой диагностики 14.02.2018 года Министерством здравоохранения был издан Приказ №121 «О совершенствовании деятельности службы ультразвуковой диагностики Республики Беларусь», охватывающий оптимизацию основных позиций организации диагностической работы. Положение о контроле качества работы врачей ультразвуковой диагностики четко определило виды диагностических ошибок, что, соответственно, позволяет влиять на их причины и минимизировать частоту этих ошибок.

Составной частью данного Приказа являются Перечни минимального обязательного набора методов и методик ультразвуковых исследований, применяемых в организациях здравоохранения РБ различного уровня оказания медицинской помощи, и минимальных требований к оснащению ультразвуковыми диагностическими системами и профессиональной квалификации врачей УЗД в зависимости от категории учреждения здравоохранения, которые обеспечили систему здравоохранения страны необходимыми стандартами, являющимися основой высокого качества ультразвуковой диагностики и определили уровни оказания диагностической помощи, в соответствии с которыми обеспечивается оснащение учреждений здравоохранения.

Кроме того, в 2018 г. Министерством здравоохранения была утверждена инструкция по применению «Метод диагностики врожденных пороков развития пищеварительной системы плода», регистрационный № 115–1118, авторов Курловича И.В., Чуканова А.Н., Тихоненко И.В., Семенчук В.В., Бучеля Ю.Ю., Ващилюной Т.П., Виктора С.А., в которой впервые четко определены диагностические МРТ-критерии врожденных пороков развития пищеварительной системы, систематизированы их УЗ- и МРТ-маркеры, а также разработаны показания и противопоказания к МРТ плода.

Это позволило включить МРТ, выполняемой в РНПЦ «Мать и дитя», в диагностический процесс в пренатальной диагностике образований брюшной полости плода.

В 2019 г. Министерством здравоохранения была утверждена инструкция по применению «Метод дифференциальной диагностики образований малого таза и тератом крестцово-копчиковой области плода» от 06.12.2019 г., регистрационный № 121–1019, авторов И.В. Тихоненко, Ю.Ю. Бучеля, А.Н. Чуканова, Л.Ф. Можейко, определившая УЗ- и МРТ-дифференциально-диагностические признаки крестцово-копчиковых III–IV типов и образований малого таза плода.

13.01.2020 г. Министерством здравоохранения издан Приказ № 21 «О мерах по совершенствованию контроля качества ультразвуковых исследований плода», который направлен на дальнейшее повышение качества пренатальной диагностики и развитие цифровизации в здравоохранении. Сохранение врачами пренатальной диагностики ультразвуковых изображений определенных структур плода в строго определенных плоскостях сканирования в скрининговые сроки в цифровом формате позволяет

проанализировать сонографическую картину в любое время, офф-лайн, и провести ее корреляцию с клиническими данными, повышая степень ответственности доктора за качество работы и эффективность проведенных исследований.

Таким образом, эти управленческие решения складываются в логично выстроенную организационную систему.

Администрацией УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска совместно с Общественным объединением «Белорусская ассоциация врачей» активно внедряются во врачебную практику современные диагностические методы и технологии дистанционного диагностического поиска.

Анализ данных в МЦПУД УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска по выявлению врожденных аномалий показал, что при проведении ультразвуковой пренатальной диагностики 10107 беременным в 2020 г. было выявлено 16 образований брюшной полости и малого таза плода; при этом точный диагноз при соблюдении всех вышеуказанных организационных мероприятий и при использовании комплексного диагностического алгоритма был поставлен в 13 (81,3%) случаев, при этом ложно-отрицательных диагнозов аномалий не было.

Повышение точности пренатальной ультразвуковой диагностики аномалий развития или опухолей органов брюшной полости и малого таза плода до 81,3% в 2020 году – маркер эффективности организационных мероприятий. В то же время, существует необходимость дальнейших исследований в этой области, в частности, определения так называемых критических форм пороков развития и звеньев танатогенеза. Выяснение таких моментов, по мнению российских специалистов, несомненно, будет способствовать развитию медицины плода, включая фетальную хирургию. По высказыванию Л.П. Сухановой и Т.В. Кузнецовой, «при современном уровне пренатальной диагностики и возможности предотвратить рождение детей с некорректируемой тяжелой наследственной и врожденной патологией, эта патология является по существу условно предотвратимой» [7, 8]. В особом внимании нуждаются те образования, которые будут требовать хирургического вмешательства – пренатально или после рождения [9]. Кроме того, дальнейшие усилия должны быть направлены на повышение качества жизни детей после хирургического лечения данной патологии [10].

Заключение. Таким образом, предпринятые управленческие решения по оптимизации организации пренатальных исследований в Республике Беларусь являются органической частью системного подхода, обеспечивают повышение точности диагностического поиска и, таким образом, эффективности пренатальной диагностики аномалий развития и опухолей органов брюшной полости и малого таза плода, повышают диагностическую уверенность неонатологов и детских хирургов. Вместе с тем, дальнейшая работа должна быть направлена на обеспечение повышения эффективности ультразвукового скрининга, менеджмента беременности, разработки оптимальной маршрутизации новорожденных и снижение уровней перинатальной смертности, заболеваемости и инвалидизации.

Литература

1. О демографической безопасности Республики Беларусь: Закон Респ. Беларусь от 4 янв. 2002 г. № 80-3: в ред. от 31 декабря 2009 №114-3: с изм. и доп. от 09 янв. 2018 г. № 91-3. Зарегистрировано в Национальном реестре правовых актов Республики Беларусь 9 января 2002 г. № 2/829.

2. Загорец, В. Демографическая политика: методы и инструментарий, опыт применения и анализ эффективности / В. Загорец, И. Загорец // Журнал международного права и международных отношений. – 2014. – №2. – С. 71–79.

3. Баркун, Г.К. Медико-социальная значимость врожденных пороков развития головного мозга как одной из причин детской инвалидности / Г.К. Баркун [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 75-ой науч. сессии сотрудников университета, Витебск, 29–30 января 2020. / Витебский государственный медицинский университет. – Витебск, 2020. – С. 237–239.

4. Yadav, D. K. Sacrococcygeal Teratoma: Clinical Characteristics, Management, and Long-term Outcomes in a Prospective Study from a Tertiary Care Center / D. K. Yadav [et al.] // *J Indian Assoc Pediatr Surg.* – 2020. – Vol. 25, iss. 1. – P. 15–21.
5. Жученко, Л.А. Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «здоровье» в субъектах Российской Федерации. Результаты российского мультицентрового исследования «аудит-2014» / Л. А. Жученко [и др.] // *Медицинская генетика.* – 2014. – Т. 13, № 6. – С. 3–54.
6. Varunashree, N. D. Efficacy of Antenatal Ultrasound Examination in Diagnosis of Congenital Cardiac Anomalies in an Unselected Population: Retrospective Study from a Tertiary Centre. / N. D. Varunashree [et al.] // *J Obstet Gynecol India.* – 2021. <https://doi.org/10.1007/s13224-020-01424-3>
7. Суханова, Л.П. Перинатальные проблемы воспроизводства населения России (по данным анализа статистических форм №№13,32) [Электронный ресурс] / Л.П. Суханова, Т.В. Кузнецова // *Социальные аспекты здоровья населения (Электронный научный журнал).* – 2010. – Т.4, № 11. Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/243/30>. – Дата доступа: 28.06.2021.
8. Туманова, У. Н. Анализ статистических показателей врожденных аномалий как причины ранней неонатальной смерти в Российской Федерации / У. Н. Туманова, М.П. Шувалова, А.И. Щеголев // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 60–67.
9. Sanna, E. Fetal abdominal cysts: antenatal course and postnatal outcomes / E. Sanna // *J Perinat Med.* – 2019. – Vol. 27; iss. 47(4). – P. 418–421.
10. Hambraeus, M. Health-related quality of life and scar satisfaction in a cohort of children operated on for sacrococcygeal teratoma / M. Hambraeus [et al.] // *Health Qual Life Outcomes.* – 2020. – Vol. 18, iss. 1, 102 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01350-y>.

MANAGEMENT STEPS OF INCREASING OF PRENATAL DIAGNOSTICS EFFICACY IN ABDOMINAL AND PELVIC FETAL LESIONS

Tsikhanenka I¹, Chukanov A.¹, Sheucou D.

¹ *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*

² *1st Minsk City Hospital,
Minsk, Belarus*

The solvation of demographic security problem tasks is characterized by complexity and includes organizational, economic and social-psychological steps. Authors analyzed the efficacy of management steps getting increased the quality of prenatal diagnostics as a tool of secondary prevention of congenital anomalies. Data analysis of prenatal diagnosis of anomalies causing disproportion and intestinal and genitourinary fetal lesions in Minsk prenatal ultrasound diagnostic center of 1st Minsk city hospital revealed increased rate of successful prenatal diagnosis after implementation of logical organizational system from 70,5% up to 81,3%.

Key words: management, prenatal diagnostics, fetal anomalies causing disproportion, abdominal lesions, pelvic lesions

Поступила 12.07.2021

ОБ ОТЗЫВЕ СТАТЬИ

Редакционная коллегия сборника научных трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» сообщает об отзыве статьи:

Моссэ, И.Б. Комплексные методы оценки риска и профилактики невынашивания беременности / Моссэ И.Б., Курлович И.В., Дашкевич Э.В., Седляр Н.Г., Белуга М.В., Веремеева В.В., Демидова Р.Н. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; ред. Е. А. Улезко. – Минск, 2020. – № 13. с. 189 – 194.

из сборника научных трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (выпуск 13). Указанная статья обозначается как отозванная и как таковая должна идентифицироваться в библиографических базах данных. Ссылки на нее сохраняются, но уже как на статью, помеченную как отозванную.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Требования к оформлению материалов в сборник научных трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности»

Для публикации в сборнике научных трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» могут быть представлены научные статьи, подготовленные на высоком научном и методическом уровне и содержащие новую научную информацию и рекомендации практического характера в области: *акушерства и гинекологии, неонатологии и педиатрии, медицинской генетики.*

Статья может быть изложена на белорусском, русском и английском языках.

Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

Статья оформляется в текстовом редакторе MS Word (*.DOC). Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с одинарным межстрочным интервалом в 1-м экземпляре. Для всего текста публикации использовать шрифт Times New Roman размером 12 пунктов, абзацный отступ (красная строка) 1 см, с выравниванием по ширине, межстрочный интервал одинарный, без установки автоматического переноса, все поля по 25 мм.

Общий объем, включая таблицы, список литературы не менее 14 тыс. печатных знаков (включая пробелы, знаки препинания, цифры и другое) и не более 30 тыс. знаков для оригинального исследования, для обзора – до 45 тыс. знаков.

Заглавие статьи печатается с **выравниванием по центру** без точек в конце и включает:

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ – ПЕЧАТАЕТСЯ ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ БЕЗ СОКРАЩЕНИЙ ЖИРНЫМ ШРИФТОМ

**фамилии и инициалы авторов – указываются ниже строчными буквами
жирным шрифтом**

название учреждения,

город, страна – указываются на следующей строке курсивом нежирным шрифтом

Название файла должно содержать фамилию и инициалы первого автора и номер раздела сборника (например, Иванов ИИ_1.doc). Если один автор подготовил 2, но не более 4 статей, то в названии статьи указывать фамилию и инициалы, порядковый номер статьи и раздел сборника (например, Сидоров ИИ1_2, где «1» – первая статья автора, «2» – раздел «Неонатология и педиатрия»). Иллюстрации предоставляются дополнительно на отдельных файлах в редактируемом формате: графики и диаграммы – в табличном редакторе Excel с исходными данными и возможностью их дальнейшего редактирования, фотографии и рисунки – в формате файлов JPG или TIF с разрешением 300 dpi (8-бит, оттенки серого).

Статья должна быть тщательно отредактирована, результаты представлены с точки зрения их научной новизны и сопоставимы с соответствующими данными. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических

и математических величин, мер, терминов. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов. В статьях должна быть использована система единиц СИ. От одного автора принимается не более четырех статей.

Структура статьи:

Резюме. Резюме приводится на русском или белорусском языке. Текст резюме должен содержать краткую информацию (до 10 строк) о результатах публикуемой работы, отражать, что нового несет в себе работа в сравнении с другими известными по тематике публикациями.

Ключевые слова (4–5 терминов или словосочетаний, максимально точно отражающих суть работы).

Введение (должно раскрывать актуальность и задачи исследований).

Цель работы.

Материалы и методы (обязательно сообщать о соблюдении правил работ с использованием экспериментальных животных (для экспериментальных исследований), а также указать использованные методы статистической обработки данных).

Результаты и их обсуждение.

Заключение (подведение итогов проведенной работы и выводы).

Литература (библиографический список не должен превышать 10 цитируемых источников для оригинального исследования, для обзора – не более 30 цитируемых источников; ссылки на диссертации, рефераты, авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому не допускаются. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования. В тексте дается ссылка на порядковый номер источника в списке в квадратных скобках. Например: [1], [2]. Статьи без литературных ссылок не принимаются).

После «Литературы» печатается название статьи, фамилии авторов, название учреждения с указанием города и страны, резюме (100-150 слов) и ключевые слова на английском языке. Буквального соответствия белорусского (русского) и английского рефератов не требуется. Перед резюме на английском языке никаких слов не пишется, текст резюме начинается с красной строки. Ключевые слова пишутся с красной строки и предваряются словом **Keywords:** текст. Количество терминов или словосочетаний должно соответствовать их количеству на белорусском или русском языке.

Оформление **таблиц и рисунков, сведений об источниках** должно соответствовать требованиям постановления ВАК Республики Беларусь от 28.02.2014 № 3 «Об утверждении Инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации».

Таблицы и иллюстрации (рисунки, схемы, диаграммы, графики и др.) располагаются после их первого упоминания в тексте, и должны быть выверены автором, соответствовать цифрам в тексте, однако, не могут дублировать представленную в нём информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны.

Каждая таблица должна иметь заголовок, который состоит из слова «Таблица», ее порядкового номера и названия, отделенного от номера знаком «тире». Заголовок следует помещать над таблицей слева без абзацного отступа.

Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть высокого качества и выполнены в цветах, хорошо различимых при черно-белой печати. Количество графического материала должно быть минимальным и пронумеровано последовательно арабскими цифрами. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски материала. Графики и диаграммы, выполненные в табличном редакторе Excel, должны быть внедрены в текст статьи с возможностью их дальнейшего редактирования, не следует удалять из файла Excel

страницы с исходными данными для графика или диаграммы. Графики должны быть выполнены на белом фоне. *Иллюстрации* располагаются в публикации непосредственно после абзаца, в котором они упоминаются впервые. Все иллюстрации должны иметь наименование, и на них должны быть даны ссылки в тексте статьи. Пояснительные данные помещают под фотографией, графиком, рисунком, схемой, а со следующей строки – слово «Рисунок», номер и наименование иллюстрации, отделяя знаком тире номер от наименования. Точку в конце нумерации и наименований иллюстраций не ставят. Не допускается перенос слов в наименовании рисунка. Использование страниц альбомного формата не допускается.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

В обязательном порядке к статье прилагаются: сведения об авторах (Ф.И.О., ученая степень, звание, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

Направление в редколлегию сборника ранее опубликованных статей и статей, принятых к печати другими изданиями, не допускается. Редколлегия указывает авторам статей на то, что они несут за это полную ответственность.

Статья **не принимается** к печати, если она опубликована или направлена в другие издания; авторы не предоставили в полном объеме свои анкетные данные, либо если статья оформлена с нарушением настоящих требований.

Рукописи статей авторам **не возвращаются**.

Рецензируемый сборник научных трудов «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, а также в базу данных РИНЦ и информационно-аналитическую систему SCIENCE INDEX.

Плата за опубликование научных статей не взимается.

Научное издание

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Сборник научных трудов
Основан в 2008 году

Выпуск 14

В авторской редакции

Ответственный редактор А.А. Гусина
Компьютерная верстка Д.П. Синявский
Авторы фото на обложке К.А. Тукан, И.В. Колодко

Подписано в печать 27.12.2021. Формат 60x84/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 73,73. Уч.-изд. л. 56,77.

Тираж 115 экз. Заказ 16965.
Выпущено по заказу ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Издатель и полиграфическое исполнение:
общество с ограниченной ответственностью «Медисонт».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№ 1/142 от 09.01.2014.
№2/34 от 23.12.2013.
ул. Смолячкова, 9/1, каб. 113, 220005, Минск.
www.medisont.by