

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 12

Минск

2019

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

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

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ.....	12
СКРИНИНГ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА Абельская И.С., Семичковский Л.А., Поддубный А.А., Тишурова Т.В.	12
МАКРОСКОПИЧЕСКИЕ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ Александрович А.С.....	16
БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ Андреева Н. Л.....	23
ФАКТОРЫ, СОПУТСТВУЮЩИЕ БЕСПЛОДИЮ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ Ващилина Т.П., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Виктор С.А., Бобрик И.М., Секержицкая Л.А.	29
РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ В ФОРМИРОВАНИИ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ Виктор С.А., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Ващилина Т.П.....	34
СОДЕРЖАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКА ПРОГЕСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ УГРОЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ В I ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ Воскресенский С.Л., Грудницкая Е.Н., Касько Л.П., Тришина В.Л.....	39
ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАННЕЙ ЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ Горелик С.К., Блинов А. Е.	43
ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СУБАМНИОТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОМОЙ И ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ Дивакова Т.С., Мицкевич Е.А.	46
ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОНКОМАРКЕРА СА-125 И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО РОЛИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ Жуковская С. В.	50
ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА ЯИЧНИКОВ Зайцева Т.П., Белуга В.Б., Хворик Н.В., Биркос В.А., Довнар Л.Н., Амбрушкевич Л.П.	56

МИНИИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЁННЫХ КИСТ ЯИЧНИКА Кандратьева О.В., Аверин В.И., Заполянский А.В.....	59
ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА Куликов А.А., Воскресенский С.Л., Тесакова М.Л., Соловей С.В.	62
ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ Курлович И.В., Вильчук К.У., Зубовская Е.Т., Белуга М.В., Панкратова О.А., Демидова Р.Н., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю.	66
РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Колесникова Т.А., Кухарчик И.В.	71
ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ Лучко С.А., Михалевич С.И.	75
РОЛЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ Марковская Т.В., Слободин Ю.В., Казакевич А.И., Смоленский А.З., Комиссаров К.С.....	79
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ Мельник Е.В., Малолеткина О.Л., Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Воскресенский С.Л.	85
ХАРАКТЕРИСТИКА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С ТОТАЛЬНОЙ ОВАРИЭКТОМИЕЙ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТАХ Милош Т. С., Гуляй И. Э.....	90
АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКОЙ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ Милош Т. С., Зверко В. Л., Качук Н. В., Русина А. В., Курбат Е. А.	94
РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Михалевич С. И., Алисиевич А. В.	96
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ Можейко Л.Ф., Пинчук Т.В.	101

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН Можейко Л. Ф., Поух М. А.	106
ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИЯ И МИОМА МАТКИ КАК КЛИНИЧЕСКИЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ Небышинец Л.М., Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Тесакова М.Л., Шорох И.Г.	110
ОПЫТ ПОДГОТОВКИ ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ С ПОМОЩЬЮ КАТЕТЕРА ФОЛЕЯ Никитин Д.А., Кеда Л.Н., Вербицкий В.С., Гуляева Л.С.	114
АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И СТРУКТУРЫ ПРИЧИН ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ Ринкевич Е.П., Прибушена О.В., Камлюк А.М., Дусь И.Л.	117
ЭНДОМЕТРИОЗ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ Савицкая В. М., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Вербицкая М.С., Ярошевич Т.В., Гузей И.А., Волчок Н.В.	122
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН, ПРЕРВАВШИХ БЕРЕМЕННОСТЬ В РАЗЛИЧНОМ ВОЗРАСТНОМ ПЕРИОДЕ Сидоренко В. Н., Аринчина Н. Г.	126
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ МАЛОГО РАЗМЕРА Смирнова Т.А., Жукович А.С.	130
ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Грудницкая Е.Н., Мельник Е.В., Малолеткина О.Л.	134
ГИСТЕРЭКТОМИИ ПРИ АКУШЕРСКИХ КРИТИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ Теслова О.А., Курлович И.В.	137
ТРАНСПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ Ткаченко О.В., Курлович И.В.	140
АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С УЧЕТОМ ПРАКТИКОПРИМЕНЕНИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА Шилова С.Д., Паюк И.И.	145
ПРОБЛЕМА ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА Хворик Н.В.	151

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ.....	155
НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ СИНДРОМАМИ	
Белькевич А.Г.....	155
ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ И ТКАНЯМИ	
Вильчук К.У., Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Крамко Д.А.	160
ИНФЕКЦИОННАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ	
Гнедько Т.В., Берестень С.А.....	164
МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ РОЖДЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ	
Гнедько Т.В., Берестень С.А.....	169
МЕДИЦИНСКИЕ РЕСУРСЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ НЕДОНОШЕННЫМ ДЕТЯМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА 2015–2018 гг.	
Гнедько Т.В., Берестень С.А., Паюк И.И., Ковшун Д.С.	174
ЛЕКАРСТВЕННАЯ НАГРУЗКА У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ	
Гнедько Т.В., Ковшун Д.С., Берестень С.А.	178
ПЕРСПЕКТИВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТРУЛЛИНА В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА ОБЩЕЙ МАССЫ ЭНТЕРОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ	
Гнедько Т.В., Остроушко Д.В., Берестень С.А., Ковшун Д.С., Печкурова О.Н.	183
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ МЛАДЕНЦЕВ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНО-ПУПОВИННОГО КОМПЛЕКСА	
Гнедько Т.В., Паюк И.И., Клецкий С.К.....	190
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО, ПОДРОСТКОВОГО И ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ БЕЛАРУСИ И РОССИИ	
Горбач Л.А.....	194
ПЕРЕХОД ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В АКТИВНУЮ ФОРМУ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	
Горбач Л.А.....	199

ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ДЕТЕЙ	
Горбач Л.А.....	204
РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ	
Горбач Л.А.....	209
РИСК ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	
Горбач Л.А.....	213
ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ СЕМЕЙНЫХ КОНТАКТОВ И С ИММУННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ	
Горбач Л.А.....	220
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	
Горустович Ю.В., Девялтовская М.Г., Винокурова И.А.	224
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	
Горячко А.Н.....	230
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	
Горячко А.Н., Сукало А.В.....	236
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	
Горячко А.Н., Сукало А.В., Блыга З.В.....	241
ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	
Горячко А.Н., Сукало А.В.....	247
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ГЛУБОКОНЕДОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ И ВТОРОМ ЭТАПАХ ВЫХАЖИВАНИЯ	
Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Остроушко Д.В., Рожко Ю.В.	252
СТРУКТУРА ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 1500 г	
Капура Н.Г., Гнедько Т.В., Рожко Ю.В., Печкурова О.Н.	259

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ Карчевский А.А., Мацюк Я.Р., Парамонова Н.С., Горбачевский П.Р.	264
ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ЗАКРЫТИЯ КИШЕЧНЫХ СТОМ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ Клюева О.В., Свирский А.А., Заполянский А.В., Севковский И.А., Валёк Л.В., Стринкевич Г.А.	269
ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ХАРАКТЕРА ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ЛЮПУС НЕФРИТОМ Козыро И.А.	274
НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА Лашковская Т.А., Миклаш Н.В.	279
ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ Михно А.Г., Бовбель И.Э., Фоменкова У.Р., Дрыжинская Т.В., Солнцева А.В.	283
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В ОЧАГАХ ИНФЕКЦИИ Никифоренко Н.А., Лозовская М.Э., Курова А.С.	285
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ Остроушко Д.В., Берестень С.А., Ковшун Д.С., Мезян С.М.	290
РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ Парамонова Н.С., Сеница Л.Н., Наумов А.В., Дорошенко Е.М.	295
ОЦЕНКА ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «L-АРГИНИН NO» Парфенова И.В., Максимович Н.А.	301
ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАНИЙ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ СТЕПЕНИ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ИХ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ Прилуцкая В. А.	305

ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ВСКАРМЛИВАНИЯ ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	
Прилуцкая В. А., Рожко Ю.В., Илькевич Н.Г., Павловец М. В.	310
ВЗАИМОСВЯЗИ ГЛИКЕМИИ И АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ	
Сапотницкий А.В., Шишко Г.А. Артюшевская М.В., Слобожанина Е.И.....	316
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ	
Симаченко О.В., Девялтовская М.Г., Артемчик Т.А.	318
ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ РАЗМЕРАМИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КЛЕТОЧНЫМ ИММУНИТЕТОМ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ И ТКАНЯМИ	
Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Шалькевич О.В., Крамко Д.А.	324
ОЦЕНКА РЕАКЦИИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА НА ГИПОКСИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
Степанова А.В., Девялтовская М.Г.	328
ОСОБЕННОСТИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ	
Улезко Е.А., Девялтовская М.Г., Симченко А.В., Винокурова И.А.....	333
ВЛИЯНИЕ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ	
Филипович Е.К., Шалькевич Л.В., Кудлач А.И., Литвинова О.С., Хорликова О.А., Шиянова А.В.....	339
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ ПОДРОСТКОВ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ	
Хоха Р.Н., Парамонова Н.С., Малышко Н.А.....	343
ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ ДЕБЮТ В НЕОНАТАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ	
Чехович Г.И.	348
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА	352
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ В БЕЛАРУСИ: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ЧАСТОТЫ, СПЕКТР, СТРУКТУРА, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА	
Венчикова Н.А., Мараховская Э.И., Крицкая Т.М., Савенко Л.А., Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.А., Хмель Р.Д., Наумчик И.В.	352

ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА: ЭМБРИОЛОГИЯ И ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ (ЧАСТЬ 1) Гричанюк Д.А., Чуканов А.Н.	357
ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА: ЭМБРИОЛОГИЯ И ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ (ЧАСТЬ 2) Гричанюк Д.А., Чуканов А.Н.	364
СБАЛАНСИРОВАННАЯ РЕЦИПРОКНАЯ ТРАСЛОКАЦИЯ T(11;22)(Q23;Q11.2). ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ Громыко О.А., Головатая Е.И.	371
ОРОФАЦИАЛЬНЫЕ РАСЩЕЛИНЫ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В БЕЛАРУСИ Ершова-Павлова А.А., Венчикова Н.А., Наумчик И.В.	378
ОПЫТ ПЕРВИЧНОЙ ПРОКТОПЛАСТИКИ ПРИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ Заполянский А.В., Коростелев О.Ю., Абу-Варда И.Ф., Кандратьева О.В., Свирский А.А.	381
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Кульпанович А.И., Наумчик И.В.	389
ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЧАСТОТА И СПЕКТР СИСТЕМНЫХ СКЕЛЕТНЫХ ДИСПЛАЗИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ В 1 И 2 ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Лазаревич А.А.	395
СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ Лемешевская Т.В., Прибушеня О.В.	400
РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ Медведева Н.Н., Прибушеня О.В.	404
АНОРЕКТАЛЬНАЯ АТРЕЗИЯ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ВАРИАНТЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ Новикова И.В., Венчикова Н.А., Тарлецкая О.А., Соловьева И.В., Мараховская Э.И., Ковалев С.И.	409
БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ: ПАТОГЕНЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ Пашук С.Н., Сталыбко А.С., Криницкая К.А., Гусина А.А., Гусина Н.Б.	414

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА Песковая Н.А., Солнцева А.В., Васильева Н.А.	419
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЛНОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЫ У ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА У МАТЕРИ Главацкая Е.Н., Прибушеня О.В., Венчикова Н.А., Мотюк И.Н.	424
АНЕВРИЗМА ВНУТРИБРЮШНОЙ ЧАСТИ ВЕНЫ ПУПОВИНЫ: ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА Прибушеня О.В.	429
КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВАЯ ТЕРАТОМА: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗЫ Прокопья Н.С., Сухарев С.А., Говорухина О.А.	433
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ВПР: ГАСТРОШИЗИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ Севковский И.А., Свирский А.А., Аверин В.И., Лазарева М.М.	437
СИНДРОМ КОККЕЙНА Сокольник В.П.	440
ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ Солонович Н.Г., Савочкина Ю.В., Прибушеня О.В.	445
СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОГО СМЕЩЕНИЯ ХРУСТАЛИКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ P.ARG545CYS В ГЕНЕ FBNI Сталыбко А.С., Гусина А.А., Пашук С.Н., Криницкая К.А., Гусина Н.Б.	450
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБРАЗОВАНИЙ МАЛОГО ТАЗА ПЛОДА И ТЕРАТОМ КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ Тихоненко И.В., Бучель Ю. Ю.	454
КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТА С РЕКОМБИНАНТНОЙ ХРОМОСОМОЙ REC(10)DUP(10P)INV(10) В КАРИОТИПЕ Хурс О.М., Румянцева Н.В., Зимовина Т.С., Зобикова О.Л., Мальчук Л.В., Бусько М.М.	461
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	467

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

СКРИНИНГ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Абельская И.С., Семичковский Л.А., Поддубный А.А., Тишурова Т.В.

*ГУ Республиканский медицинский клинический центр
Управления делами Президента Республики Беларусь,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Оригинальная научно-аналитическая статья посвящена актуальным вопросам организации пилотного и популяционного маммографического скрининга рака молочной железы с использованием личного опыта авторов.

Ключевые слова: рак молочной железы, маммографический скрининг.

По данным Всемирной Организации Здравоохранения с 1985 года ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности женского населения является рак молочной железы (РМЖ). Ежегодно в мире РМЖ заболевает более миллиона человек или каждая восьмая женщина в течение жизни.

Не смотря на многомиллиардные вложения ведущих стран мира в развитие фундаментальной медицины, средств первичной профилактики РМЖ до сих пор не найдено. Определенные успехи в третичной профилактике РМЖ были достигнуты за последние 20 лет благодаря разработке стратегии прицельных «таргетных» воздействий на РМЖ различных биологических подтипов. Учеными мирового медицинского сообщества уже признан факт того, что дальнейшая разработка средств таргетного молекулярно-генетического воздействия на опухоль может завести человечество в экономический тупик, израсходовав на это астрономические суммы и истощив финансовые ресурсы многих мировых держав. Ещё на момент середины 90-х годов американскими экономистами было подсчитано, что стоимость лечения одной пациентки с РМЖ начиная с момента установки диагноза до смерти от данного заболевания с учетом основного лечения, возврата болезни и паллиативной помощи составляет порядка 150 000 долларов США. С внедрением новых методов диагностики, реконструктивной хирургии, таргетных препаратов и развитием мультимодальных воздействий на опухоль эта сумма на сегодняшний день выросла более чем в два раза. Одновременно с этим наблюдается неуклонный рост стоимости страховых услуг, т.к. безболезненно взять на себя столь тяжелую ношу не может практически ни одно государство.

Остается лишь один путь возможного снижения уровня смертности от РМЖ – вторичная профилактика, в основу которой положен принцип не столько ранней, сколько доклинической диагностики заболевания. Золотым стандартом доклинической диагностики РМЖ общепризнанно является маммографический скрининг (МС). Что касается самого понятия «скрининг» (просеивание), то трактуется оно в медицинском сообществе на просторах СНГ излишне широко. Скринингом нельзя называть разовое профилактическое обследование фиксированной группы лиц. Любой скрининг является, по сути, «живым организмом», где меняется время, меняется состав целевой группы, меняется врачебная команда, а сам скрининг остаётся. Скрининг любого заболевания можно сравнить с запуском непрерывного цикла производства, остановить которое так же трудно, как и запустить. Первые пилотные программы МС были начаты в США

в начале 60-х годов XX столетия, вскоре показав потенциальную возможность снижения смертности от РМЖ на 20–30 %. С тех пор в ряде экономически развитых стран стартовали национальные программы популяционного скрининга РМЖ. По прошествии полувека в показатели эффективности МС с помощью проведения метаанализа были внесены статистические поправки, устраняющие дополнительное влияние на улучшение выживаемости новых методов лечебного воздействия. Таким образом, расчетная «чистая» эффективность вклада МС в снижение смертности от РМЖ составила 18–20 %. Самый дискуссионный вопрос организации МС сейчас состоит в обсуждении возрастных границ целевой группы обследуемых лиц. Общепринятыми границами МС является возрастная промежуток 50–69 лет с интервалом проведения рентгеновской маммографии в двух стандартных проекциях один раз в два года. В стремлении повысить эффективность МС в ряде стран пересматриваются возрастные границы целевой группы как в одну, так и в другую стороны. Сторонники пересмотра границ целевой группы в сторону омоложения (40–69 лет) объясняют свою позицию постепенным «омоложением» возрастных показателей заболеваемости РМЖ. Данный подход значительно повышает возможность получения ложнонегативных результатов МС при традиционно высокой рентгеновской плотности тканей МЖ у женщин репродуктивного возраста, что требует проведения дополнительных методов исследования, таких как маммографический томосинтез и магнитно-резонансная томография [1]. В итоге, каждый случай доклинической диагностики РМЖ у женщин молодого возраста становится очень дорогостоящим, что противоречит самой базовой концепции скрининга. Согласно ей, «инструмент» скрининга должен быть эффективным и дешевым. Авторы отдают большее предпочтение позиции сторонников расширения возрастных границ МС в сторону увеличения возраста обследуемых лиц (50–75 лет). Это обусловлено увеличением продолжительности жизни людей развитых стран мира и постепенным общемировым старением населения. При этом дополнительные затраты на МС минимальны, а польза, с учетом высокой жизненной активности пожилых людей, неопределимо выше.

Обязательными условиями начала любой скрининговой программы являются наличие обновляемой базы данных, централизации управления и строгое соблюдение принципа обратной связи со всеми участниками программы. Это помогает избежать пробелов в получении информации и нарушения алгоритма программы МС. Скрининг как программа может считаться состоявшимся лишь с момента достижения показателя охвата целевой группы в 60 %.

Конечной целью любой программы скрининга в онкологии является снижение смертности от исследуемого заболевания. Однако, эффект МС мы можем наблюдать поэтапно и в довольно короткие сроки. К первому эффекту скрининга РМЖ (первый год) относится резкий прирост заболеваемости, за счет улучшения качества диагностики. Вторым эффектом (второй год) является выигрыш времени («lead time»), наблюдающийся за счет диагностики заболевания в более ранние сроки (доклиническая диагностика). Третьим эффектом служит снижение стадийности (третий год) за счет постепенного перевеса в пользу ранних стадий, запущенные стадии процесса (III-IV) с третьего года скрининга перестают встречаться. Четвертый эффект скрининга РМЖ – рост числа органосохраняющих вмешательств. И, наконец, через 6–8 лет начинает отмечаться постепенное снижение показателя смертности.

К отрицательной стороне МС РМЖ относятся немногочисленные ложноположительные результаты. С каждым из них приходится разбираться целой команде специалистов и занимает это не один день. Отрицательной стороной этого процесса является нанесенный ущерб качеству жизни пациента. К нерешенным вопросам МС относится проблема «интервальных раков», но они немногочисленны и в большинстве своем обусловлены не столько «промахами» МС, сколько быстрорастущими агрессивными биологическими подтипами РМЖ.

Что касается потенциальных рисков РМЖ, индуцированного проведением МС, то эта возможность находится на грани статистической погрешности (один случай РМЖ на миллион обследованных лиц). При этом может быть выявлено до 8000 доклинических случаев РМЖ, что может служить косвенной оценкой реальных показателей заболеваемости РМЖ.

В РБ показатели заболеваемости РМЖ за последние годы претерпели значительные изменения. По данным национального канцер-регистра за минувшие 5 лет прирост заболеваемости РМЖ составил 15,8 % (или 3,16 % в год). Если общемировой ежегодный прирост заболеваемости РМЖ составляет 1–1,5 %, то столь значительный естественный прирост заболеваемости РМЖ в такие сроки просто невозможен. Его можно логически объяснить только стремительным развитием в РБ парка рентгеновских маммографов и общим улучшением качества лучевой диагностики РМЖ («всплеск заболеваемости»). Это является одним из косвенных подтверждений о готовности отечественного здравоохранения к проведению популяционного скрининга РМЖ. Подобная картина наблюдалась в Японии перед началом популяционного эндоскопического скрининга рака желудка.

Пилотные программы МС с различной степенью эффективности проводились на территории стран СНГ в Российской Федерации (г. Москва, Ярославская область, Ханты-Мансийский АО), Казахстане и РБ. До настоящего времени проводится «обкатка» маммографического скрининга РМЖ на примере оппортунистических пилотных программ в Советском районе г. Минска, Республиканском клиническом медицинском центре Управления делами Президента Республики Беларусь (РКМЦ) и в Несвижском районе Минской области. Наиболее значимых результатов в проведении пилотных программ скрининга РМЖ добилась команда специалистов РКМЦ, где организованная пилотная программа МС успешно проводится с 2013 г. Процент охвата целевой группы пациентов превысил 92 %. На сегодняшний день это – наилучший показатель процента охвата среди всех существующих пилотных программ скрининга РМЖ в странах СНГ. За время проведения пилотного МС авторы смогли наблюдать все из вышеперечисленных эффектов. В своем исследовании мы отмечали и «всплеск заболеваемости», и «выигрыш времени», и «снижение стадийности», и полное исчезновение запущенных случаев, и стремительный рост числа органосохраняющих вмешательств [2]. Имея строго очерченную группу лиц прикрепленного контингента, мы не ограничились одним направлением МС и проводили «агрессивный» ежегодный МС у лиц старше 40 лет с отягощенной наследственностью по РМЖ в первой линии родства. При анализе трехлетних результатов можно было говорить лишь о двух случаях диагностики РМЖ в более молодом возрасте, тогда как у лиц старше 70 лет заболеваемость РМЖ в течение двух лет вернулась к «доскрининговым» показателям и достигла 15 случаев. Выводом послужило то, что мы расширили возрастные границы целевой группы до 75 лет согласно «скандинавской модели» МС.

Международным (EUSOMA, 2013; ACS, 2015) техническим требованием к проведению популяционного маммографического скрининга РМЖ является наличие 12 маммографов на миллион обследуемых лиц [3]. В РБ этот показатель давно и успешно превышен за счет налаженного выпуска отечественных цифровых маммографов. Так по официальным данным Национального статистического Комитета РБ численность женского населения РБ предполагаемой целевой группы маммографического скрининга в возрастном промежутке 50–69 лет на 01.01.2017 г. составляла 1 415 068 человек. При суммировании нами официальной информации территориальных учреждений здравоохранения, в РБ на 01.09.2019 г. установлено 55 маммографических установок в 54 учреждениях здравоохранения 27 населенных пунктов. По международным требованиям на такое число участников целевой группы потребуется 7 скрининговых центров (один центр на 200 000 обследуемых лиц),

что для РБ удачно совпадает с принципами территориального деления. Насущной задачей является организация сети скрининговых центров РБ, укомплектованных соответствующим штатом сотрудников и объединенных в общую электронную сеть с национальным канцер-регистром РБ. Вторым необходимым условием эффективного функционирования национальной программы МС является расширение сети специализированных маммологических отделений. Третье условие – обязательная стандартизация описания результатов маммографии по системам PGMI, ACR и BI-RADS.

Безусловно, наша страна стоит на пороге запуска программы популяционного скрининга РМЖ, и задача отечественного здравоохранения заключается в том, чтобы обеспечить её успешное организационное проведение, выйдя по показателям эффективности диагностики и лечения РМЖ в один ряд с крупнейшими мировыми державами. В свою очередь, сотрудники маммологической службы РКМЦ всегда готовы поделиться с коллегами опытом организации и проведения МС РМЖ.

Литература

1. Рентгенологическая визуализация в маммологии: атлас / И.С. Абельская, А.А. Поддубный, Л.А. Семичковский, [и др.]; под ред. И.С. Абельской. – Минск: Профессиональные издания, 2016. – 72 с.
2. Предварительные результаты пилотной программы маммографического скрининга рака молочной железы / Абельская И.С., Семичковский Л.А., Поддубный А.А. и др. // Медицинские новости, 2016, том 263, №8, С. 3–9.
3. Пилотный скрининг рака молочной железы: практическое пособие / И.С. Абельская, Л.А. Семичковский, А.А. Поддубный и др. – Минск: Профессиональные издания, 2016. – 25 с. (+CD-ROM).

BREAST CANCER SCREENING: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

**Abelskaya I.S., Semichkovsky L.A., Poddubnyy A.A.,
Tishurova T.V.**

*Republican Clinical Medical Center of the Presidential Administration
of the Republic of Belarus, Minsk*

Abstract. The original scientific and analytical article is devoted to topical issues of the organization of pilot and population mammographic breast cancer screening using the personal experience of the authors.

Key words: breast cancer, mammographic screening.

Поступила 23.09.2019

МАКРОСКОПИЧЕСКИЕ И МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Александрович А.С.

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

Резюме. Для изучения основ возникновения хронической плацентарной недостаточности выполнено макроскопическое и микроскопическое исследование морфологических особенностей плацент беременных с фетоплацентарной недостаточностью с физиологически протекающей беременностью. В результате исследования выявлено, что масса плацент, площадь маточной поверхности и длина пуповины плацент матерей с фетоплацентарной недостаточностью достоверно ниже аналогичных показателей плацент матерей с физиологическим течением беременности. Также определено, что патоморфологическими изменениями плацент женщин с фетоплацентарной недостаточностью являются дистрофические нарушения (54 %), нарушения созревания ворсинчатого хориона, отек стромы ворсин, их кальциноз, кровоизлияния в интервиллезное пространство (19 %), выпадение фибриноида (56 %), у 27 % плацент имели место маловаскуляризованные ворсины.

Ключевые слова: беременность, фетоплацентарная недостаточность, плацента, макроскопия, микроскопия.

Введение. Одна из наиболее важных задач перинатологии – антенатальная охрана плода, которая тесно связана с задачами снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Доказана прямая взаимосвязь между заболеваемостью беременных и состоянием здоровья новорожденных.

Универсальной реакцией фетоплацентарного комплекса на различные неблагоприятные воздействия является плацентарная недостаточность, которая осложняет до 60 % беременностей [1].

Основой возникновения хронической плацентарной недостаточности служат морфологические изменения в плаценте: дисциркуляторные расстройства, инволютивно-дистрофические процессы, патологическая незрелость плаценты, гипоплазия плаценты, диффузные воспалительные изменения в сочетании с отсутствием или слабовыраженными компенсаторно-приспособительными реакциями [2, 3].

Сложность своевременной диагностики и адекватного лечения фетоплацентарной недостаточности определяется многофакторностью этиологии и патогенеза этой патологии [2, 3, 4, 5].

Многочисленные изменения в организме новорожденного, которые являются причиной нарушений, происходящих в его физическом и умственном развитии, а также в повышенной соматической и инфекционной заболеваемости обусловлены фетоплацентарной недостаточностью [6].

Цель работы: макроскопическое и микроскопическое исследование морфологических особенностей плаценты беременных с фетоплацентарной недостаточностью (ФПН).

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были плаценты беременных с фетоплацентарной недостаточностью и с физиологически протекающей беременностью.

Для достижения цели использовались следующие методы исследования:

1. Клинический метод – клиническое обследование беременных в III триместре беременности, в родах и их новорожденных.

2. Морфологический метод – морфология плаценты (состояние спиральных артерий, наличие мышечного слоя в них, тромбоза в межворсинчатом пространстве).

Использовался метод макроскопического и гистологического исследования плацент с применением цифровой микроморфометрии.

При наборе сырого материала плацентарной ткани для микроскопии руководствовались стандартным протоколом гистологического исследования: от каждого последа набиралось по 5 кусков 1x1 см, 2 куса из краевых отделов и 2 куса из центральных и 1 кусок пуповины. Сырой материал маркировался, фиксировался в 10% нейтральном формалине, затем подвергался обезвоживанию, заливке в парафин с приготовлением парафиновых блоков. С парафиновых блоков на микротоме получали срезы толщиной 5 мкм, которые затем размещались на предметном стекле и подвергались стандартной гистологической проводке с окраской гематоксилином и эозином. Таким образом, было приготовлено 600 гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином. Также было выполнено окрашивание всех срезов пикрофуксином по Ван-Гизону для выявления фиброзной ткани. Количество их также составило 600. Окрашенные гистологические срезы заливались полистиролом и накрывались покровным стеклом.

Было выполнено макроскопическое и гистологическое исследование с применением цифровой морфометрии 80 последов родильниц (48 последов от родильниц, беременность которых была осложнена ФПН и 32 последа родильниц с физиологическим течением беременности).

При макроскопическом исследовании последа обращалось внимание на состояние плодных оболочек, измерялась длина пуповины, и отмечался тип её прикрепления, оценивалось состояние маточной поверхности плаценты. Плацента взвешивалась, вес фиксировался в граммах с точностью до целых. Определялись размеры плаценты в 3-х плоскостях: наименьший радиус и наибольший радиус маточной поверхности и толщина плаценты. По данным измерений была определена площадь маточной поверхности. Для определения площади маточной поверхности форма плаценты условно считалась эллипсовидной, а расчёт площади выполнялся по известной формуле для определения площади эллипса: $S=\pi ab$, где a – большая полуось, b – малая полуось.

Каждый готовый срез плацентарной ткани был подвергнут оцифровке. Для этого микропрепараты фотографировали в максимально возможном количестве неперекрывающихся полей зрения (объектив 40) с разрешением 1600 на 1200 пикселей при помощи микроскопа AxioStar и цифровой камеры Canon A620. Всего было оцифровано 640 гистологических срезов, сделано около 3900 микрофотографий (около 5 с каждого среза).

Микрофотографии были использованы для цифровой морфометрии. Морфометрия выполнялась при помощи следующего программного обеспечения: фоторедактор Adobe Photoshop CS5.1, морфометрические программы photom131, mashacv.

Первым этапом оценки микрофотографий явилась автокоррекция уровней и контраста изображений в фоторедакторе Adobe Photoshop CS5.1 – автокоррекции были подвергнуты все микрофотографии.

Микроскопическое исследование последов от женщин с ФПН с морфометрической оценкой гистологических микропрепаратов проводилось при помощи биометрических компьютерных программ. Создана электронная база клинических особенностей течения беременности, родов, ранней адаптации новорождённых и морфологических данных исследования плацент.

3. Лабораторные методы исследования крови новорожденных: а) Определение показателей кислородтранспортной функции (КТФ) крови, а именно, напряжение кислорода (pO_2), степень оксигенации (SO_2), содержание кислорода (CVO_2),

количество гемоглобина (Hb), метгемоглобина (MetHb), а также показателей кислотно-основного состояния крови, таких как напряжение углекислого газа (pCO_2), концентрация водородных ионов (pH), стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидробикарбонат (HCO_3^-) и общая углекислота плазмы крови (TCO_2), проводили при температуре $37^\circ C$ на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» (Instrumentation Laboratory); определение стабильных метаболитов азотов (нитриты), продукты про- и антиоксидантной защиты.

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

Результаты исследования и обсуждение.

Макроскопическое исследование плаценты.

При макроскопическом исследовании плаценты определялись площадь плаценты, масса плаценты, анализ длины и особенностей прикрепления пуповины женщин группы контроля и женщин, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью.

1. Площадь плаценты.

Результаты определения площади плаценты женщин группы контроля и женщин, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Площадь плаценты (cm^2)

Показатели	Среднее (M)	Стандартное отклонение (σ)	Медиана (Me)	Квартильный размах ($Q_{25}-Q_{75}$)
ФПН	251,8	80,1	249,3	174,3–311,6
Контроль	297,4	77,0	298,4	224,5–364,5
p (U-тест Манна-Уитни)	0,045	–	–	–

Из данных таблицы следует, что площадь плаценты женщин контрольной группы была достоверно выше площади плацент матерей, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью.

Анализ корреляционных связей между площадью плаценты и данными физического развития новорожденного ребенка показал наличие прямой корреляции данных показателей (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели корреляции площади плаценты (X) с физическим развитием новорожденных (Y)

X	Y	Коэффициент Спирмена	p (t-критерий)
Площадь плаценты, cm^2	Масса тела ребенка, г	0,30	0,011731
Площадь плаценты, cm^2	Длина тела, см	0,45	0,000122
Площадь плаценты, cm^2	Окружность головы, см	0,48	0,000035
Площадь плаценты, cm^2	Окружность груди, см	0,48	0,000025

Выявлена прямая слабой силы связи корреляция площади плаценты и массы тела ребенка, а также прямая умеренной силы связи корреляция площади плаценты с такими показателями физического развития детей как: длина тела, окружности головы и груди.

Корреляционный анализ площади плаценты и показателей гемограммы ребенка не выявил никакой зависимости (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели корреляции площади плаценты (X) и гемограммы ребенка (Y)

X	Y	Коэффициент Спирмена	p (t-критерий)
Площадь плаценты, см ²	Лейкоциты	0,01	0,960374
Площадь плаценты, см ²	Эритроциты	0,05	0,712676
Площадь плаценты, см ²	Гемаглобин	0,07	0,557229
Площадь плаценты, см ²	Гематокрит	0,06	0,655389
Площадь плаценты, см ²	Тромбоциты	0,17	0,160869
Площадь плаценты, см ²	MCV	-0,02	0,844526
Площадь плаценты, см ²	MCH	-0,07	0,576172
Площадь плаценты, см ²	MCHC	-0,09	0,449605

2. Масса плаценты.

Анализ массы плацент у женщин, беременность которых была осложнена фетоплацентарной недостаточностью, показал, что плаценты этих женщин имеют достоверно меньшую массу по сравнению с массой плацент женщин группы контроля (таблица 4).

Таблица 4 – Масса плацент женщин (г)

Показатели	Среднее (M)	Стандартное отклонение (σ)	Медиана (Me)	Квартильный размах (Q ₂₅ -Q ₇₅)
ФПН	521,1	139,5	525,7	392,6-652,4
Контроль	634,4	103,7	631,2	574,8-765,7
p (U-тест Манна-Уитни)	0,000182	-	-	-

В таблице 5 представлены результаты корреляции показателей массы плацент и данных физического развития новорожденных детей.

Таблица 5 – Корреляция показателей массы плацент (X) и данных физического развития детей (Y)

X	Y	Коэффициент Спирмена	p (t-критерий)
Масса плаценты, г	Масса ребенка, г	0,50	0,000013
Масса плаценты, г	Длина ребенка, см	0,68	-
Масса плаценты, г	Окружность головы, см	0,67	0,00000000044
Масса плаценты, г	Окружность груди, см	0,62	000000018

Как следует из приведенной таблицы, масса плаценты коррелирует с данными физического развития детей: чем ниже масса плаценты, тем ниже показатели физического развития. Сила связи между показателями умеренная.

3. Анализ длины и особенностей прикрепления пуповины.

Тест Манна-Уитни показал достоверные различия в длине пуповины между контрольной и опытной группами (таблица 6).

Таблица 6 – Длина пуповины (см)

Показатели	Среднее (M)	Стандартное отклонение (σ)	Медиана (Me)	Квартильный размах ($Q_{25}-Q_{75}$)
ФПН	62,7	4,8	64,8	59,1–70,2
Контроль	59	8,9	57,4	47,4–66,5
p (U-тест Манна-Уитни)	0,0228			

Анализ корреляционных связей длины пуповины с данными физического развития ребенка и массы плаценты выявил прямую слабой силы корреляционную связь между данными показателями (таблица 7).

Таблица 7 – Корреляционные связи длины пуповины (X) с данными физического развития ребенка (Y)

X	Y	Коэффициент Спирмена	p (t-критерий)
Длина пуповины, см	Масса плаценты, г	0,384982	0,000916
Длина пуповины, см	Масса тела ребенка, г	0,326408	0,006596
Длина пуповины, см	Длина тела ребенка, см	0,358105	0,002714
Длина пуповины, см	Окружность головы, см	0,337314	0,004909
Длина пуповины, см	Окружность груди, см	0,307881	0,010645

В таблице 8 представлен проведенный корреляционный анализ длины пуповины с показателями красной крови, по результатам которого выявлена тенденция к прямой зависимости показателей красной крови (эритроцитов, гемоглобина, гематокрита) и длины пуповины. Сила связи между показателями слабая.

Таблица 8 – Корреляция показателей длины пуповины (X) и красной крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит) (Y)

X	Y	Коэффициент Спирмена	p (t-критерий)
Длина пуповины, см	Эритроциты	0,241467	0,050000
Длина пуповины, см	Гемоглобин	0,218201	0,078394
Длина пуповины, см	Гематокрит	0,214821	0,083246

Оболочечное и краевое прикрепление пуповины у матерей, беременность которых была осложнена ФПН, встречалось достоверно чаще, чем у женщин группы контроля.

Микроскопическое исследование плаценты.

Гистологические изменения, выявленные при микроскопическом исследовании были разделены на 4 группы основных процессов:

1. Дистрофические: характеризовались нарушением созревания ворсинчатого хориона с преобладанием хаотично расположенных незрелых терминальных и промежуточных ворсин. Стенки сосудов ворсин утолщены, просветы узкие, спавшиеся, отмечалась пролиферация эндотелия, ворсины были отечны.

2. Дисциркуляторные: данные изменения возникают вследствие нарушения гемодинамики – т.е. нарушения материнского кровообращения. В результате изменений в спиральных артериях происходит резко выраженное расширение и кровенаполнение капилляров концевых ворсин, они перерастягиваются и разрываются. В межворсинчатом пространстве – кровоизлияния, геморрагические инфаркты, микрогематомы, склонные к слиянию и последующему увеличению.

3. Пролиферативные: наблюдается интенсивная пролиферация синцитиотрофобласта с образованием многочисленных синцитиальных узелков. Синцитиотрофобласт истончается и формируется множество «голых» ворсин.

4. Склеротические: в ворсинах периваскулярное разрастание соединительной ткани и облитерация просвета сосудов, разрастание незрелых промежуточных ворсин с рыхлой стромой, единичными стромальными каналцами.

Частота гистологических изменений при исследовании плацент основной и контрольной групп представлена в таблице 9.

Таблица 9 – Частота гистологических изменений при исследовании плацент

Морфологическая характеристика последа	ФПН (n=48)		Контроль (n=32)	
	Количество	%	Количество	%
Дистрофические нарушения	26	54	4	13
Нарушение созревания ворсинчатого хориона	10	21	0	0
Кровоизлияние в интервилллезное пространство (гематомы)	9	19	0	0
Инфаркт	4	8	0	0
Выпадение фибриноида	27	56	9	28
Маловаскуляризованные ворсины	13	27	4	13
Ангиоматоз ворсин	4	8	0	0
Образование синцитиальных узелков	18	38	4	13
Кальциноз стромы	7	15	3	9

При гистологическом исследовании плацент установлено, что дистрофические нарушения встречались более чем в 4 раза чаще в плацентах матерей с ФПН по сравнению с плацентами контрольной группы (54 % и 13 % соответственно).

В плацентах матерей с ФПН нарушение созревания ворсинчатого хориона имело место в 21 % случаев, кровоизлияние в межворсинчатое пространство – 19 %, более чем в 2 раза чаще, по сравнению с группой «Контроль», наблюдалось выпадение фибриноида (56 % и 28 % соответственно), маловаскуляризованные ворсины встречались также в 2 раза чаще в плацентах женщин с ФПН (27 % и 13 % соответственно).

У женщин с ФПН расстройства кровообращения в плаценте (инфаркты, кровоизлияния в интервилллезное пространство, острое полнокровие ворсин) отмечались в 2–3 раза чаще в сравнении с контрольной группой. Ангиоматоз ворсин (8 %), образование синцитиальных узелков (38 %), кальциноз ворсин (15 %) выявлялись чаще у рожениц с ФПН, по сравнению с женщинами с неосложненным течением беременности.

Заключение.

1. При макроскопическом исследовании плацент выявлено, что масса плацент, площадь маточной поверхности и длина пуповины плацент матерей с фетоплацентарной недостаточностью достоверно ниже аналогичных показателей плацент матерей с физиологическим течением беременности. Выявлена прямая слабой силы связи корреляция площади плаценты и массы тела ребенка, а также прямая умеренной силы связи корреляция площади плаценты с такими показателями физического развития детей как: длина тела, окружности головы и груди.

2. При микроскопическом исследовании плацент проведенный просмотр стеклопрепаратов последов от матерей с ФПН показал, что отдельные ворсины находятся в состоянии резко выраженной дистрофии и отёка, капилляры в них отсутствуют. Встречаются единичные ворсины, находящиеся в состоянии фибриноидного некроза.

В отдельных микропрепаратах имеются обширные поля некроза. Определяются очаговые кровоизлияния в межворсинчатое пространство.

3. Патоморфологическими изменениями плацент женщин с ФПН являются дистрофические нарушения (54 %), нарушения созревания ворсинчатого хориона, отек стромы ворсин, их кальциноз, кровоизлияния в интервиллезное пространство (19 %), выпадение фибриноида (56 %). У 27 % плацент матерей с ФПН имели место маловаскуляризованные ворсины.

4. Выявлена тесная связь между наличием фетоплацентарной недостаточности у беременной и морфологическим строением ее плаценты.

Литература

1. Александрович, А.С. Изучение количества десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток в крови беременных из группы риска по фетоплацентарной недостаточности / А.С. Александрович, А.И. Пальцева, В.А. Соболевский // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», каф. общей гигиены и экологии; [гл. ред. И. А. Наумов]. – Гродно: ГрГМУ, 2019. – Вып. 9. – С. 15–24.
2. Зайналова, С.А. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии / С.А. Зайналова, С.П. Синчик, Л.В. Степанян // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 15–23.
3. Макаров, О.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью / О.В. Макаров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т.7, №3. – С. 3–19.
4. Новопашина, Г.Н. Плацентарная недостаточность и гипоксия плода / Г.Н. Новопашина [и др.] // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С. 4–8.
5. Динер, Н.М. Хроническая плацентарная недостаточность: вопросы диагностики и акушерской тактики / Н.М. Динер, Т.В. Узлова, М.С. Кирсанов // Вестник Уральской академической науки. – 2016. – № 3. – С. 5–13.
6. Пальцева, А.И. Применение ноотропной терапии у недоношенных детей с гипоксически ишемическими поражениями центральной нервной системы / А.И. Пальцева [и др.] // Современное состояние здоровья детей: сб. материалов IV региональной науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – С. 187–190.

MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC FEATURES OF THE PLACENTA AT PREGNANT WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

Aleksandrovich A.S.

*Establishment of education «Grodno state medical university»,
Grodno, Republic of Belarus*

Abstract. To study the basics of the occurrence of chronic placental insufficiency, a macroscopic and microscopic study of the morphological features of the placentas of pregnant women with fetoplacental insufficiency with a physiologically occurring pregnancy was performed. The study revealed that the mass of the placenta, the uterine surface area and the umbilical cord length of mothers with fetoplacental insufficiency is significantly lower than similar indicators of the placenta of mothers with a physiological pregnancy. It was also determined that pathomorphological changes in the placenta of women with fetoplacental insufficiency are dystrophic disorders (54 %), impaired maturation of the villous chorion, edema of the stroma of the villi, their calcification, hemorrhage into the intervillous space (19 %), prolapse of the fibrinoid (56 %), in 27 % of the placentas weakly vascularized villi took place.

Keywords: pregnancy, fetoplacental insufficiency, placenta, macroscopy, microscopy.

Поступила 16.09.2019

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Андреева Н. Л.

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

Резюме. В статье изложена проблема рака молочной железы (РМЖ) у беременных. Проанализировано течение беременности и исходы лечения 43 пациенток при раке молочной железы, ассоциированном с беременностью. Дана оценка возможного влияния беременности на прогноз и исходы рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, беременность, диагностика рака, выживаемость.

Введение. Согласно определению ВОЗ, рак молочной железы, связанный с беременностью, предполагает возникновение злокачественной опухоли на фоне беременности или лактации в течение одного года после завершения беременности.

РМЖ среди онкологической патологии беременных занимает лидирующее место, и составляет от 5 до 17 % [1], что объясняется неуклонным ростом заболеваемости, увеличением материнского возраста, а также диагностикой всех органов и систем при постановке на учет по беременности.

К отличительным чертам РМЖ, ассоциированного с беременностью относят:

- позднюю диагностику;
- агрессивность течения;
- плохой прогноз.

Анализ статистических данных, характеризующих онкогинекологическую заболеваемость за период с 2014–2018 гг. показал, что динамика заболеваемости раком молочной железы имеет тенденцию к увеличению, показатель прироста за анализируемый период составил 11,4 %. Особенно настораживает тот факт, что за исследуемый период более чем в 2 раза возросло число женщин, заболевших в возрасте от 20 до 24 лет (с 0,9 на 100 тыс. нас. в 2014 г. до 2,1 на 100 тыс. нас. в 2018 г.) и в возрастной группе 25–30 лет (с 3,7 на 100 тыс. нас. в 2014 г. до 8, 0 на 100 тыс. нас. в 2018 г.) (рисунок 1).

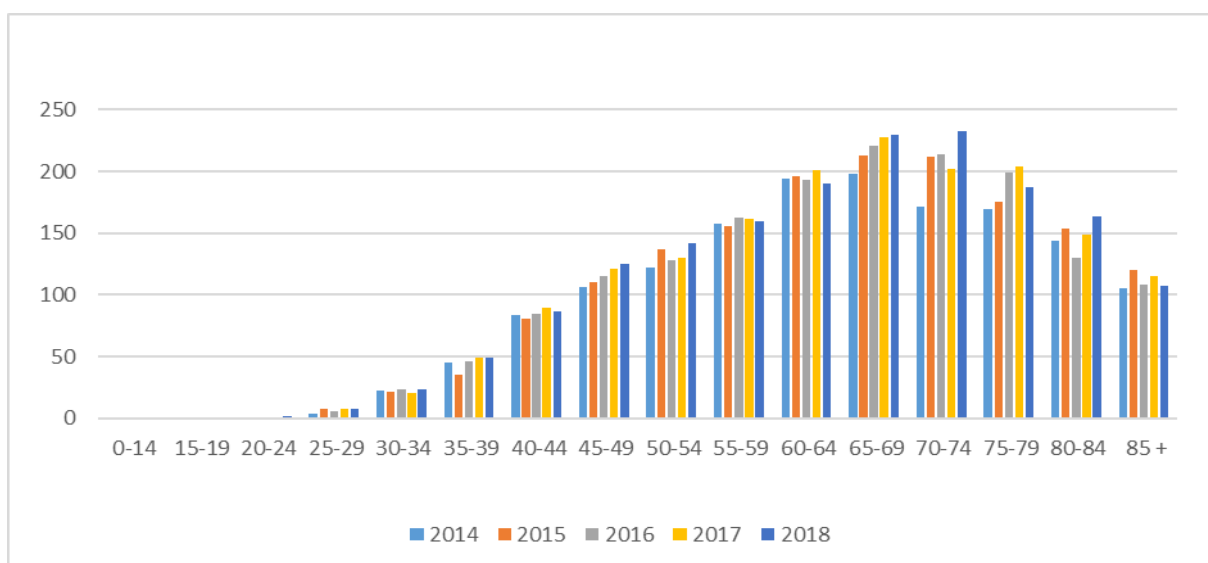


Рисунок 1 — Динамика заболеваемости раком молочной железы за период с 2014–2018 гг. по возрастным группам

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было обследовано 43 женщины с РМЖ ассоциированным с беременностью (основная группа). Возраст пациенток варьировался от 23 до 42 лет, средний возраст составил – 35 ± 4 лет. В группу сравнения вошли 74 здоровые беременные женщины (средний возраст 31 ± 6 лет) и контрольную группу составляли 50 пациенток с РМЖ вне беременности (средний возраст 38 ± 5 лет). Распределение пациенток по группам, обусловлены случайной выборкой и репродуктивным возрастом (таблица 1).

Результаты и обсуждение. Следует отметить, что в основной и контрольной группах большую часть составляли женщины старше 30 лет – 81,39 % и 92,0 % соответственно, тогда как в группе сравнения, напротив большую часть составляли женщины моложе 30 лет – 52,70 %. Рак молочной железы чаще отмечается в возрасте старше 35 лет, средний возраст же при беременности 29 лет, что и продемонстрировано в данном исследовании.

Таблица 1 – Возраст обследованных женщин

Возраст, лет	Основная группа, n=43		Группа сравнения, n=74		Контрольная группа, n=50		P-value
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
До 20 лет	0	0	2	2,7027	0	0	0,231
21–25 лет	1	2,33	15	20,27	0	0	<0,001
26–30 лет	7	16,28	22	29,73	4	8,00	0,004
31–35 лет	15	34,88	15	20,27	10	20,00	0,567
36–40 лет	17	39,53	15	20,27	16	32,00	0,648
Старше 41 года	3	6,98	5	6,76	20	40,00	0,002
Средний возраст	35 ± 4		31 ± 6		38 ± 5		0,005

У всех пациенток РМЖ был выявлен во время беременности (таблица 2). Основной жалобой являлось безболезненное образование, которое увеличивалось в объеме, второй по частоте была боль в области образования.

Таблица 2 – Сроки выявления РМЖ

Срок беременности	абс.	%
10–14 недель	13	30,23
15–19 недель	2	4,65
20–24 недель	13	30,23
25–29 недель	4	9,30
30–34 недель	8	18,60
35–37 недель	3	6,98

Одной из серьезных проблем РМЖ ассоциированного с беременностью является сложность в диагностике, так как безопасность плода не представляет возможностей для использования высокоинформативных методов лучевой диагностики, применение радиоизотопных веществ и контрастных препаратов.

Типичны ситуации поздней диагностики РМЖ во время беременности, так как осмотр затрудняется гипертрофией, набуханием и изменением консистенции молочных желез, усиленной васкуляризацией в ответ на гормональную стимуляцию, а также рядом осложнений (болезненность, покалывание, отечность).

Резко увеличивающаяся масса молочной железы в период беременности и лактации может расцениваться как физиологическое явление и не приниматься во внимание. Усиливающаяся во время беременности и лактации васкуляризация молочной железы, а также лимфатическая абсорбция могут приводить к быстрой инвазии в окружающие ткани и образованию диффузно-инфильтративных форм рака.

В последние годы также зачастую выявляются стертые формы воспалительных процессов в молочной железе, для которых характерна слабая выраженность типичных клинических проявлений либо их полное отсутствие, которые требуют проведения дифференциальной диагностики со злокачественными процессами.

Проведение исследования регионарных лимфоузлов было изъято из некоторых официальных международных рекомендаций, в том числе Европейского общества медицинской онкологии и Американского общества клинической онкологии. Причиной этого является вероятность того, что введенные в организм радиоизотопы могут потенциально привести к появлению врожденной патологии развития ребенка. Однако, результаты недавно проведенных дозиметрических и проспективных исследований с участием 12 беременных пациенток, больных раком молочной железы, не выявили никаких врожденных аномалий или признаков рецидива в течение дальнейшего наблюдения сроком до 32 месяцев. Таким образом, данный метод диагностики в определенных случаях может быть достаточно эффективен.

Первичный диагноз, клиническую стадию и степень распространенности процесса у беременных пациенток устанавливали по заключению гистологии, которую проводили при выявлении очагового образования в молочной железе.

После проведения диагностических мероприятий производили стадирование заболевания по классификации TNM. Характеристика опухолей представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика опухолей

Характеристика		абс.	%
Стадия, n (%)	1	16	37,21
	2	21	48,84
	3	5	11,63
	4	1	2,33
Степень дифференцировки, n (%)	высокая	7	16,28
	средняя	24	55,81
	низкая	12	27,91
T, n (%)	T1	19	44,19
	T2	21	48,84
	T3	3	6,98
N, n (%)	N0	25	58,14
	N1	14	32,56
	N2	1	2,33
	N3	3	6,98
M, n (%)	M0	41	95,34
	M1	1	2,33
	Mx	1	2,33

Следует отметить, что, несмотря на распространенные в литературе данные о запоздалой диагностике онкозаболеваний во время беременности, в проведенном нами исследовании в большинстве случаев диагноз был установлен на ранних стадиях. В наиболее распространенной являлась 2-я и 1-я стадии – 48,84 % и 37,21 % соответственно. Пациентки с 3-ей стадией составили 11,63 % от общего числа, 4-я стадия выявлена лишь у одной пациентки (2,33 %). Более чем у половины беременных пациенток с РМЖ (58,14 %) отсутствовали метастазы в регионарных лимфатических узлах, у подавляющего числа пациенток (95,34 %) на момент исследования также отсутствовали отдаленные метастазы.

Из представленных данных видно, что наиболее часто встречалась средняя степень дифференцировки (55,81 %), в 27,91 % случаев выявлялась низкая высокая степень дифференцировки, и высокую степень дифференцировки опухолей наблюдали в 16,28 %.

В настоящее время показано, что более агрессивными являются опухоли, которые возникли во время беременности, чем появляющиеся в послеродовой период. Данный факт позволяет утверждать, что существуют отличия РМЖ периода беременности и послеродового периода. О более агрессивном течение РМЖ во время беременности может свидетельствовать и тот факт, что в клетках опухоли молочной железы в период беременности обнаружено повышение протеолиза, способствующего усилению инвазии и метастазированию [2].

Для оценки возможного влияния беременности на прогноз и исходы рака молочной железы, в исследование также была включена контрольная группа (n=78) больных РМЖ вне беременности, которые были сопоставимы по распространенности процесса, проводившемуся лечению и длительности наблюдения (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика опухолей в основной и контрольной группах

Характеристика		Основная группа, n=43		Контрольная группа, n=50		P-value
		абс.	%	абс.	%	
Стадия, n (%)	1	16	37,21	14	28,00	0,151
	2	21	48,84	33	66,00	
	3	5	11,63	1	2,00	
	4	1	2,33	2	4,00	
Степень дифференцировки, n (%)	высокая	7	16,28	2	4,00	0,056
	средняя	24	55,81	25	50,00	
	низкая	12	27,91	23	46,00	
Т, n (%)	T1	19	44,19	22	44,00	0,980
	T2	21	48,84	25	50,00	
	T3	3	6,98	3	6,00	
N, n (%)	N0	25	58,14	27	54,00	0,226
	N1	14	32,56	22	44,00	
	N2	1	2,33	1	2,00	
	N3	3	6,98	0	0,00	
M, n (%)	M0	41	95,34	48	96,00	0,505
	M1	1	2,33	2	4,00	
	Mx	1	2,33	0	0,00	

Как видно из таблицы 4, достоверных различий в распределении пациентов основной и контрольной групп по клинической стадии заболевания и критериям TNM и не выявлено. И в основной, и в контрольной группе у большей части пациенток, включенных в исследование, зарегистрирована 2 стадия (48,84 % и 66,00 % соответственно), в каждой группе большим было число пациенток с T2 (48,84 % в основной и 50,00 % в контрольной группах), N0 (58,14 % и 54,00 %) и M0 (95,34 % и 96,00 % соответственно).

При этом в основной группе было достоверно больше пациенток с высокой степенью дифференцировки опухоли 16,28 %, против 4,00 % в контрольной, и меньшее число с низкой – 27,91 % и 46,00 % соответственно ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ отдаленных результатов не выявил достоверных различий в основной и контрольной группах: 3-летняя выживаемость в основной группе составила $94,7 \pm 3,6$ %, в контрольной группе – $95,6 \pm 3,1$ % (рисунок 2).

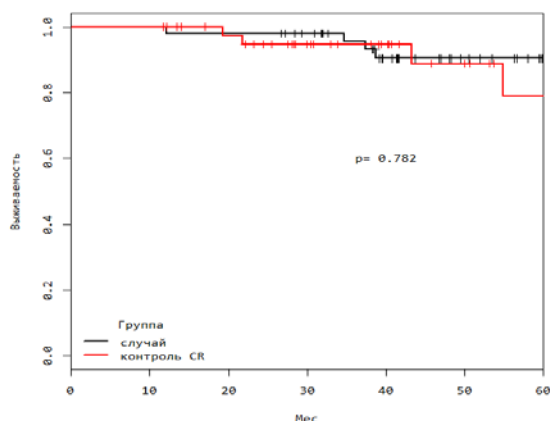


Рисунок 2 – Сравнение отдаленных результатов лечения в основной и контрольной группах

Таким образом, однозначных данных влияния беременности на отдаленные результаты лечения и прогноз в результате исследования не установлено.

Рядом авторов продемонстрирована худшая общая выживаемость у беременных пациенток с РМЖ по сравнению с небеременными [3]. Результаты последних исследований показывают, что при сопоставлении групп по численности, стадиям заболевания, иммуногистохимическим характеристикам опухоли, объему проводимого лечения, и самое главное по возрасту женщин, отмечается достоверное улучшение общей и безрецидивной выживаемости в течение 10 лет наблюдения в группе с РМЖ ассоциированным с беременностью при сравнении с группой с РМЖ вне беременности [4, 6, 7].

Таким образом, при РМЖ ассоциированном с беременностью решение о лечении необходимо принимать индивидуально, учитывая мнение пациентки.

При сохранении беременности план лечения должен быть составлен совместно с врачами-акушерами-гинекологами. Как правило, при наступившей беременности и диагностировании опухоли во II и III триместрах, большинство женщин принимают решение пролонгировать беременность.

Результаты некоторых исследований показывают снижение выживаемости пациенток при прерывании беременности в сравнении с теми, у кого беременность сохранялась [8]. Перед началом лечения необходимо учитывать срок гестации и состояние плода. При выборе методов лечения следует руководствоваться целью проведения наиболее эффективного лечения матери с минимальными рисками осложнений у плода.

На начальных стадиях рака 1-м этапом может выполняться хирургическое лечение. Объемные оперативные вмешательства не рекомендуются беременным женщинам, при этом возможность их выполнения не следует полностью исключать. Показано, что радикальная мастэктомия либо органосохраняющая операция являются безопасными в период беременности не приводят к самопроизвольным абортам и не несут рисков для плода. Спорным вопросом также остается вопрос безопасности и возможных побочных действий химиотерапии во время беременности.

Наибольший тератогенный риск выявлялся при химиотерапии в сочетании с лучевой терапией проводимой в I-м триместре беременности. Среди осложнений химиотерапии во II и III триместрах следует отметить преждевременные роды, миелосупрессию у матери и плода, кровотечение и инфекции, задержку роста плода, антенатальную гибель плода. Принимать решение о начале химиотерапии пациенток с РМЖ в период беременности, следует, в первую очередь руководствуясь,

соотношением результатов благоприятных для матери и отдаленных неблагоприятных для плода.

Назначается химиотерапия только после разъяснительной беседы с беременной и ее близкими, женщина, решившая сохранить беременность должна осознавать, как ожидаемую пользу в отношении своего здоровья, так и потенциальный риск для плода (внутриутробная смерть, преждевременные роды, транзиторные миелосупрессии, врожденные аномалии, патология дыхательных путей и ЦНС и др.).

Лечащий врач устанавливает, является ли возможным без причинения вреда пациентке, отложить проведение химиотерапии до II-III триместра беременности, когда препаратами не сможет оказаться повреждающее воздействие на плод.

У беременных лучевая терапия, несмотря на широкое применение в онкологической практике, не применяется, что объясняется ее тератогенными свойствами.

Согласно последним исследованиям, у женщин, которые успешно пролечены от рака молочной железы в прошлом, как правило, не возникает проблем с фертильностью. Гормональные и метаболические изменения, происходящие во время беременности, как правило, не являются повышенным риском рецидива рака молочной железы, хотя исследования в этой сфере продолжаются.

Женщинам, у которых диагностирован рак молочной железы на ранних стадиях, целесообразно планировать беременность не ранее, чем через 2 года после установления диагноза и проведенного лечения. Такие факторы, как тип рака, степень метастазирования (распространение), а также количество полученной лучевой нагрузки или объемов химиотерапевтического лечения, следует рассматривать до того, как планируется беременность после перенесенного рака молочной железы.

Выводы. Своевременное хирургическое лечение позволяет сохранить беременность и не ухудшить прогноз РМЖ. Это обуславливает необходимость разработки мероприятий для выявления заболевания на максимально ранних сроках, помимо повышения информированности женщин репродуктивного возраста о возможной злокачественной патологии молочных желез на фоне беременности, необходимо включить ультразвуковое обследование молочных желез на этапе планирования беременности.

Проблема РМЖ ассоциированного с беременностью – это комплексная проблема, требующая коллективного участия врачей различных специальностей, таких как рентгенологи, генетики, акушеры-гинекологи, онкологи.

Литература

1. Dieci, M.V., Orvieto, E., Dominici, M., et al. Rare breast cancer subtypes: histological, molecular, and clinical peculiarities. *Oncologist*. 2014; 19: 805–13.
2. Britt A., Ashworth A., Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer // *Endocr. Relat. Cancer*. 2007. Vol. 14, № 4. P. 907–933.
3. Azim Jr HA, Botterl E, Renne G, et al. The biological features and prognosis of breast cancer diagnosed during pregnancy: a case-control study. *Acta Oncol*. 2012; 51: 653–61
4. Kim YG, Jeon YW, Ko BK, et al. Clinicopathologic characteristics of pregnancy-associated breast cancer: results of analysis of a nationwide breast cancer registry database. *J Breast Cancer*. 2017; 20 (3): 264–9J.
5. Litton JK, Warneke CL, Hahn KM, et al. Case control study of women treated with chemotherapy for breast cancer during pregnancy as compared with nonpregnant patients with breast cancer. *Oncologist*. 2013; 18 (4): 369–76.
6. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз). Дис. ... д-ра мед. наук.– Москва, 2009. Sánchez C, Acevedo F, Medina L, et al. Breast cancer and pregnancy: a comparative analysis of a Chilean cohort. *E-cancer medica science*. 2014; 8: 434.
7. Никулина, Л.Р., Кузьмичев, Д.Е., Раннев, А.Ю. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации* – Екб., 2016 – №3 – С. 56–61.
8. Sánchez C, Acevedo F, Medina L, et al. Breast cancer and pregnancy: a comparative analysis of a Chilean cohort. *E-cancer medica science*. 2014; 8: 434.

PREGNANCY IN BREAST CANCER

Andreyeva N.L.

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

Republican Scientific Practical Center «Mother and child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The article presents the problem of breast cancer in pregnant women. The course of pregnancy and treatment outcomes of 43 patients with pregnancy-associated breast cancer were analyzed. The possible influence of pregnancy on the prognosis and outcomes of breast cancer is estimated.

Keywords: breast cancer, pregnancy, cancer diagnosis, survival.

Поступила 24.10.2019

ФАКТОРЫ, СОПУТСТВУЮЩИЕ БЕСПЛОДИЮ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТКОМ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

Ващилина Т.П.¹, Курлович И.В.¹, Семенчук В.Л.¹, Теслова О.А.², Виктор С.А.¹,
Бобрик И.М.¹, Секержицкая Л.А.¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»
г. Минск, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме: Женщины с избытком массы тела и ожирением имеют высокий удельный вес первичного бесплодия и высокий уровень экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости, относятся к позднему репродуктивному возрасту и группе риска по развитию тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: бесплодие, ановуляция, ожирение.

Введение: Распространенность ожирения и избыточного веса стала эпидемией во всем мире. Ожирение и избыточный вес включают аномальное и избыточное накопление жира, которое отрицательно влияет на здоровье тела. Избыточным весом считается, если индекс массы тела (ИМТ) равен или превышает 25 кг/м², тогда как если ИМТ равен или превышает 30 кг/м², считается ожирением. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) более 1,9 миллиарда взрослых людей в возрасте старше 18 лет имеют избыточный вес, из них 600 миллионов страдают от ожирения. За последние 30 лет распространенность ожирения увеличилась более чем в 2 раза. Ожирение, которое является важной проблемой для здоровья, является общей проблемой среди женщин репродуктивного возраста [1, 3].

В среднем по популяции в Беларуси избыточный вес имеют 60 % людей, а ожирение – 25,4 %. Наиболее часто избыточный вес и ожирение встречается в возрастной группе от 35 до 55 лет. У женщин данной возрастной категории избыток веса регистрируется у 75 %, а ожирение – примерно у 50 %.

Ожирение выявляет множество проблем, таких как социальные, психологические, демографические и проблемы со здоровьем. Это связано с повышенными рисками для здоровья, такими как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца и остеоартрит, и связано с различными злокачественными новообразованиями, особенно с раком эндометрия, молочной железы и толстой кишки. Ожирение также играет важную роль в репродуктивных нарушениях, особенно у женщин. Это связано с ановуляцией, менструальными расстройствами, бесплодием, трудностями в лечении бесплодия, самопроизвольным прерыванием беременности и неблагоприятными результатами беременности [2, 3, 4].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия у женщин с ожирением приводят к гиперандрогении. Глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG), гормон роста (GH) и инсулиноподобные белки, связывающие фактор роста (IGFBP), уменьшаются, а уровни лептина увеличиваются. Таким образом, нейрорегуляция оси гипоталамо-гипофизарно-гонадальной (HPG) ухудшается. Эти изменения могут объяснять нарушение функции овуляции и, следовательно, репродуктивное здоровье [3, 4]. Из-за более низкой частоты наступления беременности, более высоких показателей самопроизвольного выкидыша и увеличения осложнений у матери и плода во время беременности у женщин с ожирением меньше шансов на благоприятное течение и исход беременности [3, 5].

Цель работы: определить факторы, сопутствующие бесплодию у женщин с избытком массы тела и ожирением.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 253 медицинских карт (женщин с ИМТ и ожирением), а также 49 медицинских карт женщин с бесплодием, с ИМТ в пределах нормы за 2015–2017 года. Исследование включало в себя анализ анамнестических данных (длительность бесплодия, паритет беременности и родов, рост, вес, менархе, наличие экстрагенитальной патологии, гинекологических заболеваний, применение оперативных методов лечения), клинико-лабораторного и инструментального обследования у женщин, избытком массы тела и ожирением. В ходе исследования все женщины с бесплодием были разделены на три группы: группа 1 – женщины с избытком массы тела (n=164 женщины), группа 2 – женщины с ожирением (n=89 женщин), группа 3 – женщины с ИМТ тела в пределах нормы (n=49).

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0», база данных составлена в среде Excel пакета MicrosoftOffice 2007. Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_{25}-Q_{75}$). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Удельный вес женщин в группе исследования с ИМТ, получавших медицинскую помощь по поводу бесплодия, составил 64,8 % (164 женщины), с ожирением – 35,2 % (89), это составляет 1,8 случаев бесплодия у женщин с избытком массы тела к 1 случаю у женщин с ожирением. Доля женщин с ожирением высока, что свидетельствует об актуальности проблемы бесплодия у данной группы женщин.

В таблице 1 представлены антропометрические показатели групп исследования.

Таблица 1 – Антропометрические показатели женщин исследуемых групп

Показатели	Группа 1 (с ИМТ), n=164	Группа 2 (с ожирением), n=89	Группа 3 (норма ИМТ), n=49	Статистическая значимость
Возраст, лет	32,1±4,4	32,3±4,5	32,1±5,1	–
Рост, см	165,0±0,06	165,6±0,06	165,0±0,05	–
Менархе, лет	13,2±1,6	13,7±3,2	13,7±2,7	–
Масса тела, кг	75,6±6,5кг ^{1-3,1-2}	90,1±8,9 ²⁻³	59,7±7,4	U ₁₋₂ =1484,0; p=0,000 U ₁₋₃ =400,0; p=0,000 U ₂₋₃ =15,0; p=0,000
ИМТ	27,5±1,5 ^{1-3,1-2}	32,8±2,4 ²⁻³	21,7±2,4	U ₁₋₂ = 2,0; p<0,05 U ₁₋₃ =114,0; p<0,05 U ₂₋₃ =0,0; p<0,05

Примечание: ¹⁻² – статистически значимые различия между группами 1 и 2, ¹⁻³ – статистически значимые различия между группами 1 и 3, ²⁻³ – статистически значимые различия между группами 2 и 3.

Исследуемые группы сопоставимы по возрасту, росту, и возрасту наступления менархе.

Женщины, страдающие бесплодием, в анамнезе имели хирургические вмешательства на органах малого таза, включающие лапароскопию, гистероскопию, раздельное диагностическое выскабливание, лапаротомные операции, у женщин в группе 1 – 19 (11,6 %) случаев, группа 2 – 15 (16,8 %) случаев, в группе 3 – 5 (10,2 %).

Гинекологические заболевания диагностированы в 100 % случаев. Удельный вес первичного бесплодия у женщин с ИМТ был определен в 65,2 % (107 женщин), вторичного – в 35,8 % (57 женщин), а у женщин с ожирением первичное бесплодие диагностировано в 67,2 % (60 случаев), вторичное – у 32,8 % (29 случаев), у женщин с нормальным ИМТ первичное бесплодие – в 27 (55,1 %) случаях, вторичное – 22 (45,9 %). Средняя продолжительность бесплодия у женщин с ИМТ составила 5,7±3,6 лет, у женщин с ожирением – 5,1± 3,5 лет, с нормальным весом – 5,0±3,6 лет. По полученным результатам следует, что в группах исследования лидирующее место в структуре гинекологической патологии занимал хронический сальпингофорит. Далее, достоверные различия были получены при сравнении удельного веса выявленных случаев эндометриоза, патологии эндометрия, кист яичника в группах исследования. Достоверные различия по установленной патологии эндометрия были получены при сравнении группы 1 и 2 ($\chi_{1-2}=3,93$, $p<0,05$).

Структура гинекологической патологии представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура гинекологической патологии у женщин с избытком массы тела и ожирением

Гинекологические заболевания	Группа 1 (с ИМТ), n=164, (%)	Группа 2 (с ожирением), n=89, (%)	Группа 3 (норма ИМТ), n=49, (%)	χ , p
Бесплодие первичное вторичное	107 (65,2 %) 57 (35,8 %)	60 (67,2 %) 29 (32,8 %)	27(55,1 %) 22(45,9 %)	–
Хронический сальпингофорит, в том числе с образованием гидросальпинкса	128 (78 %)	59 (66,3 %)	29 (59,2 %)	$\chi_{1-2}=4,14$, $p<0,05$ $\chi_{1-3}=6,93$, $p<0,01$
Синдром поликистозных яичников	13 (10,2 %)	9 (15,3 %)	3 (10,3 %)	–
Миома матки	63(38,4 %)	29 (32,6 %)	14 (28,6 %)	–
Эрозия шейки матки, дисплазия, цервицит	32(19,5 %)	19 (21,3%)	5 (10,2 %)	–
Эндометриоз	32 (19,5 %)	14 (15,7%)	13 (26,5 %)	–
Эндометриоз	11 (6,7 %) ¹⁻³	5 (5,6 %) ²⁻³	13 (26,5 %)	$\chi_{1-3}=14,83$ $p<0,001$ $\chi_{2-3}=12,9$, $p<0,01$
Инфекции, передающиеся половым путем	74 (45,1 %)	38 (42,7 %)	19 (38,8 %)	–
Патология эндометрия	14 (8,5 %)	15 (16,9 %) ¹⁻²	6 (12,2 %)	$\chi_{1-2}=3,93$, $p<0,05$
Киста яичника	11 (6,7 %) ¹⁻³	7 (7,9 %) ²⁻³	10 (20,4 %)	$\chi_{2-3}=4,60$, $p<0,05$ $\chi_{1-3}=7,97$, $p<0,01$

Примечание: ¹⁻² – статистически значимые различия между группами 1 и 2 ¹⁻³, – статистически значимые различия между группами 1 и 3 ²⁻³, – статистически значимые различия между группами 2 и 3.

Наибольшее число случаев диагностированной гинекологической патологии в группах исследования было выявлено в группе 1 и составило 3,9 случая на одну женщину, в группе 2 – 3,1 случая на 1 женщину, в группе 3 – 3,3 случая на 1 женщину.

Структура, количество случаев и удельного веса экстрагенитальной патологии представлены в таблице 3.

При анализе экстрагенитальной патологии в группах исследования лидирующее место занимали болезни эндокринной системы.

При сравнение удельного веса заболеваний сердечно-сосудистой, почек и мочевыделительной систем, а также болезней органов дыхания, желудочно-кишечного тракта не было выявлено достоверных различий в группах исследования.

Таблица 3 – Структура, количество случаев и удельный вес экстрагенитальной патологии

Экстрагенитальная патология	Группа 1 (с ИМ), n=164, (%)	Группа 2 (с ожирением), n=89, (%)	Группа 3 (норма ИМТ), n=49, (%)	χ , p
Болезни органов дыхания и ЛОР-органов	15 (9,1 %)	7 (7,9 %)	4 (8,1 %)	–
Болезни эндокринной системы	32 (19,5 %)	23 (25,8 %)	2 (4,1 %)	$\chi_{1-3}=6,29$, $p<0,05$ $\chi_{2-3}=9,55$, $p<0,01$
Болезни сердечно-сосудистой системы	8 (4,9 %)	9 (10,1 %)	5 (10,2 %)	–
Болезни ЖКТ и гепатобиллиарной системы	18 (10,9 %)	14 (15,7 %)	2 (4,1 %)	–
Болезни мочевыделительной системы	7 (4,35 %)	10 (11,2 %)	3 (6,1 %)	–
Болезни органов зрения	17 (10,4 %)	9 (10,1 %)	3 (6,1 %)	–
Сочетанная патология	22 (13,4 %)	16 (17,9 %)	5 (10,2 %)	

Примечание: ¹⁻² – статистически значимые различия между группами 1 и 2 ¹⁻³, – статистически значимые различия между группами 1 и 3 ²⁻³, – статистически значимые различия между группами 2 и 3.

Сочетание экстрагенитальной патологии было выявлено в 22 (13,4 %) случаях в группе 1, в 16 (17,9 %) – в группе 2, и в 5 (10,2 %) случаях в группе 3, что так же не имело достоверных различий между группами.

Проведен ретроспективный анализ показателей гомеостаза женщин с избытком массы тела и ожирением по данным лабораторных исследований (гемостазиограммы, общего анализа крови, биохимического анализа крови) до начала лечения.

При анализе гемостаза оценивали показатели гемостазиограммы, сравнивая с референтными показателями принятыми в лаборатории ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Данные представлены в таблице 4. Достоверные различия у женщин групп исследования были получены при оценке показателей фибриногена и АПТК. У женщин с избытком массы тела и ожирением данные показатели имели достоверно большие различия ($p<0,05$), по сравнению с женщинами с ИМТ в пределах нормы, но не превышали верхнюю границу референтных значений. Это может свидетельствовать о развитие риска тромбоэмболических осложнений у данной группы женщин.

Таблица 4 – Показатели гемостазиограммы в группах исследования

Показатели	Группа 1, (с ИМ), n=164	Группа 2 (с ожирением), n=89	Группа 3 (норма ИМТ), n=49
ПТВ, с	14,1±1,8	13,9±1,3	14,5±1,4
МНО	1,0±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1
Фибриноген, г/л	3,5±0,9	4,0±0,9*	2,9±0,5
АПТК, %	91,7±23,3*	89,8±20,2*	84,9±13,7
АЧТВ, с	28,6±6,2	29,2±4,6	29,1±4,2
Тр Вр, с	16,3±3,0	15,8±2,5	15,4±2,9

Примечание – «*» – статистически значимые различия в группах, $p < 0,05$.

Анализ биохимических показателей в группах исследования представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Показатели биохимического анализа крови

Показатели	Группа 1 (с ИМ), n=164	Группа 2 (с ожирением), n=89	Группа 3 (норма ИМТ), n=49
Общ белок, г/л	73,3±4,9*	74,3±5,3*	70,5±5,4
АСТ, Ед/л	23,0±10,9*	23,6±10,6*	19,4±4,6
АЛТ, Ед/л	23,1±13,5*	25,4±15,5*	15,7±5,4
Глюкоза, моль/л	4,9±0,7	5,0±0,7	5,0±0,5
Общий билирубин, мкмоль/л	10,7±5,3*	9,6±4,6*	12,0±7,5
Мочевина, моль/л	4,2±1,4	4,2±1,2	4,2±1,2

Примечание – «*» статистически значимые различия в группах, $p < 0,05$.

У женщин с избытком массы тела и ожирением было выявлено повышение показателей общего белка, уровней трансаминаз (АСТ, АЛТ), по сравнению с группой женщин с ИМТ в пределах нормы, ($p < 0,05$). Показатели общего билирубина имели обратную закономерность, у женщин с нормальным индексом массы тела они были выше ($p < 0,05$).

Показатели общего анализа крови представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Показатели общего анализа крови

Показатели	Группа 1 (с ИМ), n=164	Группа 2 (с ожирением), n=89	Группа 3 (норма ИМТ), n=49
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,5±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4
Гемоглобин, г/л	131,5±15,8	132,0±15,6	131,2±10,0
Гематокрит, %	38,8±4,7	41,0±2,8*	37,9±2,4
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	261,3±60,8	260,7±57,8*	216,2±19,8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,8±1,8	7,4±2,3*	6,6±1,6
СОЭ, мм/час	10,4±8,1	11,5±6,7	9,9±5,7
МСV, мкм ³	85,9±8,8	87,8±5,4	87,9±4,1

Примечание – «*» статистически значимые различия в группах, $p < 0,05$.

У женщин с ожирением было выявлено повышение показателей гематокрита, числа тромбоцитов и лейкоцитов в общем анализе крови ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ, однако, полученные значения не выходили за границы референсных значений принятых в лаборатории. Эти изменения

в совокупности с изменениями коагуляционных свойств крови могут предрасполагать к риску развития тромбоемболических осложнений.

Выводы. Таким образом, возраст женщин с избытком массы тела и ожирением приближался к позднему репродуктивному возрасту. Изменения в показателях гомеостаза, выявленные у женщины с ожирением, относят их к группе риска по развитию тромбоемболических осложнений. Женщины данной группы имеют высокий уровень экстрагенитальной и гинекологической заболеваемости, что в свою очередь снижает вероятность наступления беременности. Доля первичного бесплодия у женщин с ожирением и избытком массы тела выше, чем у женщин с ИМТ в пределах нормы.

Литература

1. Nguyen D.M., The epidemiology of obesity / Gastroenterol Clin North Am. // D.M. Nguyen, H.B. El-Serag, – 2010. – № 39 Vol. 1. – P. 1 – 7.
2. Klenov V.E., Obesity and reproductive function: a review of the evidence / V.E. Klenov, E.S. Jungheim // Obstet. Gynecol. – 2014, – № 26(6). – P. 455 – 460.
3. Sharma R., Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility / R.Sharma, K.R. Biedenharn, J.M. Fedor // Reprod Biol Endocrinol. – 2013. – № 11. P. 65 – 66.
4. Bellver J., Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors / J. Bellver, A. Pellicer // Fertil Steril. – 2013. – Vol. 100(4). P. 1050–1058.
5. Tong, Q. Central leptin regulation of obesity and fertility / Q. Tong, Y. Xu. // Curr Obes Rep. – 2012. – №1. – P. 236–244.

FACTORS CONCERNING INFERTILITY IN WOMEN WITH OVERBODY OF BODY WEIGHT AND OBESITY

**Vashchylina T.P.¹, Kurlovich I.V.¹, Semenchuk V.L.¹, Teslova O.A.²,
Victor S.A.¹, Bobrik I.M.¹, Sekergickaja L.A.¹**

¹ *Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

² *Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Summery. Women with excess body weight and obesity have a high proportion of primary infertility and a high level of extragenital and gynecological morbidity, are of late reproductive age and a risk group for the development of thromboembolic complications.

Keywords: infertility, anovulation, obesity.

Поступила 23.09.2019

РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ В ФОРМИРОВАНИИ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ

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

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

Резюме. Проанализировано влияние метаболических нарушений у беременных (сахарного диабета и избыточной массы тела/ожирения) на формирование фетальной макросомии. Приведенные данные свидетельствуют о том, что нарушения как углеводного, так и жирового обмена являются значимыми предикторами формирования фетальной макросомии, а сочетание сахарного диабета с избыточной массой тела/

ожирением увеличивает шансы рождения детей более 4000 г в 4,9 раза и более 90-го перцентиля для данного срока гестации в 7,9 раза.

Ключевые слова: фетальная макросомия, крупный плод, сахарный диабет, ожирение.

Введение. Фетальная макросомия (масса тела при рождении более 4000 г или выше 90-го перцентиля) является значимой медико-социальной проблемой во всем мире в виду неблагоприятного влияния на акушерские и перинатальные исходы. По данным ряда авторов к основным модифицируемым факторам риска развития фетальной макросомии относятся сахарный диабет (далее – СД) и избыточная масса тела и ожирение. Данные метаболические нарушения приводят к избыточному росту плода с последующим перинатальным программированием метаболической дисфункции у потомства [1, 2].

По данным ВОЗ в последние три десятилетия наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом и ожирением, в том числе и среди женщин репродуктивного возраста. В 1997 г. ВОЗ признала ожирение глобальной эпидемией XXI века [3, 4]. На рисунках 1–4 представлена динамика роста заболеваемости ожирением и СД по данным государственной статистической отчетности за 2010–2018 гг. по Республике Беларусь. Нарушения жирового обмена осложняют течение беременности и родов у каждой 10 пациентки, с 2010 по 2018 гг. частота данной патологии среди беременных и родильниц выросла в 1,2 раза (с 8,82 % до 10,17 %).

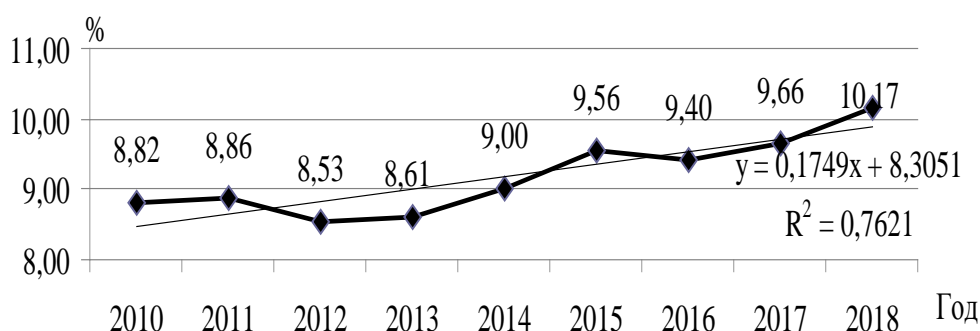


Рисунок 1 – Динамика роста нарушений жирового обмена среди беременных и родильниц за 2010–2018 гг. по Республике Беларусь

Частота заболеваемости СД среди беременных и родильниц увеличилась с 2010 по 2018 гг. в 1,5 раза (с 1,18 % до 1,73 %) за счет роста как гестационного СД, так и прегестационного СД: частота гестационного СД увеличилась с 1,07 % до 1,47 % (в 1,4 раза), СД 1 типа – с 0,09 % до 0,16 % (в 1,8 раза), СД 2 типа – с 0,017 % до 0,078 % (в 4,5 раза).

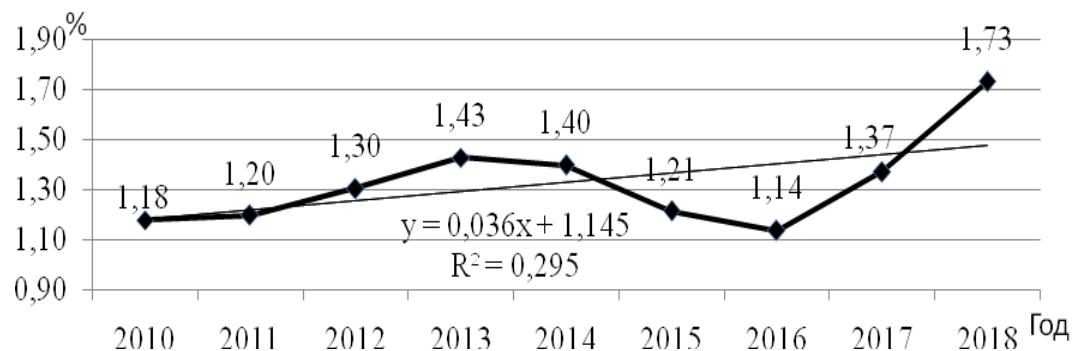


Рисунок 2 – Динамика роста заболеваемости сахарным диабетом среди беременных и родильниц за 2010–2018 гг. по Республике Беларусь

Цель исследования: проанализировать влияние нарушений жирового и углеводного обмена у беременных на формирование фетальной макросомии и перинатальные исходы.

Материалы и методы исследования. На базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя» за 2013–2017 гг. было проведено ретроспективное исследование 825 историй родов в сроке доношенного плода. Все пациентки в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного и/или жирового обмена были разделены на 4 группы:

– группа 1 – беременные с нарушениями углеводного обмена (СД 1, 2 типа и гестационный СД) и нормальным индексом массы тела (далее – ИМТ) до беременности (18,5–24,9), n=191;

– группа 2 – беременные с нарушениями жирового обмена (с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ \geq 25,0) до беременности) без гестационного или прегестационного СД, n=355;

– группа 3 – беременные с нарушениями углеводного и жирового обмена (СД и избыточная масса тела или ожирение (ИМТ \geq 25,0) до беременности), n=106;

– группа 4 (группа сравнения) – беременные без нарушений углеводного и жирового обмена с физиологически протекающей беременностью, n=173.

В анализируемых группах проведен сравнительный анализ перинатальных исходов в исследуемых группах, оценены шансы развития фетальной макросомии (более 4000 г и более 90 перцентиля). Перцентильная оценка массы новорожденного проводилась согласно стандартов INTERGROWTH–21 по оценке роста плода и размеров новорожденного в зависимости от срока беременности [5].

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10.0», база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2007. Количественные показатели представлены в виде медианы (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 целью изучения шансов развития события в одной группе к шансам развития данного события в другой группе рассчитывали отношение шансов (OR) и его доверительный интервал (95 % CI). Статистически значимыми принимали различия при p<0,05.

Результаты исследования и обсуждение. В анализируемых группах средний возраст пациенток составил 27 (24–30) лет, 30 (26–33) лет, 28 (25–33) лет, 29 (25–32) лет соответственно. Средний возраст был статистически значимо ниже у беременных с СД без нарушения жирового обмена по сравнению с группой сравнения (U₁₋₄=13631, p=0,004) и статистически значимо выше у беременных с избыточной массой тела или ожирением без гестационного или прегестационного СД (U₂₋₄=26141, p=0,006).

При анализе роста пациенток не было выявлено статистически значимых различий: в группе 1 – 165 (162–170) см, в группе 2 – 166 (163–170) см, в группе 3 – 165 (160–168) см, в группе 4 – 165 (162–170) см. Масса и ИМТ пациенток в анализируемых группах различались, так как по данному признаку происходило формирование групп. Распределение пациенток анализируемых групп по ИМТ представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение беременных исследуемых групп по ИМТ, n (%)

Показатели	Клинические группы			
	1 n=191	2 n=355	3 n=106	4 n=173
Норма (18,5–24,9)	191 (100 %)	0	0	173 (100 %)
Избыток массы тела (25,0–29,9)	0	172 (48,5 %)	73 (68,9 %)	
Ожирение:				
1 степень (30,0–34,9)	0	96 (27,0 %)	22 (20,8 %)	0
2 степень (35,0–39,9)	0	63 (17,7 %)	5 (4,7 %)	0
3 степень (40,0 и более)	0	24 (6,8 %)	6 (5,7 %)	0

Проведен анализ перинатальных исходов в исследуемых группах. Средний срок родоразрешения и антропометрические показатели представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Средний срок родоразрешения и антропометрические показатели новорожденных анализируемых групп

Показатели	Клинические группы				Статистическая значимость результатов
	1 n=191	2 n=355	3 n=106	4 n=173	
Срок родоразрешения, дней Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	263* (260–267)	275* (270–280)	265* (261–269)	278 (274–284)	U ₁₋₄ =2105; p<0,001 U ₂₋₄ =24477; p<0,001 U ₃₋₄ =1460; p<0,001
Масса, г Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	3600* (3260–3890)	3440* (3200–3760)	3700* (3280–4050)	3350 (3150–3590)	U ₁₋₄ =11659; p<0,001 U ₂₋₄ =26751; p=0,016 U ₃₋₄ =5882; p<0,001
Длина, см Me (Q ₂₅ –Q ₇₅)	52 (50–54)	53 (51–54)	53* (51–54)	52 (51–54)	U ₃₋₄ =7643; p=0,020
Крупный плод (более 4000 г), n (%)	36* (18,8 %)	45 (12,7 %)	32* (30,2 %)	14 (8,1 %)	$\chi^2_{1-4}=8,86$, p=0,003 $\chi^2_{3-4}=23,31$, p<0,001
Более 90-го перцентиля для данного срока гестации, n (%)	107* (56,0 %)	86 (24,2 %)	65* (61,3 %)	29 (16,8 %)	$\chi^2_{1-4}=59,78$, p<0,001 $\chi^2_{3-4}=58,41$, p<0,001

Примечание – * – статистически значимые различия по сравнению с группой сравнения (группа 4).

Средний срок родоразрешения был статистически значимо выше в группе сравнения (p<0,001). Масса новорожденных была существенно больше в анализируемых группах (p<0,05). Каждый третий новорожденный в группе с СД и избыточной массой тела/ожирением рождался с массой тела более 4000 г, более половины новорожденных в группах 1 и 3 (от матерей с СД) имели массу тела более 90-го перцентиля для данного срока гестации.

Проведена оценка отношения шансов развития фетальной макросомии в зависимости от наличия нарушений углеводного и/или жирового обмена. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Отношение шансов развития фетальной макросомии при наличии нарушений углеводного и/или жирового обмена, OR (95 % CI)

Показатель	Крупный плод (более 4000 г)	Более 90-го перцентиля для данного срока гестации
Сахарный диабет без избыточной массы тела/ ожирения	2,6 (1,4–5,1)	6,3 (3,9–10,3)
Избыточная масса тела/ ожирение без СД (прегестационного и гестационного)	1,6 (0,9–3,1)	1,6 (1,0–2,5)
Сахарный диабет с избыточной массой тела/ ожирением	4,9 (2,5–9,8)	7,9 (4,5–13,8)

Преведенные данные свидетельствуют о том, что нарушения как углеводного, так и жирового обмена влияют на формирование фетальной макросомии, а сочетание сахарного диабета с избыточной массой тела/ ожирением значительно увеличивает шансы рождения детей более 4000 г в 4,9 раза и более 90-го перцентиля для данного срока гестации в 7,9 раза.

Проведена оценка состояния новорожденных исследуемых групп в зависимости от наличия макросомии по шкале Апгар на 1 и 5 минуте. Удельный вес детей, рожденных в состоянии асфиксии, потребовавших перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации (далее – ОИТР) представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение новорожденных исследуемых групп, рожденных в состоянии асфиксии и потребовавших перевода в ОИТР, в зависимости от наличия фетальной макросомии, n (%)

Клиническая группа		Асфиксия различной степени тяжести (7 баллов и менее)	Переведено на ИВЛ	Переведено в ОИТР
1 n=191	Нормосомия (n=155)	7 (4,5 %)	11 (7,1 %)	33 (21,3 %)
	Макросомия (n=36)	3 (8,3 %)	3 (8,3 %)	11 (30,1 %)
2 n=355	Нормосомия (n=310)	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	15 (4,8 %)
	Макросомия (n=45)	1 (2,2 %)	2 (4,4 %)	3 (6,8 %)
3 n=106	Нормосомия (n=74)	2 (2,7 %)	5 (6,8 %)	15 (20,3 %)
	Макросомия (n=32)	2 (6,3 %)	4 (12,5 %)	9 (28,1 %)
4 n=173	Нормосомия (n=159)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
	Макросомия (n=14)	0	0	0

В исследуемых группах (за исключением группы сравнения (группа 4) новорожденные с массой тела более 4000 г чаще рождались в состоянии асфиксии различной степени тяжести и требовали перевода в ОИТР по сравнению с новорожденными с нормальной массой тела при рождении.

Заключение. Таким образом, нарушения и углеводного, и жирового обмена во время беременности являются факторами риска формирования фетальной макросомии и оказывают неблагоприятное влияние на перинатальные исходы (продолжительность гестации, частоту асфиксии у новорожденных, необходимость интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде).

Литература

1. Alberico S. The role of gestational diabetes, prepregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study / S. Alberico al. // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2014. P. 14–23.
2. Yessoufou A. Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of «metabolic memory» /Yessoufou A, Moutairou K. /Exp Diabetes Res. – 2011:218598.
3. Berghella V. Maternal-Fetal Evidence Based Guidelines, Third Edition / Vincenzo Berghella. – 2016. ISBN: 1498747442/ – P. 32–49.
4. Gaudet L. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis /Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. // Biomed Res Int. – 2014. –Article ID 640291 – 22 P. – <http://dx.doi.org/10.1155/2014/640291/>
5. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.intergrowth21.org/. – Дата доступа: 08.06.2019.

THE ROLE OF METABOLIC DISORDERS IN THE FORMATION OF FETAL MACROSOMIA

Victor S. A., Kurlovich I. V., Semenchuk V. L., Vashchilina T. P.

*Republican Scientific and Practical center «Mother and child»
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The influence of metabolic disorders (diabetes mellitus and overweight/obesity) on the formation of fetal macrosomy was analyzed. The previous data

indicate that disorders of both carbohydrate and fat metabolism are significant predictors of fetal macrosomia, and the combination of diabetes with overweight/obesity increases the chances of having children more than 4000 g by 4,9 times and more than 90–th percentile for this gestation period by 7,9 times.

Key words: fetal macrosomy, large fetus, diabetes mellitus, obesity.

Поступила 13.09.2019

СОДЕРЖАНИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКА ПРОГЕСТЕРОНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ УГРОЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ В I ТРИМЕСТРЕ ГЕСТАЦИИ

Воскресенский С.Л., Грудницкая Е.Н., Касько Л.П., Тришина В.Л.

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

Резюме. При клинических признаках угрозы прерывания беременности в I триместре в организме женщины достаточно биохимического резерва для выработки эндогенного прогестерона. Применение дидрогестерона или микронизированного прогестерона при угрозе невынашивания беременности существенно не влияло на показатели метаболизма холестерина, как предшественника прогестерона.

Ключевые слова: патологическая беременность, триглицериды, холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, дидрогестерон, микронизированный прогестерон.

Введение. Разнообразие причин невынашивания беременности требует осуществления комплексных лечебных и профилактических воздействий. В то же время установлено, что при самопроизвольном прерывании беременности любой этиологии вторично развиваются нарушения гормонального баланса, сопровождающиеся, как правило, гестагенной недостаточностью [1]. Поэтому для лечения женщин с угрозой прерывания беременности широко используются прогестагены.

Эндогенный прогестерон образуется из холестерина [2]. После образования комплексных связей с липопротеинами, холестерин может переноситься током крови, проникать через клеточную мембрану. В клетке он метаболизируется в прогестерон и другие гормоны. В связи с указанными особенностями транспортировки холестерина в клетку, концентрация в крови липопротеинов может сказываться на конечном результате превращения холестерина в прогестерон и другие гормоны [3]. Триглицериды – органические вещества, продукты этерификации карбоновых кислот и трёхатомного спирта глицерина. Они являются основным компонентом клеточной мембраны, которую преодолевает комплексное соединение холестерина с липопротеинами различной плотности. В связи с этим уровень триглицеридов может влиять на результат транспорта холестерина в цитоплазму клетки [3].

В доступной литературе мы не нашли данных по исследованию уровней холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности при лечении угрозы невынашивания беременности в первом триместре гормональными лекарственными средствами.

Поэтому нам представилось важным данное исследование, поскольку возможным направлением совершенствования лечения рассматриваемой патологии может быть

коррекция холестерина и наиболее значимых соединений, участвующих в его метаболизме (липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов).

Цель исследования: установить выраженность влияния гормональной терапии угрозы невынашивания беременности в I триместре гестации на уровни предшественника прогестерона холестерина, а также триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности.

Материалы и методы исследования. Обследовано 75 женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре гестации.

В I группу вошли 40 беременных женщин, которым был назначен дидрогестерон.

II группу составили 35 беременных женщин, которые получали микронизированный прогестерон.

Биохимические исследования сыворотки крови, включавшие определение содержания холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности выполнялись при поступлении и через 2 суток после лечения.

Холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности, триглицериды определялись колориметрическим методом на аппарате НІТАСНІ–912, производства Японии.

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

В процессе статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), который при проверке нулевых гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования и обсуждение. Содержание холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов до лечения и после лечения, угрозы прерывания беременности в I триместре дидрогестероном или микронизированным прогестероном представлены в таблице 1–4.

Таблица 1 – Концентрация холестерина (ммоль/л) в сыворотке крови беременных женщин в I и II группах, Me [Q25; Q75]

Срок гестации	n	До лечения I группа	После лечения I группа	n	До лечения II группа	После лечения II группа
5–6	17	4,16 [3,68; 4,49]	4,34 [3,70; 4,82]	15	4,40 [3,62; 4,91]	4,26 [3,96; 5,16]
7–8	10	3,84 [3,26; 4,54]	4,26 [3,38; 4,91]	10	4,42 [3,80; 4,80]	4,36 [3,95; 4,64]
9–10	6	3,97 [3,55; 4,49]	4,21 [3,64; 4,83]	5	3,83 [3,18; 4,76]	4,04 [3,83; 5,17]
11–12	7	4,68 [3,96; 5,93]	4,80 [4,12; 6,49]	5	4,99 [4,39; 5,60]	4,77 [4,52; 5,01]

Примечания: 1 – различия между показателями в 5–6 недель гестации и 11–12 недель гестации соответствующих колонках достоверны, $p < 0,05$; 2 – внутригрупповые различия между показателями до лечения и после лечения гормональными препаратами не достоверны, $p > 0,05$

Таблица 2 – Концентрация липопротеинов низкой плотности (ммоль/л) в сыворотке крови беременных женщин в I и II группах, Me [Q25; Q75]

Срок гестации	n	До лечения I группа	После лечения I группа	n	До лечения II группа	После лечения II группа
5–6	17	1,87 [1,60; 2,09]	1,86 [1,72; 2,38]	15	1,65 [1,36; 2,41]	1,98 [1,42; 2,79]
7–8	10	1,39 [0,98; 1,95]	1,16 [1,00; 2,43]	10	1,38 [1,19; 1,90]	1,85 [1,31; 2,06]
9–10	6	1,83 [1,34; 2,42]	2,22 [1,31; 2,50]	5	2,00 [1,04; 2,10]	2,14 [1,54; 2,20]
11–12	7	1,94 [1,31; 3,50]	1,75 [1,38; 3,79]	5	2,04 [1,94; 2,30]	1,78 [1,39; 1,87]

Примечания: 1 – различия между показателями в в 5–6 недель гестации и 11–12 недель гестации соответствующих колонках достоверны, $p < 0,05$; 2 – внутригрупповые различия между показателями до лечения и после лечения гормональными препаратами не достоверны, $p > 0,05$

Таблица 3 – Концентрация липопротеинов высокой плотности (ммоль/л) в сыворотке крови беременных женщин в I и II группах, Me [Q25; Q75]

Срок гестации	n	До лечения I группа	После лечения I группа	n	До лечения II группа	После лечения II группа
5–6	17	1,26 [1,18; 1,53]	1,39 [1,23; 1,68]	15	1,51 [1,33; 1,66]	1,51 [1,37; 1,76]
7–8	10	1,29 [1,00; 1,71]	1,61 [1,36; 1,71]	10	1,64 [1,35; 2,26]	1,38 [1,28; 1,51]
9–10	6	1,32 [1,15; 1,36]	1,38 [1,25; 1,60]	5	1,41 [1,38; 1,60]	1,52 [1,42; 1,63]
11–12	7	1,31 [0,84; 1,50]	1,50 [0,84; 1,85]	5	1,72 [1,52; 1,81]	1,60 [1,63; 1,96]

Примечания: 1 – различия между показателями в в 5–6 недель гестации и 11–12 недель гестации соответствующих колонках достоверны, $p < 0,05$; 2 – Внутригрупповые различия между показателями до лечения и после лечения гормональными препаратами не достоверны, $p > 0,05$

Таблица 4 – Концентрация триглицеридов (ммоль/л в сыворотке крови беременных женщин в I и II группах, Me [Q25; Q75]

Срок гестации	n	До лечения I группа	После лечения I группа	n	До лечения II группа	После лечения II группа
5–6	17	0,76 [0,56; 0,92]	0,73 [0,61; 1,02]	15	0,74 [0,62; 0,94]	0,77 [0,60; 1,07]
7–8	10	0,74 [0,61; 0,85]	0,85 [0,62; 0,88]	10	0,81 [0,73; 0,87]	0,92 [0,72; 1,15]
9–10	6	0,66 [0,26; 0,96]	0,84 [0,52; 1,32]	5	0,92 [0,81; 0,95]	1,01 [0,96; 1,13]
11–12	7	0,82 [0,65; 1,04]	0,93 [0,72; 1,21]	5	0,69 [0,69; 1,21]	1,01 [0,89; 1,21]

Примечания: 1 – различия между показателями в в 5–6 недель гестации и 11–12 недель гестации соответствующих колонках достоверны, $p < 0,05$; 2 – внутригрупповые различия между показателями до лечения и после лечения гормональными препаратами не достоверны, $p > 0,05$

Выводы. Согласно полученным данным, назначение дидрогестерона или микронизированного прогестерона в комплексе терапии при лечении угрозы невынашивания беременности не сказывалось на содержании холестерина, а также

липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов в сыворотке крови пациенток ($p > 0,05$).

При клинических признаках угрозы прерывания беременности в I триместре в организме женщины достаточно биохимического резерва для выработки эндогенного прогестерона.

Литература

1. Карр, Б. Руководство по репродуктивной медицине: пер. с англ. / Б. Карр, Р. Блэкуэлл, Р. Азиз. – М.: Практика, 2015. – 832 с.
2. Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах : рук. для врачей / Е.Н. Андреева [и др.]; под ред. И.И. Дедова, Ф.Ф. Бурумкуловой. – М.: Е-нота, 2015. – 271 с.
3. Титов, В.Н. Функциональная роль холестерина: различие пулов холестерина в клетке и отдельных классах липопротеинов крови (обзор литературы) // Клин.лаб. диагн. 2000. №3. С.3–10.
4. Балдин, К.В. Общая теория статистики: Учебное пособие /К.В. Балдин, А.В. Рукоусев.-М.: ИТК Дашков и К,2015.–312с.
5. Подзолкова, Н.М. Невынашивание беременности: рук. для врачей / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, Т.В. Шевелёва. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 136 с.
6. Piech P., Adamowicz R. The lipid profile of women in prolonged pregnancy // International J. Gynecol. Obstet. 2011. Vol.70, suppl.4. P.122–123.
7. Cholesterol synthesis by term human fetal amnion and chorion: a comparative study using the reverse-isotope dilution technique evidence for de novo / Loganath A. [et al.] // Hormone Research. 2008. Vol.53, №3. P.125–128.

THE CONTENT OF THE PRECURSOR OF PROGESTERONE IN THE BLOOD SERUM OF PREGNANT WOMEN IN THE APPOINTMENT OF HORMONAL THERAPY WITH THE THREAT OF MISCARRIAGE IN THE FIRST TRIMESTER OF GESTATION

Voskresensky S.L., Grudnickaya E.N., Kasko L.P., Trishina V.L.

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

Abstract: the aim of the study was to determine the severity of the effect of hormonal therapy of the threat of miscarriage in the first trimester of gestation on the levels of progesterone cholesterol, as well as low-and high-density lipoproteins, triglycerides. The results of the use of dydrogesterone or micronized progesterone in threatened miscarriage does not significantly affect the metabolism of cholesterol, as the precursor of progesterone.

Keywords: pathological pregnancy, triglycerides, cholesterol, low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, didrogesterone, micronized progesterone.

Поступила 11.06.2019

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАННЕЙ ЭКЛАМПСИИ У ЖЕНЩИН И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Горелик С.К.¹, Блинов А. Е.²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России,
г. Санкт – Петербург, Российская Федерация,

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме. Преэклампсия является фактором риска перинатальной патологии, так как при ней наблюдается несоответствие возможностей адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. У беременных женщин с преэклампсией, мишенью различных патологических воздействий является эндотелий сосудов. Многочисленные исследования подтверждают, что при присоединении преэклампсии к хронической артериальной гипертензии, будет наблюдаться повышение белка sVCAM-1 в сыворотке крови матери. Белок sVCAM-1 является ранним маркером эндотелиальной дисфункции, а также предиктором перинатальной патологии.

Ключевые слова: преэклампсия, sVCAM-1, эндотелиальная дисфункция, перинатальная патология.

Изучение особенностей активности активных молекул, принимающих участие в развитии преэклампсии (патологического состояния, возникающего во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующегося артериальной гипертензией (АГ $\geq 140/90$ мм рт.ст.) в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/сут) и нередко с отеками и полиорганной недостаточностью) [1] у беременных женщин, является очень важным направлением для акушеров – гинекологов. Плацентарный фактор роста, (sVCAM-1) играет патогенетическую роль в развитии преэклампсии; определение его дает возможность предсказать тяжесть и степень патологических изменений при этом состоянии [2, 3]. На сегодняшний день разрабатываются первые коммерческие наборы для определения содержания плацентарного фактора роста, (sVCAM-1 – молекулы сосудистой или васкулярной клеточной адгезии) на основе иммуноферментного анализа [4].

Молекулы адгезии являются белками, обеспечивающими механическое взаимодействие клеток друг с другом, находясь на плазматической мембране. Впервые об их роли в патогенезе преэклампсии было упомянуто в 1994 году Lyall F. с соавторами, которым удалось обнаружить значимое повышение уровня VCAM-1 в сыворотке беременных женщин с преэклампсией по сравнению с беременными без нее и небеременными. Авторы расценили эти результаты, как отражение процесса активации лейкоцитов при преэклампсии [5].

sVCAM-1 представляет собой белок, который относится к семейству иммуноглобулинов, участвует в адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток, медиации сигналов [6]. Данная молекула адгезии также влияет на развитие ряда патологических состояний, связанных с воспалением [7]. sVCAM-1 участвует в гиперагрегации форменных элементов крови, приводит к образованию пристеночных тромбов и нарушению микроциркуляции [8, 9].

VCAM-1 содержит 6 или 7 иммуноглобулиновых доменов N-типа и экспрессируется только после стимуляции клеток IL-1, TNF- α или эндотоксином [10]. VCAM-1 является лигандом интегрина VLA-4, найденного на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах [11]. VCAM-1 принимает непосредственное участие в адгезии лейкоцитов вне сосудов, опосредуя взаимодействие предшественников лимфоцитов

со стромальными клетками костного мозга и В-клеток с дендритными клетками фолликулов лимфоузлов [12].

Также VCAM-1 обладает относительно селективной лейкоцитарной адгезией [13], обеспечивает накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической [14].

У беременных женщин с гипертензивными нарушениями, а также с преэклампсией, мишенью различных патологических воздействий является эндотелий сосудов, в свою очередь клинические проявления данных состояний развиваются из – за эндотелиальной дисфункции в результате вазоспазма, оксидативного стресса и гипоксически-ишемических изменений органов-мишеней [15]. По данным ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» г.Иваново, в результате проведенных исследований выяснилось, что в группах женщин с преэклампсией, присоединившейся к хронической артериальной гипертензии, отмечалось достоверное повышение уровня sVCAM-1 в сыворотке крови [15].

Проведенные исследования последних лет демонстрируют, что эндотелиальная дисфункция, которая является патогенетической основой преэклампсии, имеет общность происхождения с генерализованной внутрисосудистой воспалительной реакцией. Активированный под влиянием воспаления эндотелий усиливает экспрессию молекул адгезии, таких как VCAM-1 [16]. Во многих научных работах на сегодняшний день выявляется определенная зависимость, что уровень sVCAM-1 коррелирует со степенью тяжести преэклампсии, выраженностью отеков, повышением артериального давления [17] и риском перинатальной патологии.

Повреждение сосудистой стенки и активация эндотелия стимулируют экспрессию VCAM-1 [18]. Определение данной молекулы адгезии позволяет оценить выраженность повреждения эндотелия и эндотелиальной дисфункции [19]. Также удалось выяснить, что уровень sVCAM-1 позволяет дифференцированно диагностировать существовавшую ранее гипертензию и преэклампсию [20]. Использование данного маркера в перинатологии не ограничивается диагностикой преэклампсии [21]. Недавно установлено, что повышение уровня данного протеина наблюдается у матерей с ожирением, независимо от наличия преэклампсии [22].

Выводы. Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что молекула адгезии sVCAM-1 является достоверным маркером эндотелиальной дисфункции, использование данных тестов показано при преэклампсии для оценки факторов риска при перинатальной патологии.

Литература

1. Critchley H., Poston A., Walker J., Pre-eclampsia, RCOG Press, London: 2003. – P. 189–207.
2. Сидорова, И.С. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, А.Л. Унаниян, А.А. Рзаева, В.В. Кинякин // Акушерство и гинекология. 2013; (2): 35–40.
3. Айламазян, Э.К. Гестоз и атеросклероз: общность патогенетических механизмов / Э.К. Айламазян, Д.И. Соколов, С.А. Сельков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 1. – С. 4–15.
4. Vandenberghe G. Prenatal Diagnosis; first trimester screening for intra – uterine growth restriction and early –onset pre – eclampsia. –2011 – Oct; 31 (10) –P. 955–61
5. Lyall F., I.A. Greer, F. Boswell. The cell adhesion molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in pre-eclampsia: does this indicate the mechanism of leucocyte activation? Lyall F., I.A. Greer, F. Boswell.//Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1994. 101: 485–487
6. Farzandnia, M. A comparative study of serum level of Vascular Cell Adhesion Molecule –1 (sVCAM-1), Intercellular adhesion Molecule–1 (ICAM-1) and High Sensitive C-REACTIVE protein (hs-CRP) in normal and pre-eclamptic pregnancies. M.Farzandnia, H.Ayatollahi, M. Hasan-Zade, H.R. Rahimi //Iranian Journal of Basic Medical Sciences. –2013. – Vol.16 (5). – P. 689–693.
7. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, Augustin HG. Circulating endothelial cell adhesion molecules as diagnostic markers for the early identification of pregnant women at risk for development of preeclampsia. T. Krauss, W. Kuhn, C. Lakoma, H.G. Augustin // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1997; Vol. 177(2). P. 443–449.

8. Группа компаний БиоХимМак [Электронный ресурс]: Молекулы адгезии, семейство селектинов стр. 42541 URL: <https://biochemmack.ru/upload/uf/afa/afa00f4eb5603eb8d2f34186f031faab.pdf> (дата обращения 08.05.2019)
9. Anacker, J. Expression pattern of matrix metalloproteases (MMPs) in human deciduas during pregnancy / J. Anacker, S. Feix, M. Kapp et al. // J. Reprod. Immunol. – 2010. – Vol. 86. – P. 79–111.
10. Heyl, W. Increased soluble VCAM-1 serum levels in preeclampsia are not correlated to urinary excretion or circadian blood pressure rhythm. W. Heyl, B. Heintz, F. Reister, et al. Journal of Perinatal Medicine. – 2005. – Vol. 33 (2). – P.144–148.
11. Tziotis J., Malamitsi-Puchner A., Vlachos G., Creatsas G., Michalas S. Adhesion molecules expression in the placental bed of pregnancies with pre-eclampsia. An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.2002; 109 (2):197–201.
12. Ali, S. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy / S.Ali, R Khalil / Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2015. Vol. 1. – P. 1495–1515. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1067684>
13. Зиганшина, М.М. Выявление антител к эндотелиальным клеткам у пациенток с преэклампсией / Зиганшина М.М., Николаева М.А., Канн Н.Е., Степанова Е.О., Кречетова Л.В., Сухих Г.Т. // Мать и дитя: Материалы 15-го Всероссийского научного форума.– Москва.–2014.–С.64–65.
14. Аверкиева В.С., Лисянская М.В. Инновационные биомаркеры для диагностики и прогноза преэклампсии. // Поликлиника. – 2016. – N 1(3). – С. 20–23.
15. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. Lancet 2010; 376 (9741):631–644
16. Панова, И.А. Характер воспалительной реакции и дисфункции эндотелия у беременных с гипертензивными расстройствами различного генеза. / И.А. Панова, Е.А. Рокотянская, Г.Н. Кузьменко и соавт. // Клиническая лабораторная диагностика. –2016. Vol. 61(10). P. 692–696. DOI: 10.18821/0869–2084–2016–10–692–696
17. Панфилова, Л.С. Диагностическое и прогностическое значение определения парциального давления кислорода в венозной крови у беременных с преэклампсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Самара., 2014. –24 с.
18. Петрищев Н.Н., Васина Л.В. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции. Трансляционная медицина. 2014; (6): 5–15.
19. Панова, И.А. Экспрессия молекул клеточной адгезии фагоцитами как критерий дифференциальной диагностики гипертензивных расстройств беременных. // Акушерство и гинекология. – 2015; № 7. С. 33–7.
20. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Значение эндотелия в развитии осложнений гестационного периода. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(1): 18–23.
21. Gorelik S.K., Blinov A.E. sVCAM-1 and its significance in perinatology. В сборнике: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration Materials of the International Conference. 2019. С. 81–84.
22. Novikova V.P., Ivanov D.O., Petrenko Yu.V., Yakovlev A., Gurina O.P., Varlamova O.N., Blinov A.E. Increased marker of endothelial cell dysfunction sVCAM-1 in umbilical cord blood in neonates born to obese women. Archives of Disease in Childhood. 2019. T. 104. № S3. С. A117.

LABORATORY DIAGNOSTICS OF RISK FACTORS FOR EARLY ECLAMPSIA AND PERINATAL PATHOLOGY

Gorelik S.K.¹, Blinov A.E.²

¹*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Federation, St. Petersburg*

²*St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Federation, St. Petersburg*

Summary: Preeclampsia is a risk factor for perinatal pathology, as it is characterized by a mismatch between the capacity of the mother's adaptation systems to adequately meet the needs of the developing fetus. In pregnant women with preeclampsia, the endothelium of the vessels is the target of various pathological effects. Numerous studies confirm that when preeclampsia is added to chronic hypertension, there will be an increase in the sVCAM-1 protein in the maternal serum. Proteins VCAM-1 is an early marker of endothelial dysfunction, as well as a predictor of perinatal pathology.

Key words: preeclampsia, sVCAM-1, endothelial dysfunction, perinatal pathology.

Поступила 31.07.2019

ПРОБЛЕМЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СУБАМНИОТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОМОЙ И ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Дивакова Т.С., Мицкевич Е.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Резюме. Эффективность и безопасность современных методов лечения истмико-цервикальной недостаточности (гормональная терапия, серкляж, пессарий) в наши дни подвергаются переосмыслению в силу их несовершенства. Внедрение новых материалов, технологий, алгоритмов для ремоделирования шейки матки позволит снизить частоту осложнений и повысит эффективность операции.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, серкляж, осложнения серкляжа.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения рост преждевременных родов является общемировой тенденцией. В настоящее время их частота составляет 8–12 % [1]. В будущем прогнозируется увеличение частоты рождения недоношенных детей в связи с распространением вспомогательных репродуктивных технологий, ростом заболеваемости сахарным диабетом и трендом рождения детей в позднем репродуктивном возрасте.

Серьезный вклад в причины преждевременных родов вносит истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Частота ИЦН при беременности составляет 1 %, при привычном невынашивании с поздней потерей плода – 20 % [2]. Диагностика данной патологии субъективна и малочувствительна, особенно у первобеременных и первородящих, у пациентов с интактной шейкой матки [2, 3].

Единственным методом коррекции ИЦН с доказанной эффективностью является серкляж шейки матки [4, 5]. Более чем 100-летний опыт позволил добиться очевидных успехов, даже при привычном невынашивании. Однако наличие разных методик вагинального серкляжа, внедрение абдоминального серкляжа, использование гетерогенных материалов свидетельствует об актуальности совершенствования хирургического ремоделирования шейки матки у беременных [4, 5].

У пациентов с ИЦН особенно важно вовремя спрогнозировать данное осложнение, предпринять необходимые меры по его коррекции. Провести раннюю коррекцию ИЦН, а значит более эффективную профилактику преждевременных родов, с использованием эффективных и безопасных материалов и методик, позволит решить практическую задачу улучшения показателя «take home baby»: снизить заболеваемость и смертность новорожденных в Республике Беларусь.

Цель работы: оценить эффективность и безопасность использования различных материалов для вагинального серкляжа.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 28 женщин с ИЦН, которым был выполнен вагинальный серкляж шейки матки по Мак-Дональду в 2015–2019 гг. С 2018 года в гинекологическом отделении УЗ «Витебский государственный медицинский специализированный центр» прошла апробация и внедрение тесьмы из полиэстера для коррекции ИЦН отечественного производства. В I основной группе (12 пациентов) коррекция ИЦН выполнялась с использованием тесьмы из полиэстера с 2-мя атравматичными иглами, во II контрольной группе (16 пациентов) – шовным материалом из 2 капроновых нитей полимера полиамидаплетеных нерассасывающихся USP2 metric 5 с неатравматичной иглой. Исходы беременности и родов оценены проспективно и ретроспективно на основе клинико-лабораторных, инструментальных методов и программы BioStat.

Результаты исследования и обсуждение. Пациенты I и II групп были сопоставимы по возрасту: 28,4 и 26,9 лет ($p=0,452$); паритету (первобеременные): 4 (33,3 %) и 4 (28,6 %) ($p=0,794$). Коррекция ИЦН выполнена в 14–16 недель у 7 (58,3 %) и 6 (42,9 %) ($p=0,432$) пациентов; в 17–18 недель у 5 (41,7 %) и 8 (57,1 %) ($p=0,695$) пациентов соответственно.

Профилактический серкляж составил 4 (33,3 %) и 3 (21,9 %) ($p=0,495$) случаев, плановый серкляж составил 5 (41,7 %) и 6 (42,9 %) ($p=0,737$) случаев, urgentный – 3 (25,0 %) и 5 (35,7 %) ($p=0,870$) случаев соответственно. В основной группе большая доля планового и профилактического серкляжа связана с пересмотром показаний к этим операциям [1, 2, 4, 6], активной тактикой в отношении ведения пациентов с привычным невынашиванием и потерей плода.

Оценили частоту осложнений беременности. Интраоперационное кровотечение и прорезывание швов наблюдали только в контрольной группе: у 1 (7,1 %) и 2 (14,3 %) беременных женщин. Отмечены сопоставимые результаты по частоте прерывания беременности после серкляжа в основной и контрольной группах исследования: 2 (16,7 %) и 3 (21,9 %) ($p=0,848$) случаев соответственно. Один из неблагоприятных случаев в основной группе был связан с формированием субамниотической гематомы в постоперационном периоде.

Инфекционный скрининг при выявлении ИЦН и в группах риска, комплексная санация, интраоперационная антибиотикопрофилактика позволили избежать таких грозных осложнений использования серкляжа как хориоамнионит и сепсис. Также у пациентов, включенных в исследование, не отмечены разрыв матки, генитальные свищи, не было перинатальной и материнской смертности.

Срок завершения беременности был 28–33 недели гестации у 1 (8,3 %) и 3 (21,9 %) ($p=0,706$) пациентов; 34–36 недель гестации у 5 (41,7 %) и 6 (42,9 %) ($p=0,737$) пациентов; 37 и более недель гестации у 6 (50,0 %) и 5 (35,7 %) ($p=0,737$) пациентов соответственно.

Выписаны домой 7 (58,9 %) детей из I группы и 7 (50,0 %) детей из II группы ($p=0,976$).

Приводим пример наблюдения пациента с субамниотической гематомой и ИЦН с неблагоприятным исходом. Пациент В., 34 года. В анамнезе первичное бесплодие 3 года, лапароскопия с удалением эндометриoidных кист, гормональная терапия в течение 6 месяцев прогестинами. Затем наступили 3 беременности: 2 неразвивающиеся беременности в сроке 8–9 недель, 1 самопроизвольный выкидыш в сроке 7–8 недель. Хронических соматических и эндокринных заболеваний нет. Обследована, исключены заболевания, передающиеся половым путем, наследственные и приобретенные тромбофилии. В сроке 7–8 недель беременности находилась на стационарном лечении по поводу начавшегося выкидыша, получала гемостатическую и гормональную терапию. Ультразвуковой скрининг I триместре не выявил высокого риска наследственной патологии. При 2-й госпитализации выявили по данным ультразвукового исследования длину шейки матки 25 мм. Выставлен клинический диагноз: беременность 16–17 недель. ИЦН. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (привычное невынашивание, генитальный эндометриоз). Отягощенное течение данной беременности. Принято решение консилиума врачей: скорректировать ИЦН серкляжем с использованием тесьмы из полиэстера, продолжить терапию гестагеном. Хирургическое вмешательство прошло без осложнений. Проведена антибиотикопрофилактика. На десятые сутки послеоперационного периода начались скудные кровянистые выделения из половых путей. Объективно: шов по Мак-Дональду лежит правильно, кровянистые выделения из цервикального канала. При сонографии (рисунки 1 и 2): длина шейки матки 20 мм; над внутренним зевом определяется участок отслойки плодных оболочек; плацента расположена по задней стенке, нижний край плаценты выше уровня внутреннего зева на 40 мм.



Рисунок 1 – Сонограмма. Трансвагинальная цервикометрия в сроке 18 недель беременности. Визуализируется отслойка плодных оболочек над внутренним зевом (1). Длина сомкнутой части шейки матки 20 мм



Рисунок 2 – Сонограмма. Трансвагинальная цервикометрия в сроке 18 недель беременности. Визуализируется тесьма (1), использованная для коррекции ИЦН

Диагноз: беременность 18 недель. Субамниотическая гематома. Низкое прикрепление плаценты. ИЦН (серкляж). Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (привычное невынашивание, генитальный эндометриоз). Отягощенное течение данной беременности. Учитывая клинику, низкое прикрепление плаценты, гематому, решено удалить серкляж. Несмотря на современную комплексную гемостатическую и гормональную терапию, через 7 дней кровянистые выделения из половых путей усилились. В течение суток при отсутствии динамики укорочения и раскрытия шейки матки появились обильные кровянистые выделения из половых путей,

медикаментозная терапия (гемостатические препараты, гестаген) оказалась неэффективной. Диагноз: беременность 18–19 недель. Преждевременная отслойка низкорасположенной плаценты? ИЦН. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (привычное невынашивание, генитальный эндометриоз). Отягощенное течение данной беременности. Беременность решено прервать операцией малое кесарево сечение в экстренном порядке ввиду обильного маточного кровотечения. Интраоперационно обнаружено: плод соответствует сроку беременности без видимых уродств; плацента по задней стенке, расположена на 4 см от внутреннего зева; обширная субамниотическая гематома от области внутреннего зева с переходом на заднюю стенку матки и нижний край плаценты. Диагноз клинический после операции: беременность 18–19 недель. Преждевременная отслойка низкорасположенной плаценты. ИЦН. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (привычное невынашивание, генитальный эндометриоз). Отягощенное течение данной беременности. Послеоперационный период протекал без особенностей. Гистология последа: базальный очаговый лимфоцитарный децидуит. При выписке рекомендовано: половой и физический покой 2 недели; консультации терапевта, эндокринолога; обследование на инфекции, передающиеся половым путем через 2 месяца; курс лечения хронического эндометрита через 2 месяца; УЗИ органов малого таза в две фазы менструального цикла в 2D и 3D режимах для исключения анатомической патологии тела матки через 6 месяцев; планирование беременности после обследования не ранее чем через 1,5–2 года. Таким образом, данный клинический случай отражает проблемные аспекты ведения беременных с ИЦН и субамниотической гематомой, у которых был осуществлен хирургический серкляж.

Заключение:

1. Вагинальный серкляж позволяет пролонгировать беременность до сроков более 34 недель в 85 % случаев.
2. Использование отечественной тесьмы из полиэстера для коррекции ИЦН показало сопоставимую эффективность с капроном, и лучшие результаты по взаимодействию с тканями пациента, так как тесьма выполнена из эластичного, инертного материала на двух атравматичных иглах.
3. Оперативные вмешательства во время беременности, в том числе вагинальный серкляж, сопряжены с риском осложнений, а именно с аномальной миграцией плаценты и формированием субамниотической гематомы в послеоперационном периоде, что требует дальнейших научных исследований.

Литература

1. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor Obstetrics & Gynecology: 2016. – Volume 128. – Issue 4. – P. 155–164.
2. Cervical insufficiency and cervical cerclage SOGS Clinical Practice Guideline R. Brown, R. Gagnon, M.-F. Delisle Obstetrics & Gynecology Can: 2013. – Volume 35. – Issue 12. – P. 1115–1127.
3. Мицкевич, Е.А. Ранняя диагностика истмико-цервикальной недостаточности у беременных / Мицкевич Е.А. / Охрана материнства и детства: рецензируемый научно-практический медицинский журнал // Витебск, 2019. – №1 (33). – С. 17–22.
4. Истмико-цервикальная недостаточность : клинические рекомендации (протокол лечения) № 15–4/10/2–7991 : утв. М-вом здравоохранения Рос. Федерации 28.12.2018. – Москва, 2018. – 42 с.
5. Policy. Perinatal Practice Guideline Cervical insufficiency and cerclage. SA Maternal, Neonatal and Gynaecology Community Practice, April, 2017. <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/76cd76004ee1f7c6b183bdd150ce4f37/Cervical-insufficiency-cerclage-WCHN-PPG-22052012.pdf?MOD=AJPERES>.
6. Umstad, M.P. Transabdominal cervical cerclage / M.P. Umstad // ANZJOG. – 2010. – Vol. 50. – P. 460–464.

PROBLRMS OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SUBAMNIOTIC HEMATOMA AND ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

Divakova T.S., Mitskevich E.A.

*Vitsebsk State Medical University,
Vitsebsk, Republic of Belarus*

Summary. Nowadays, the effectiveness and safety of modern methods of treating cervical insufficiency (hormone therapy, cerclage, pessary) are questioned due to imperfection. The introduction of new materials, technologies, algorithms for cervical remodeling will reduce the incidence of complications and increase the efficiency of the operation.

Key words: cervical insufficiency, cerclage, cerclage complications.

Поступила 16.10.2019

ИССЛЕДОВАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОНКОМАРКЕРА СА-125 И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО РОЛИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Жуковская С. В.

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

Резюме. В исследование вошли 718 женщин, которым было проведено экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) в МЧУП «Центр репродуктивной медицины» с 2014 по 2017 гг. Цель работы заключалась в исследовании концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке крови женщин в процессе проведения ЭКО и выявление возможной корреляции этого показателя с развитием синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). В результате исследования выявлено, что концентрация СА-125 возрастает в ходе проведения программ ЭКО, достигая максимальных значений на 5-е сутки после переноса эмбрионов либо его отмены у пациентов при развитии СГЯ, однако превышения нормативных значений (35 МЕ/мл) отмечено не было. В то же время корреляционные связи между СА-125 и СГЯ обладают крайне низкой силой – следовательно, уровень СА-125 не может быть рекомендован к использованию в практике с целью прогнозирования риска развития СГЯ у женщин, включенных в программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: синдром гиперстимуляции яичников, онкомаркер СА-125.

Введение. СА-125 (углеводный антиген 125, муцин-16) представляет собой высокомолекулярный гликопротеин, который преимущественно используется в качестве онкомаркера рака яичников и его метастазов. В то же время продукция СА-125 не ограничивается опухолевыми клетками: нормальным считается его синтез структурами, являющимися дериватами целомического эпителия (эндоцервикс, эндометрий, фаллопиевы трубы), и тканями, имеющими мезотелиальное происхождение (плевра, перикард, брюшина). В исследованиях S. N. Han (2012) отмечено, что повышение концентрации СА-125 до 100 МЕ/мл, не связанное с наличием злокачественных заболеваний, отмечается также при нормально

протекающей беременности, так как этот белок синтезируется децидуальными клетками и клетками амниона [1].

Обзор современной русскоязычной и англоязычной литературы позволил сделать вывод о том, что на данный момент отсутствуют исследования, касающиеся динамики синтеза СА-125 у женщин, включённых в программы вспомогательных репродуктивных технологий, а также изучающие концентрацию СА-125 в качестве потенциального предиктора риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, что и обусловило цель проводимого нами исследования.

Цель работы: исследование концентрации онкомаркера СА-125 и изучении его роли в прогнозировании синдрома гиперстимуляции яичников у женщин, включённых в программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы исследования. В ходе работы нами проведено клинко-лабораторное обследование 718 женщин, которые обращались в МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (г. Минск, Беларусь) с 2014 по 2017 гг. с целью проведения программы ЭКО в связи с бесплодием. Критерии включения в исследование были основаны на Законе Республики Беларусь «О вспомогательных репродуктивных технологиях» от 2012 г. и включали в себя следующее: возраст 18–49 лет, отсутствие эффекта от лечения бесплодия иными методами в течение одного года и более, наличие информированного согласия на участие в исследовании. В качестве критериев исключения были приняты противопоказания к применению ВРТ согласно перечню, утверждённому Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 г. № 54; дополнительными критериями исключения служили тяжёлый мужской фактор бесплодия (выраженная патоспермия); эндометриоз (3–4 стадии); маточная форма бесплодия; иммунологическое и генетически обусловленное бесплодие; бесплодие неясного генеза; ЭКО в анамнезе; роды в анамнезе.

Обследование и подготовка пациенток проводились согласно инструкции, утверждённой Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 г. № 54. Дополнительно с целью изучения динамики концентрации онкомаркера СА-125 в сыворотке крови у женщин в процессе проведения программ ВРТ нами проводилось исследование уровня этого показателя трижды: в день введения триггера финального дозревания ооцитов (ФДО), в день переноса эмбрионов (ПЭ) либо его отмены и на 5-й день после переноса эмбрионов в полость матки либо его отмены.

Программа ЭКО включала в себя стандартные этапы, такие как:

– проведение контролируемой овариальной стимуляции (КОС) с назначением хориогонадотропина альфа 6500 МЕ подкожно однократно при достижении фолликулами диаметра 17 мм и более за 34–36 часов до аспирации фолликулярной жидкости;

– аспирация фолликулярной жидкости трансвагинальным доступом в условиях внутривенной анестезии с сохранённым спонтанным дыханием под ультразвуковым контролем;

– перенос эмбрионов в полость матки под сонографическим контролем на 5–ые сутки после фертилизации (на стадии бластоцисты) либо отмена ПЭ в связи с высоким риском развития СГЯ у доли пациентов с проведением криоконсервации эмбрионов для их переноса в последующих менструальных циклах;

– обеспечение гестагенной поддержки в посттрансферном периоде: микронизированный прогестерон 600 мг/сут. вагинально до теста на беременность.

С целью установления факта наступления беременности проводили определение β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в сыворотке крови на 12–14 сутки после переноса эмбрионов в полость матки, а также выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза для подтверждения наличия плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбрионов.

Нами было выделено две группы в зависимости от применяемой схемы контролируемой овариальной стимуляции. Первую группу составили 359 женщин, которым была назначена стимуляция с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) – трипторелина ацетат 0,1 мг/сут. ежедневно с 21–ого дня менструального цикла до дня введения триггера финального дозревания ооцитов с добавлением фоллитропина альфа в индивидуальной дозе подкожно с 3-его дня последующего менструального цикла (стартовая доза – 75 МЕ/сут.). Во вторую группу были включены 359 пациенток, у которых применялась схема КОС с назначением антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ): с 3-его дня менструального цикла ежедневно подкожно вводился фоллитропин альфа в индивидуально модифицируемой дозе (стартовая доза – 75 МЕ/сут.); при достижении фолликулами диаметра 14 мм дополнительно был назначен антГнРГ (цетрореликс) 0,25 мг/сут. подкожно до дня введения триггера финального дозревания ооцитов.

Диагностика и классификация СГЯ была основана на рекомендациях, изложенных в руководстве практического комитета «Американского общества репродуктивной медицины» [2].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием персональной ЭВМ с использованием MS Excel 2013, надстройки AtteStat для Excel, лицензионных пакетов программ Statistica 10.0 и MedCalc. Учитывая распределение данных, отличное от нормального, нами применялись непараметрические методы описательной статистики. С целью изучения возможной связи между концентрацией СА-125 в сыворотке крови и развитием СГЯ проводился корреляционный анализ, корреляционные связи считались значимыми при коэффициенте корреляции $> 0,5$.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1, из которой следует, что ни на одном из этапов не было зафиксировано статистически значимых межгрупповых различий и превышения лабораторной нормы СА-125 свыше 35 МЕ/мл.

Таблица 1 – Концентрация СА-125 в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп

Группы сравнения	Группа 1 (n=359)	Группа 2 (n=359)	Статистическая значимость различий	
			p	U
Показатель	МЕ [LQ;UQ]	МЕ [LQ;UQ]		
СА-125 в день триггера ФДО, МЕ/мл	7,25 [5,20;11,30]	7,50 [5,11;10,70]	p=0,74	63516,50
СА-125 в день ПЭ, МЕ/мл	10,30 [6,80;15,80]	9,20 [6,20;15,40]	p=0,054	59092,50
СА-125 на 5-й после ПЭ, МЕ/мл	16,30 [9,40;21,40]	14,50 [8,70;21,50]	p=0,29	61530,50

В то же время отмечено постепенное увеличение уровня указанного онкомаркера на фоне проведения процедуры ЭКО в обеих исследуемых группах (рисунок 1).

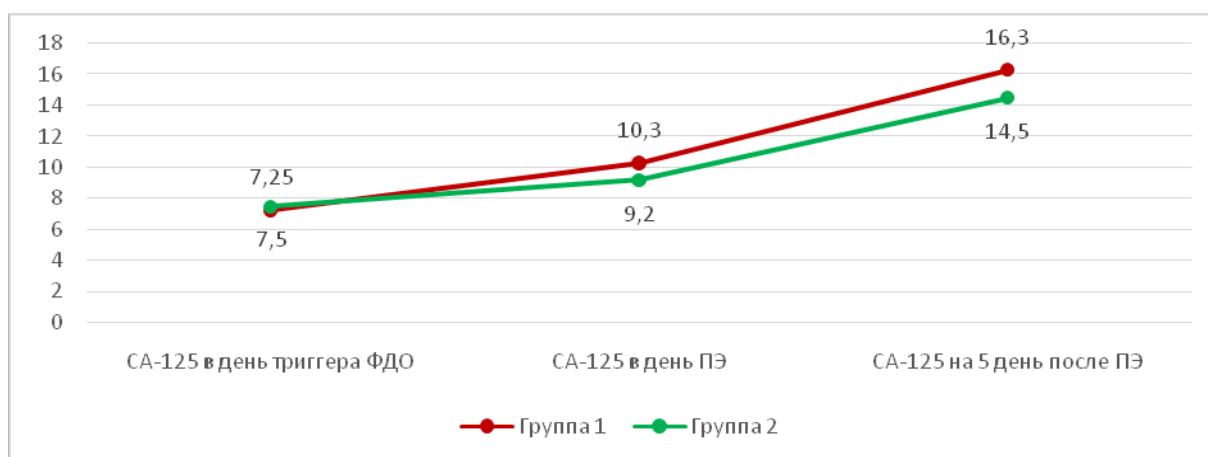


Рисунок 1 – Сравнительный анализ динамики концентрации СА-125 (МЕ/мл) в группах исследуемых женщин в зависимости от схемы контролируемой овариальной стимуляции

Согласно представленным на рисунке 1 данным, у пациентов 1-й группы медиана СА-125 в день введения триггера финального дозревания ооцитов составляла 7,25 МЕ/мл; в день переноса эмбрионов либо его отмены – 10,3 МЕ/мл (в 1,4 раза выше исходного) и на 5-й день после переноса эмбрионов в полость матки либо его отмены – 16,3 МЕ/мл (в 2,2 раза выше исходного). Во 2-й группе пациентов наблюдалась схожая тенденция, однако возрастание концентрации СА-125 проявлялось в меньшей степени. Так, исходная медиана СА-125 в день введения триггера финального дозревания ооцитов составила 7,5 МЕ/мл; в день переноса эмбрионов – 9,2 МЕ/мл (в 1,2 раза выше исходного) и на 5-й день после переноса эмбрионов – 14,5 МЕ/мл (в 1,9 раз выше исходного).

Кроме того, нами проведен анализ концентрации СА-125 в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп в зависимости от развития у них синдрома гиперстимуляции яичников, что представлено на рисунках 2 и 3.

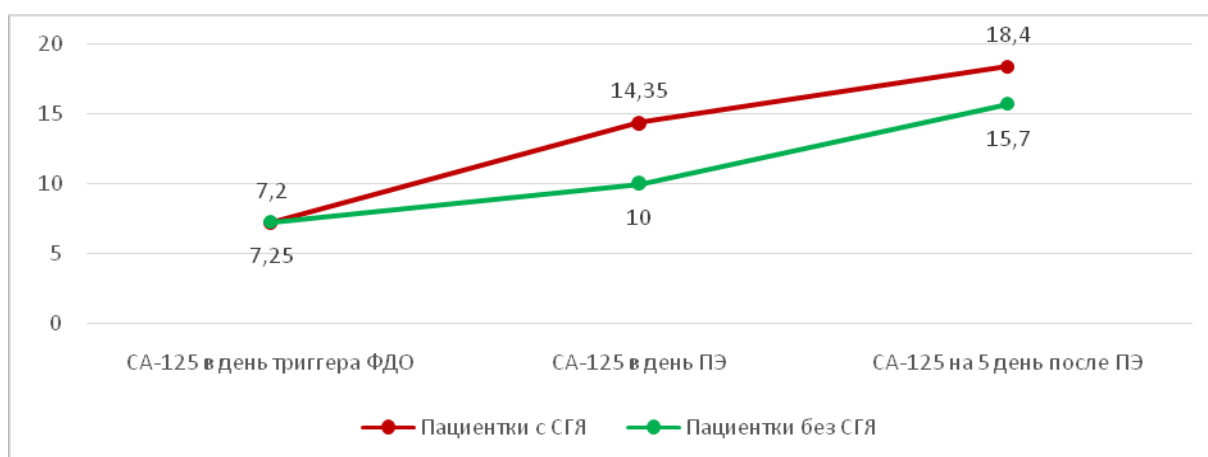


Рисунок 2 – Сравнительный анализ концентрации СА-125 (МЕ/мл) у пациентов 1-й группы в зависимости от развития синдрома гиперстимуляции яичников

Очевидно, что в 1-й исследуемой группе у пациентов с СГЯ отмечалось более выраженное возрастание концентрации СА-125 в процессе проведения ЭКО. Исходные уровни СА-125 в день введения триггера финального дозревания ооцитов были сопоставимы и составляли 7,2 и 7,25 МЕ/мл у пациентов с СГЯ и без СГЯ соответственно. При проведении второго исследования (в день переноса эмбрионов

либо его отмены) концентрация СА-125 составила 14,35 МЕ/мл у женщин с СГЯ, превышая уровень онкомаркера у пациентов без СГЯ, равный 10 МЕ/мл, в 1,4 раза. На 5-й день после переноса эмбрионов в полость матки либо его отмены уровень СА-125 увеличился в обеих группах, однако медиана оказалась в 1,2 раза выше у женщин с СГЯ, составляя 18,4 МЕ/мл, в сравнении с концентрацией СА-125 у пациентов без СГЯ, равной 15,7 МЕ/мл.

Подобная тенденция отмечена нами у пациентов 2-й группы (рисунок 3).

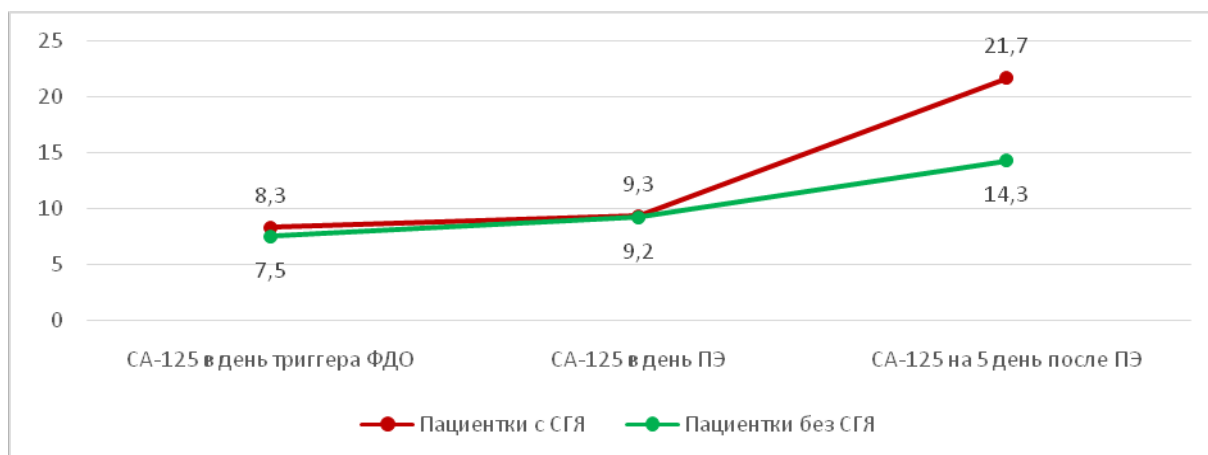


Рисунок 3 – Сравнительный анализ концентрации СА-125 (МЕ/мл) у пациентов 2-й группы в зависимости от развития синдрома гиперстимуляции яичников

Согласно данным, представленным на рисунке 3, во 2-й исследуемой группе женщин с СГЯ и без СГЯ уровень СА-125 был сопоставим на первом этапе исследования, составляя 8,3 и 7,5 МЕ/мл, соответственно, в день введения триггера финального дозревания ооцитов. В день переноса эмбрионов либо его отмены концентрация СА-125 у пациентов с СГЯ была равна 9,3 МЕ/мл, у женщин без СГЯ – 9,2 МЕ/мл. Отмечена наибольшая концентрация СА-125 на 5-й день после переноса эмбрионов либо его отмены у пациентов с СГЯ (медиана составила 21,7 МЕ/мл), в 1,5 раза превышающая этот же показатель у женщин без СГЯ, равный 14,3 МЕ/мл.

Нами был проведен корреляционный анализ с целью изучения наличия связи между концентрацией СА-125 в сыворотке крови с развитием синдрома гиперстимуляции яичников (таблица 2).

Таблица 2 – Корреляция концентрации СА-125 и развития СГЯ

Показатель	Коэффициент корреляции	Статистический уровень значимости (p)
СА-125 в день триггера ФДО, МЕ/мл	-0,004	p=0,9047
СА-125 в день ПЭ, МЕ/мл	0,098	p=0,0085
СА-125 на 5-й после ПЭ, МЕ/мл	0,183	p<0,0001

Очевидно, что корреляционные связи между изучаемыми показателями обладают крайне низкой силой (коэффициент корреляции <0,5). Таким образом, нами не выявлено взаимосвязи между концентрацией СА-125 в сыворотке крови на всех трех этапах измерения с последующим развитием синдрома гиперстимуляции яичников, что свидетельствует об отсутствии обоснований для использования указанных показателей в качестве прогностических маркеров развития СГЯ у пациентов, включённых в программы вспомогательных репродуктивных технологий.

Выводы. В ходе проведенной работы установлено, что отсутствует статистически значимая корреляция между концентрацией СА-125 в сыворотке крови и развитием СГЯ

у женщин, включённых в программы вспомогательных репродуктивных технологий. Таким образом, уровень СА-125 не может являться прогностическим маркером манифестации СГЯ в программах ЭКО. В то же время нами выявлены следующие закономерности: отмечается возрастание концентрации СА-125, не превышающее нормативные значения (до 35 МЕ/мл) в процессе проведения программ ЭКО, при этом максимальные уровни исследуемого онкомаркера регистрируются на 5-е сутки после переноса эмбрионов либо его отмены у женщин с СГЯ при использовании схемы контролируемой овариальной стимуляции с агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов.

Литература

1. Han, S. N. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review / S. N. Han [et al.] // BMC Med. – 2012. – Vol. 10. – doi: 10.1186/1741-7015-10-86. – Режим доступа: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-86>. -дата доступа: 15.08.2019
2. Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline / Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertil Steril. – 2016. – Vol. 106. – P. 1634–1647.

RESEARCH OF SA-125 ONCOMARKER CONCENTRATION AND STUDY OF ITS ROLE IN FORECASTING OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN AUXILIARY REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS

Zhukovskaya S.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Resume: The research included 718 women that underwent in vitro fertilization (IVF) in MPUE «Center of reproductive medicine» in 2014–2017. The aim of the research was to evaluate serum concentration of glycoprotein CA-125 during the process of IVF and to study possible correlation of this laboratory parameter with the development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). As a result, we established that serum concentration of CA-125 progressively elevates during IVF procedures, reaching its maximal values on day 5 after embryo transfer or its cancellation in women with OHSS after controlled ovarian stimulation with gonadotropin agonists, however, values remain in the normal range, not exceeding 35 IU/ml. At the same time, we established no statistically significant correlation between serum concentration of CA-125 and the development of OHSS – therefore, this laboratory finding has no potential in clinical use as a prognostic marker of OHSS in women undergoing IVF.

Key words: syndrome of ovarian hyperstimulation, tumor marker CA-125.

Поступила 13.09.2019

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЭНДОМЕТРИОЗА ЯИЧНИКОВ

Зайцева Т.П., Белуга В.Б., Хворик Н.В., Биркос В.А., Довнар Л.Н.,
Амбрушкевич Л.П.

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

Резюме. Проведен комплексный анализ течения эндометриоза яичников у 49 женщин. Установлено, что для клинического течения эндометриоза яичников характерными являются различные проявления болевого синдрома: боли в течение большей части менструального цикла, усиливающиеся накануне и/или во время менструаций (64 %), дисменорея (69,3 %), диспареуния (30,2 %), нарушение менструального цикла по типу аномальных маточных кровотечений (40,3 %). Выявлено разнообразие гистологического строения эндометриоза яичников, соответствующее железистому, железисто-кистозному и кистозному вариантам течения патологии.

Ключевые слова: эндометриоз яичников, клинические формы, оперативное лечение.

Введение. Эндометриозная болезнь остается одной из самых распространенных гинекологических патологий с частотой до 12 % у женщин репродуктивного возраста, до 70–80 % – при наличии хронической тазовой боли. Общеизвестно, что эндометриоз – доброкачественное, хроническое, прогрессирующее заболевание [1, 3, 5, 6]. Патогенетические механизмы, которые способствуют прогрессированию процесса, недостаточно очерчены и требуют пристального изучения и анализа. Основную часть всех локализаций составляет генитальный эндометриоз, значительно реже – экстрагенитальный. При поражении генитального тракта наиболее частой формой является аденомиоз (до 90 %) и эндометриоз яичников (до 30 %) [2, 3, 5]. Характерными клиническими проявлениями эндометриоза яичников являются жалобы на тупые ноющие боли в нижних отделах живота и пояснично-крестцовой области. Однако достаточно часто является бессимптомным заболеванием, пока в значительной степени не увеличиваются размеры кист, не происходит микроперфорация камер, а также вовлечение в процесс близлежащих органов малого таза. Клинически выделяются основные варианты течения эндометриоза яичников – рецидивирующий и нерецидивирующий [2, 4, 5]. На данный момент отсутствуют маркеры возможного рецидивирования процесса и показатели прогнозирования.

Предлагается выделять железисто-кистозный, железистый и кистозный вариант течения эндометриоза яичников. Железисто-кистозный характеризуется сочетанием кист от 3 до 5 см, одиночных и множественных с очагами в ткани яичника и за пределами кист. Кисты характеризуются наличием тонкой фиброзной стенки. Мелкие очаги за пределами кист представлены эндометриозными гетеротопиями с признаками функциональной активности. Железистый вариант характеризуется наличием на поверхности и/или в глубине ткани яичника точечных темно-коричневых или красных очагов различного диаметра. Кистозный вариант эндометриоза яичников макроскопически представляется кистами от 3 до 10 см, при которых яичник субтотально трансформирован [4, 6].

Цель работы: определить возможные варианты течения, а также клинические и морфологические формы эндометриозного повреждения яичников в зависимости от активности процесса.

Материалы и методы исследования. Изучены клинические данные и результаты гистологического исследования материала у 49 пациенток с эндометриозом яичников. Возраст пациенток варьировал от 23 до 50 лет, средний

составил $32,6 \pm 0,7$ лет, при этом по 39,6 % пациенток были в возрасте до 30 лет и от 30 до 40 лет, 20,9 % – от 40 до 50 лет. Клиническое исследование проведено на основании опроса пациентов и сбора анамнеза, направленного на выявление характера жалоб, детализацию их проявлений в динамике развития заболевания; результатов общеклинических, гинекологического и инструментальных методов обследования.

На дооперационном этапе эндометриоидная природа поражения яичников была диагностирована только у 18 (36,7 %) женщин. Большинство женщин (86,3 %) были госпитализированы и прооперированы в плановом порядке, 13,7 % – в экстренном. Объем оперативного вмешательства определялся возрастом пациенток, характером патологии придатков матки, сопутствующей патологией матки. Лапароскопическим доступом были прооперированы в объеме цист- или аднексэктомии 66,9 % пациенток, в 33,1 % операции были выполнены лапаротомным доступом в объеме надвлагалищной ампутации матки или экстирпации матки с придатками из-за сочетания эндометриоза яичников с миомой матки и/или аденомиозом. Весь операционный материал был исследован макро- и микроскопически.

При поступлении обследованные пациентки предъявляли жалобы, связанные с различными проявлениями болевого синдрома и нарушением менструального цикла. Периодические умеренные боли внизу живота, дискомфорт в течение большей части менструального цикла указывали 50,4 % пациенток, периодически сильные боли в течение менструального цикла наблюдались у 19,4 % женщин, боли перед менструациями отмечали 4,3 %. При этом большинство (64 %) обследованных отмечали усиление болей накануне или во время менструаций. Дисменореей отмечали 34 (69,3 %) пациентки. Боли во время менструаций носили умеренный (43,2 %) или выраженный (28,1 %) характер. Боли при дефекации, тенезмы отмечали 10,8 %, боли при мочеиспускании – 4,3 % женщин. На диспареунию указывали 30,2 % пациенток. У 24,3 % болевой синдром сопровождался различными вегетативными расстройствами: тошнота – 23,0 %, рвота – 7,9 %, потеря сознания – 2,9 %. Для купирования болевого синдрома в 59,7 % случаев пациентками использовались анальгетики. В динамике развития болевого синдрома отмечалось усиление болей в 41,7 % наблюдений в течение года. В анамнезе у 40,3 % женщин отмечено нарушение менструального цикла. Регулярный менструальный цикл сохранялся у 80,6 % пациенток. Наиболее частыми проявлениями его нарушений были обильные менструации – 40,3 %, мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после менструаций – 39,5 %, межменструальные кровотечения при сохраненном менструальном цикле – 11,5 %.

Ведущим в динамике заболевания считали болевой синдром 49,6 % пациенток с эндометриозом яичников; 21,6 % – нарушение менструального цикла. Установлено, что для женщин с эндометриозом яичников характерен относительно поздний возраст менархе, в среднем – $14,7 \pm 2,5$ лет. У большинства пациенток цикл установился сразу, характеризовался регулярностью (96,4 %). В анамнезе у 65,5 % пациенток было указание на одни роды, у 9,4 % – на двое родов и более, 59,0 % отмечали в анамнезе прерывание беременности по желанию, в 18,6 % случаев наблюдалось первичное бесплодие, у 7,2 % – вторичное, у 11,5 % женщин – самопроизвольные выкидыши в анамнезе.

Во время оперативного вмешательства обнаружено, что у 64,7 % женщин было одностороннее поражение яичника, чаще левого (41,7 %), у остальных (35,3 %) – двустороннее. Увеличение размеров яичника за счет формирования кисты диаметром до 5 см было у 37,4 % пациенток, диаметром 5–8 см – 30,9 %, более 8 см в диаметре – в 28,8 % случаев. Для большинства случаев было характерно наличие спаечного процесса в малом тазу.

При морфологическом исследовании удаленных кист и/или яичников установлено, что у 80,6 % пациенток имелась макрокистозная форма процесса в виде эндометриоидных кист; у 18,0 % – сочетание кисты с железисто-стромальными

эндометриоидными структурами в ткани яичника; у 1,4 % – железисто-стромальные эндометриоидные очаги без формирования кист. Варьирование морфологической характеристики эндометриоза яичников подтверждает выделение трех вариантов эндометриоза яичников – железисто-кистозного, железистого и кистозного. Эндометриоз яичников чаще всего соответствует прогрессирующему, стабильному и регрессирующему вариантам течения [2, 4].

Таким образом, установлено, что ведущими клиническими симптомами эндометриоза яичников являются нарушение менструального цикла и болевой синдром циклического характера, с постоянством иррадиацией болей и вегетативными расстройствами. Основным проявлением поражения яичников (80,6 %) является образование кистозных форм. Железисто-стромальные очаги в яичниках на начальных этапах развития патологии в большинстве наблюдений выявляются в корковом слое яичников, при прогрессировании процесса – вовлекается вся толща яичниковой ткани.

Существование различных форм эндометриоза яичников необходимо учитывать при выборе рациональной тактики ведения пациенток в послеоперационном периоде с целью профилактики рецидивов. Особую актуальность представляет проблема эндометриоза у женщин репродуктивного возраста, так как сопровождается стойким болевым синдромом различной степени тяжести, нарушением менструальной функции, бесплодием и нарушением функции смежных органов.

Литература

1. Адамян, Л.В. Современные принципы диагностики и лечения эндометриоза / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Гинекология. – 2005. – № 2. – С. 95–102.
2. Адамян, Л.В. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) / Л.В. Адамян, А.А. Осипова, М.М. Сонова // Проблемы репродукции. – 2006. – № 5. – С. 11–16.
3. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб., 2002. – 452 с.
4. Печеникова, В.А. Клинико-морфологические формы эндометриоза яичников / В.А. Печеникова, Н.М. Мушинская // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – №4(40). – С.107–111.
5. Burney, R.O. The genetics and biochemistry of endometriosis / R.O. Burney // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 25. – P. 280–286.
6. Pearce, C.L. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies / C.L. Pearce [et al.] // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13. – P. 385–394.

POSSIBLE COURSE AND CLINICAL FORMS OF OVARIAN ENDOMETRIOSIS

Zaitseva T.P., Beluga B.V., Hvoric N.V., Bircos V.A., Doviari L.N., Ambrushkevich L.P.

*Establishment of education «Grodno state medical university»,
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. A complete analysis of the course of ovarian endometriosis in 49 women was carried out. It has been established that the clinical course of ovarian endometriosis is characterized by various manifestations of the pain syndrome: pain during of the menstrual cycle, intensifying during menstruation (64 %), dysmenorrhea (69,3 %), dyspareunia (30,2 %), disorders of the menstrual cycle by the type of abnormal uterine bleeding (40,3 %). A variety of histological structures of ovarian endometriosis was revealed, corresponding to glandular, glandular-cystic and cystic variants of the pathology course.

Key words: ovarian endometriosis, clinical forms, surgical treatment.

Поступила 15.10.2019

МИНИИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ КИСТ ЯИЧНИКА

Кандратьева О.В.², Аверин В.И.¹, Заполянский А.В.¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии»
г. Минск, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Врожденные кисты яичников являются одной из актуальных проблем в педиатрии. Важность данной тематики обусловлена затрагиванием репродуктивной функции пациентки в будущем. В статье представлены результаты наблюдения и лечения 28 девочек с врожденными кистами яичников.

Ключевые слова: врожденные кисты яичников, новорожденные, лапароскопия, пренатальная диагностика.

Введение. Врожденные кисты яичников встречаются с частотой 1:500 живорожденных детей и привлекают к себе внимание не только детских гинекологов, но и детских хирургов. Именно детские хирурги определяют тактику ведения новорожденных с опухолью брюшной полости. Овариальные кисты у новорожденных чаще бывают однокамерными и односторонними. Особенностью кист яичника у плода является их появление после 30-й недели беременности [1, 2, 3]. Благодаря широкому внедрению и техническому обеспечению ультразвукового исследования отмечена тенденция к возрастанию частоты диагностики овариальных кист у новорожденных, в том числе и пренатально [4]. С течением внутриутробного периода киста яичника может увеличиваться, оставаться неизменной или уменьшаться вплоть до полного исчезновения. Часть авторов считает, что большинство кист у новорожденных является функциональным и в течении 3–6 месяцев жизни претерпевает обратное развитие [5, 6].

Цель работы: оптимизация методов диагностики и тактики лечения опухолевидных образований яичников у новорожденных, поскольку данная тема является актуальной проблемой современной педиатрии, гинекологии и urgentной хирургии детского возраста вследствие поздней диагностики, неэффективного лечения и, тем самым, влияния на репродуктивную функцию будущих матерей.

Материалы и методы исследования. В период с 2015 по август 2019 гг. в РНПЦ детской хирургии на стационарном лечении находилось 31 пациент с кистами брюшной полости. Из них у 28 пациентов (90 %) кисты были односторонними: справа у 21 девочки, слева у 11. Перекрут с некрозом изменённых придатков диагностирован у 12 из них.

С кистами малых размеров (до 3 см) консультировано 11 девочек, которые в последствии наблюдались амбулаторно.

В большинстве случаев (18 новорожденных) диагноз заподозрен пренатально в 30–36 недель гестации. Во всех случаях постнатально диагноз установлен с помощью эхосонографии, которая имеет типичную ультразвуковую картину. По данным литературы кисты яичника у плода можно обнаружить с 25-й недели беременности, наиболее же четко она определяется в третьем триместре [1, 5, 6].

У 7 пациентов (22,5 %) выполнены дополнительные лучевые методы диагностики: магнито-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), которые позволили уточнить локализацию, характер образования и взаимоотношения с окружающими органами, что представлено на рисунке 1.

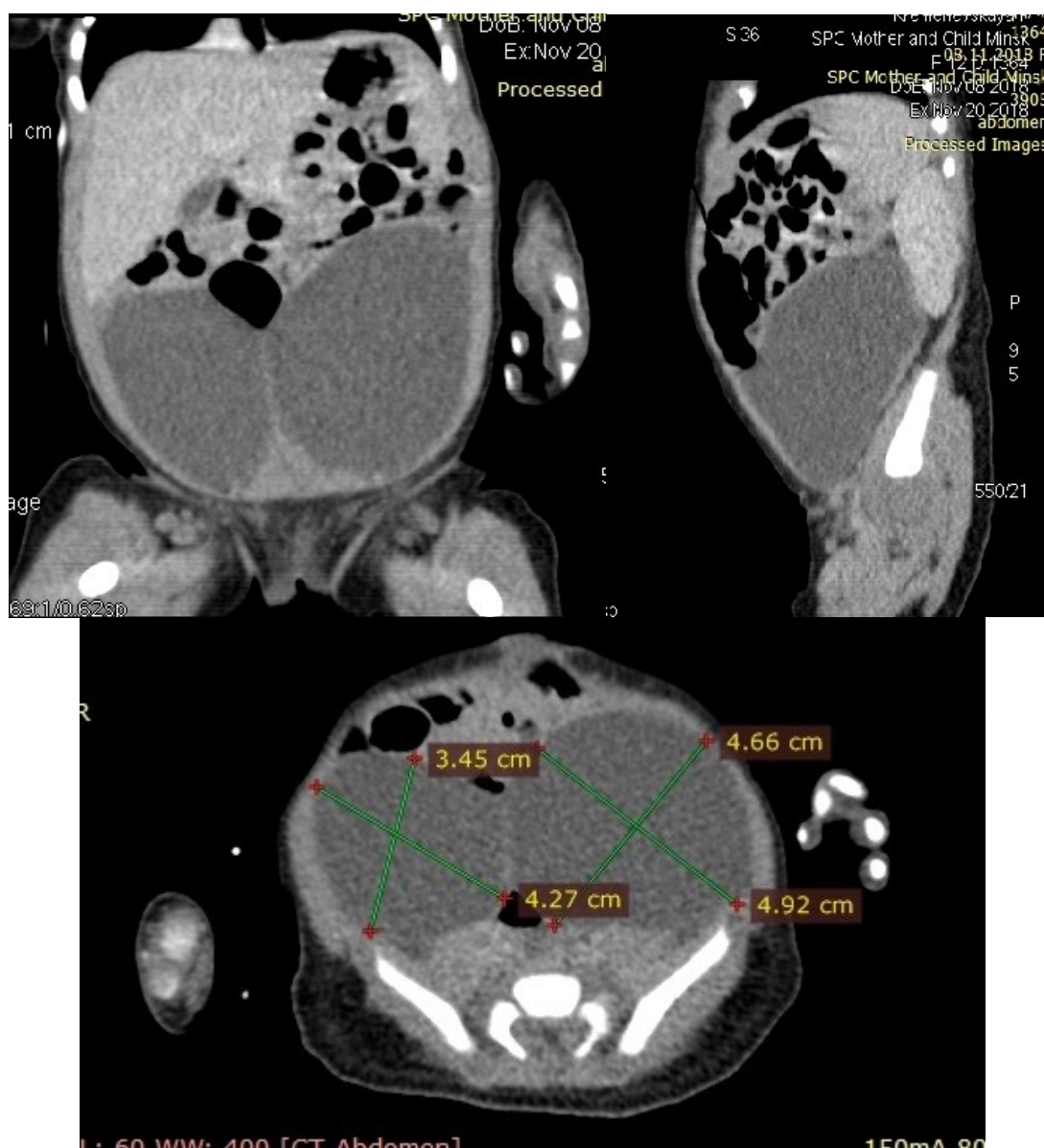


Рисунок 1 – КТ-ангиография органов брюшной полости у пациентки с двусторонней кистой яичника

Результаты исследования и обсуждение. Тактика лечения пациентов определяется размерами кист и характером их содержимого.

У 10 пациентов, наблюдавшихся амбулаторно, где размеры кист не превышали 3 см по данным ультразвукового исследования (УЗИ), в течение первых месяцев жизни произошло спонтанное регрессирование кист. Лишь у одной пациентки отмечалось увеличение размеров кисты с 2,5 см до 5 см за первые 3 месяца жизни, которая в последствии оперирована.

У 31 новорожденной с размерами кист более 3 см выполнялись оперативные вмешательства. Необходимость операции обусловлена высоким риском перекрута крупной кисты с вовлечением здоровой ткани яичника и потери последнего. В современных условиях предпочтение отдавалось операции лапароскопическим доступом с использованием оптики диаметром 3 мм, что обеспечивает хороший обзор и бережные манипуляции, что и было выполнено в 100 % случаев, что демонстрирует рисунок 2.



Рисунок 2 – Вид у пациентки с двусторонней кистой яичника при лапароскопии

При неосложненной кисте объем операции сводился к удалению оболочек кисты с сохранением неповрежденной ткани яичника. У 12 пациентов с внутриутробным перекрутом и некрозом придатков выполнялась аднексэктомия. Вопрос о фиксации контрлатерального яичника для профилактики его перекрута остается предметом дискуссий, однако в настоящее время большинство исследователей склоняются к необоснованности этой манипуляции во избежание травмы ткани яичника и маточной трубы и сохранения его репродуктивной функции.

Интра- и послеоперационных осложнений не было. Средняя продолжительность операции составила 40 минут.

Выводы:

1. УЗИ является информативным методом диагностики объёмных образований яичников у новорожденных, в том числе и антенатальная УЗИ диагностика.
2. Кисты до 3 см в диаметре нуждаются в динамическом наблюдении и не требуют срочного оперативного вмешательства.
3. Своевременная диагностика и малоинвазивное лечение позволяет максимально сберечь ткань яичника, что обеспечивает благоприятный исход заболевания и в дальнейшем дает надежду на сохранение репродуктивной функцию.

Литература

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. –Т.3. – СПб.: Раритет-М.1999.
2. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.:Медицинское информационное агентство, 2000.
3. Коколина В.Ф., Елексева И.Н. Опухоли и опухолевидные образования яичников у девочек. - м.:Манускрипт, 2001.
4. Кутушева Г.Ф., Немилова Т.К., Караваева С.А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – №4. – Р.82–85.
5. Петриковский Б.М. Врожденный пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / Петриковский Б.М., Медведев М.В., Юдина М.Н.: реальное время, 1999.
6. Пренатальная ультразвуковая диагностика кист яичников / М.В.Медведев, Е.В.Юдина, М.Н.Скворцов (и др.) //Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1995. – №1.

MINIMAL INVASIVE TREATMENT OF CONGENITAL OVARIAN CYSTIS

Kandrat'eva O.V.², Averin V.I.¹, Zapolyansky A.V.¹

¹*National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery
Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Congenital ovarian cysts are one of the urgent problems in Pediatrics. The importance of this topic is due to the impact of the patient's reproductive function in the future. The article presents the results of observation and treatment of 28 girls with congenital ovarian cysts.

Key words: congenital ovarian cysts, newborns, laparoscopy, prenatal diagnosis.

Поступила 14.10.2019

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА

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

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

Резюме. Проплапс тазовых органов является одной из наиболее часто встречаемых патологий в современной гинекологии. Отмечено постоянное снижение среднего возраста пациентов оперированных в связи с пролапсом тазовых органов, что ставит новые задачи перед врачом акушером-гинекологом. Высокая частота рецидивов и значительное снижение качества жизни, в том числе и половой, обуславливает социальную значимость данной патологии. Состояние мышц тазового дна во многом определяет клиническую картину заболевания. Оперативное лечение пациентов с пролапсом тазовых органов приводит к улучшению состояния мышц тазового дна, однако полученные показатели уступают таковым у пациенток без данной патологии. Возможность послеоперационной тренировки мышц тазового дна с целью улучшения результатов лечения является патогенетически обоснованной, но неизученной в современной гинекологии.

Ключевые слова: сила мышц тазового дна, пролапс тазовых органов, динамометрия.

Введение. Сегодня особое внимание сосредоточено на улучшении качества жизни пациентов, минимизации осложнений и улучшении отдаленных результатов лечения заболеваний. Проплапс тазовых органов является бичом современной гинекологии, являясь одним из наиболее часто встречаемых гинекологических заболеваний, в структуре показаний к оперативному лечению в гинекологической практике пролапс тазовых органов занимает третье место.

В настоящее время пролапс тазовых органов не является проблемой исключительно женщин пожилого возраста, а трудоспособной и социально активной части женского населения. С течением времени отмечено постоянное омоложение пациентов, страдающих пролапсом тазовых органов. Так в 2007 г. в Национальной Академии Медицины (Франции) около 5 % женщин оперированных по поводу ПТО были моложе 35 лет [1].

Важным этиологическим фактором развития пролапса тазовых органов является недифференцированная дисплазия соединительной ткани [4]. У женщин с выраженной недифференцированной дисплазией соединительной ткани манифестация пролапса тазовых органов происходит в молодом возрасте, а учитывая данные о частоте рецидивов данной патологии достигающей по данным некоторых авторов до 30 % [7], возникает острый вопрос о необходимости повторных операции на тазовом дне, что представляет собой известные технические трудности. Стоит отметить, что частота повторных операций выше при манифестации пролапса в молодом возрасте. Так, согласно проведенному в Дании исследованию, при первичной операции, проведенной в возрасте до 49 лет, частота повторных операций составила 26,9 %, тогда как в более старшей возрастной группе данная частота составила 10,1 % [8]. Несмотря на то, что внедрение сетчатых протезов позволило сократить частоту рецидивов данного заболевания, до полного решения этой проблемы еще далеко [10].

Дискуссия об оптимальном доступе для коррекции пролапса тазовых органов ведутся давно, хотя FDA в 2011 г. указало лапароскопическую промонтофиксацию как золотой стандарт лечения пролапса тазовых органов, а к использованию вагинальных сетчатых протезов рекомендовали относиться с большей осторожностью, в связи с возможными нежелательными реакциями и возможными осложнениями. Исследования, сравнивающие результаты вагинального доступа, не выявляют существенных различий. Так исследование, в которое были включены 222 женщины, оперированные с 2008 по 2014 гг., из которых 66 % женщин были прооперированы вагинальным доступом, а 34 % – абдоминальным. Сетчатые протезы были использованы в 68 % случаев вагинальной хирургии группы и 100 % абдоминальной. Статистически достоверных различий в частоте повторных операций выявлено не было, в среднем повторные операции проводились в 8 % случаев в течение первого года. Причинами повторных операций были: пролапс тазовых органов другого отдела, стрессовое недержание мочи, эрозии влагалища, инфекционные осложнения. Только в 2 случаях был выявлен пролапс того же отдела (оба случая в группе вагинальной хирургии). Анализируя, в том числе и качество жизни, авторами был сделан вывод о сопоставимости результатов лечения в обеих группах [10].

Изучение взаимосвязи силы мышц тазового дна и клинической картины пролапса тазовых органов ведутся давно и на сегодняшний день объективизация данных вышла на новый уровень. Хотя широко применяемая Оксфордская модифицированная шкала [5], является относительно субъективной, по причине необходимости пальпаторной оценки силы мышц с последующим переводом результата в баллы, она является простой в применении и не требует наличия специального оборудования. С целью объективизации были предложены: баллонная перинеометрия (сила шарика с воздухом выраженная в мм водного столба), так и более точная, по убеждению многих авторов, динамометрия [6].

Положительное влияние операции по коррекции пролапса тазовых органов на силу сокращения мышц тазового дна было отмечено в проведенном в Шанхае исследовании [3], хотя мышечная сила и уступала таковой у пациенток без пролапса, данный вывод позволяет предположить положительный эффект от послеоперационной тренировки мышц тазового дна.

Несмотря на успехи в хирургическом лечении пролапса тазовых органов, из поля зрения акушер-гинекологов выпадает послеоперационное ведение женщин. В исследовании проведенном во Франции, в котором сравнивались рекомендации пациенткам в послеоперационном периоде после хирургического лечения пролапса тазовых органов, были выявлены сильные различия в рекомендациях в зависимости от стационара и опыта хирурга [9]. Несмотря на то, что тренировка мышц таза в послеоперационном периоде является патогенетически обоснованной, особенно у пациенток с реконструкцией без использования протезов, т.к. нагрузка, которую

брала на себя соединительная ткань, частично возлагается на мышцы тазового дна, соответственно их состояние во многом будут определять клиническую картину и характерные жалобы пациенток с пролапсом тазовых органов. Работ посвященных данной тематике крайне мало. В 2014 г. было опубликовано исследование с участием 57 женщин, посвященное влиянию тренировок мышц тазового дна в послеоперационном периоде [2]. Авторы пришли к выводу, что данный метод позволяет улучшить результаты хирургического лечения пролапса тазовых органов и необходимо проведение более масштабных исследований посвященных данной тематике. Таким образом, тренировка мышц тазового дна после хирургического лечения данной патологии, в том числе и с применением влагалищных конусов, и объективная оценка ее влияние на функциональное состояние мышц тазового дна является недостаточно изученной областью современной гинекологии.

Цель исследования: функциональная оценка состояния мышц тазового дна у пациентов с пролапсом тазовых органов III-IV стадии по POP-Q, до и после оперативного лечения и сравнение полученных данных с группой контроля.

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленной задачи были обследованы 30 пациенток, обратившихся с пролапсом тазовых органов POP-Q III-IV стадии в гинекологическое отделение УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» г. Минска для хирургического лечения. Группу контроля составили 20 женщин без данной патологии проходивших стационарное лечение в УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» без пролапса тазовых органов. Критериями исключения были: нейродистрофические заболевания, ранее перенесенное оперативное хирургическое лечение пациентов с пролапсом тазовых органов, наличие заболеваний приводящих к нарушению иннервации тазового дна (демиелинизирующие заболевания, опухоли центральной нервной системы и другие).

Обработка данных проводилась с использованием стандартных программ MS Excel и Statistica 7.0, оценка проводилась с использованием t-критерий Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Обследование проводилось в литотомическом положении пациента на гинекологическом кресле, после предварительного обучения пациента и последующего кратковременного отдыха. Во время обучения женщину обучали сокращению необходимой группы мышц путем введения указательного и среднего пальца в преддверие влагалища в горизонтальной плоскости и их последующего разведения с целью создания сопротивления мышцам тазового дна испытуемой женщины. При разведении пальцев исследователя, пациентку просят сжать мышцы тазового дна в противовес пальцам исследователя. После завершения обучения пациентке дается отдых в 30 минут.

Оценка производилась по Оксфордской шкале (от 0 до 5 баллов) и, в дополнении к этому, применялась оценка силы мышц тазового дна с применением динамометра НК-50 заводской номер 35122174 (свидетельство о калибровке белорусского государственного института метрологии от 06.12.2017 ВУ 01 №837-47) с закрепленным на нём влагалищным конусом. Оценка мышечной силы выполнялась трехкратно с небольшими интервалами. Повторная оценка проводилась в основной группе через 6 месяцев после проведенного оперативного лечения.

Оперативное лечение пациенток с пролапсом тазовых органов проводилось влагалищным доступом, у 15 пациентов с использованием сетчатых полипропиленовых протезов, а у 15 женщин без. У всех пациентов выполнялась леваторопластика как один из этапов оперативного лечения. Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений у оперированных пациентов выявлено не было. Послеоперационный период протекал типично, без осложнений. Пациенты выписывались на 5 сутки послеоперационного периода. Через 6 месяцев, при контрольном осмотре, рецидивов пролапса тазовых органов выявлено не было.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст пациенток основной группы составил $55 \pm 8,1$ лет, у пациентов контрольной группы $55,7 \pm 9,3$ лет, при статистическом анализе достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Индекс массы тела в основной группе составил $26,6 \pm 4,4$, а в контрольной группе $26,2 \pm 4,8$, при статистическом анализе достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Достоверных различий по паритету родов, родов крупным плодом и многоплодной беременностью между исследуемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$). Пациентки, включенные в данное исследование, не принимали препараты менопаузальной заместительной терапии.

Показатели силы мышц по данным Оксфордской шкалы у пациентов основной группы до лечения составили $2,0 \pm 0,8$, что статистически ниже ($p < 0,05$) чем в контрольной группе $3,9 \pm 0,6$. Сравнивая показатели мышечной силы до оперативного лечения и затем повторно через 6 месяцев, при анализе полученных данных, было выявлено статистически достоверное увеличение силы мышц тазового дна по Оксфордской шкале ($p < 0,05$) до $2,8 \pm 1,0$ баллов. Однако при сравнении полученные показатели оставались статистически ниже ($p < 0,05$) относительно пациентов группы контроля.

Показатели динамометрической оценки силы мышц тазового дна у пациентов основной группы до оперативного лечения составили $4,5 \pm 3,0$ ньютона, что статистически меньше ($p < 0,05$), чем у женщин из группы контроля ($16,8 \pm 0,6$ ньютонов). Через 6 месяцев после операции была повторно проведена оценка сила мышц тазового дна у пациентов основной группы, которая составила $6,8 \pm 5,4$ ньютона, что продемонстрировало статистически значимый рост ($p < 0,05$). Однако, в 10 % случаев, не зафиксирован рост силы мышц тазового дна. Сравнивая данную тенденцию с данными полученными при оценке мышц тазового дна по Оксфордской шкале, была продемонстрирована большая чувствительность динамометрии относительно оценки мышечной силы по Оксфордской шкале.

При анализе пациенток без положительной динамики по силе мышц тазового дна, не было выявлено закономерности в причинах данных показателей относительно вида операции и использования сетчатых протезов.

Выводы. Полученные данные согласуются с мировыми данными, демонстрируя, что оперативное лечение пролапса тазовых органов позволяет улучшить функциональное состояние мышц тазового дна, но не позволяет достичь показателей соответствующих показателям мышечной силы у женщин без пролапса тазовых органов. Однако данный эффект не является 100 %, что требует дальнейшего изучения данной проблемы. В данном исследовании динамометрия мышц тазового дна продемонстрировала большую чувствительность относительно оценки мышечной силы по Оксфордской шкале. Для окончательной оценки влияния оперативного лечения на силу мышц тазового дна необходимо продолжение исследования.

Литература

1. Crépin Get all / Genital prolapse in young women: a topical issue. // Bull. Acad. Natl. Med. 2007 Apr.-May. Vol. 191 (4-5). P. 827-36.
2. Mc Clurg D. et all / Pelvic floor muscle training as an adjunct to prolapse surgery: a randomised feasibility study // Int. Urogynecol J. 2014. Jul. Vol. 25 (7). P. 883-91.
3. Guan Z. et. all / Pelvic reconstruction improves pelvic floor strength in pelvic organ prolapse patients // Taiwan J. Obstet. Gynecol. 2015. Oct. Vol. 54(5). P. 519-21.
4. Куликов А.А. / Дифференцированный подход в выборе хирургической тактики ведения пациенток с пролапсом органов малого таза // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Минск. 2013. С. 12-14.
5. Laycock J. et all / Clinical evaluation of the pelvic floor // Springer, London. P. 42-47
6. Bø K., Sherburn M. / Evaluation of female pelvic-floor muscle function and strength // Phys. Ther. 2005. Mar. Vol. 85(3). P. 269-282.
7. A.L. Olsen et all / Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence // Obstetrics & Gynaecology. - 1997. - Vol. 89. - P. 501-506.

8. Løwenstein E. et al / Reoperation for pelvic organ prolapse: a Danish cohort study with 15–20 years' follow-up // *Int. Urogynecol. J.* 2017. Jul. P.3

9. Deffieux X. et al / Recommandations concernant la convalescence après chirurgie de l'incontinence ou du prolapsus genital: une enquête chez des chirurgiens français // *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2011. Vol. 40. P. 29 – 35.

10. Nguyen L. N. et al / Additional treatments, satisfaction, symptoms and quality of life in women 1 year after vaginal and abdominal pelvic organ prolapse repair // *Int. Urol. Nephrol.* 2018. Mar. P. 16.

INFLUENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PELVIC PROLAPSES ON THE FUNCTIONAL CONDITION OF PELVIC MUSCLES

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

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

Abstract. At present, pelvic prolapse is not a problem for older women, and there has been a steady decline in the average age of patients with pelvic prolapse. There is still no universal tactic for managing patients with this pathology. The introduction of mesh prostheses allowed to reduce the frequency of recurrences of pelvic prolapse, but didn't completely solve this problem. The condition of the pelvic floor muscles determines the clinical picture of the disease and influences its further development. Training pelvic floor muscles after surgical treatment of pelvic prolapse can be an effective means to improve the quality of life and reduce the frequency of pelvic prolapse recurrence.

Keywords pelvic prolapse, results of treatment, postoperative management, therapy after surgery.

Поступила 19.08.2019

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ

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

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

Резюме. В статье представлены результаты исследования показателей гемостаза у беременных женщин с угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью и привычным невынашиванием. Выявлены различия в содержании уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов и в показателях скорости агрегации, степени и времени агрегации тромбоцитов между группами пациенток, что указывает на первичное нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у женщин с осложненным течением беременности.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, гемостаз.

Введение. Беременность и послеродовой период создают благоприятные условия для тромбообразования: стресс, гиперкоагуляция, стаз крови, повреждение эндотелия сосудов [1, 2]. Компенсаторные перестройки гемостаза не всегда способны защитить организм беременной от развития тяжелой патологии. Венозная тромбофилия является

одной из ведущих причин, связанной с беременностью, материнской заболеваемостью и смертностью. Тромботические осложнения остаются проблемными в плане сохранения беременности и ее исходов [3, 4]. В группе повышенного риска по развитию тромбоэмболических осложнений относятся беременные женщины в возрасте 35 лет и старше, пациентки с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, почечной патологией, наследственными тромбофилиями [5, 6]. Достаточно высок потенциальный риск венозных тромбофилий во время беременности и в послеродовом периоде у пациенток с антифосфолипидным синдромом, дефицитом антитромбина III, гомозиготной мутацией в гене протромбина, фактора V Лейден и их сочетанием [7]. Значительная роль в развитии тромбозов вследствие активации процесса свертывания крови принадлежит нарушению сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и формированию эндотелиальной дисфункции [8], сопровождающейся изменением тромборезистентности эндотелия, активацией адгезии клеток крови к субэндотелию, увеличением экспрессии фактора Виллебранда, нарушением синтеза простаглицина I₂ и процесса фибринолиза. Традиционные коагуляционные тесты в клинической практике остаются основными показателями процесса свертывания крови и его нарушения. Главное их предназначение заключается в диагностике дефицита отдельных плазменных факторов и их ингибирования. Для выявления потенциального риска тромбоопасных состояний является оценка функциональных свойств тромбоцитов, активация которых предшествует началу нарушения плазменного звена гемостаза [9, 10, 11, 12].

Цель работы: оценить показатели системы гемостаза у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями.

Материалы и методы исследования. Обследовано 75 беременных женщин с угрожающим выкидышем (43 – 1-я группа), неразвивающейся беременностью (8 – 2-я группа), привычным невынашиванием беременности (24 – 3-я группа). Возраст женщин всех групп был в пределах 20–41 год, средний возраст составил 29,98±0,65 лет, срок гестации – от 4-х до 13 недель (8,62±0,39 недель) беременности.

Клинико-лабораторное обследование пациенток включало определение тестов коагулограммы на автоматическом анализаторе ACL-10000: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), активность факторов протромбинового комплекса (АФПК), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена, уровень Д-димера. Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) определяли по набору РФМК-тест с ортро-фенантролин гидрохлоридом производства фирмы «Технология – Стандарт» (г. Барнаул, РФ).

Агрегационную функцию тромбоцитов исследовали оптическим методом на отечественном анализаторе агрегации тромбоцитов AP 2110 ЗАО «СОЛАР» (Беларусь) с использованием 6 индукторов агрегации: адреналин (5,0 мкмоль/л), коллаген (2,0 мг/мл), аденозиндифосфат (АДФ) (0,5 и 1,5 мкмоль/л), ристомицин (1,5 мг/мл), арахидоновая кислота (1,1 мкмоль/л) производства Технология-Стандарт (г. Барнаул, РФ). В том числе, проводилось исследование спонтанной агрегации тромбоцитов.

Оценку агрегационной функции тромбоцитов проводили на основании данных скорости агрегации (%/мин), времени агрегации (мин) и степени максимальной агрегации (%) тромбоцитов.

Результаты исследования и обсуждение. Изучение адаптивных возможностей системы гемостаза во время беременности необходимо в связи со значительной ролью гемостаза в генезе развития осложнений, в том числе преэклампсии, выкидыша, антенатальной гибели плода вследствие образования тромбов в плаценте, пуповине или сосудах плода.

В таблице 1 представлены результаты показателей коагулограммы в зависимости от осложненного течения беременности. Базисные тесты коагулограммы практически

не различались между группами, отмечена лишь тенденция повышения АФПК у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Активация системы гемостаза, которая приводит к развитию тромбоза, сопровождается появлением в кровотоке специфических маркеров, отражающих степень повышения гемостатического потенциала крови. К таким маркерам относится Д-димер, который в кровотоке в стабильных условиях сохраняется около 6 часов. Д-димер является чувствительным, но не строго специфичным тестом венозного тромбоза, поскольку может повышаться при ряде других заболеваний (травмы, кровотечение, воспалительные и онкологические процессы, хирургические вмешательства). На уровень Д-димера влияет прием антикоагулянтов, на фоне которых Д-димер постепенно снижается [13, 14].

У наблюдаемых нами беременных уровень Д-димера был повышенным во всех группах, но наиболее высоким он оказался у пациенток с неразвивающейся беременностью. Следует отметить, что диапазон Д-димера колебались в широких пределах – от 191,0 нг/мл до 3395,0 нг/мл, что, вероятно, зависело от клинической картины у пациенток и отразилось на стандартном отклонении.

Растворимые фибрин-мономерные комплексы являются одним из ранних маркеров разной степени тромбинемии, повышение которых в плазме крови может указывать на активацию процесса свертывания крови. Количество РКМФ в группе беременных с привычным невынашиванием и угрожающим выкидышем в сравнении с женщинами с неразвивающейся беременностью было повышенным. Известно, что в организме беременной формируется так называемое «состояние физиологической гиперкоагуляции». По данным авторов [5, 15] установлено, что РКМФ являются показателями латентного внутрисосудистого тромбообразования. Можно предположить, что у беременных женщин с привычным невынашиванием и угрожающим выкидышем имеется латентная активация процесса свертывания крови в системе «мать-плацента-плод».

Таблица 1 – Сравнительные результаты показателей гемостаза у обследованных беременных женщин (M±m)

Показатели	Группы женщин		
	I (n=39)	II (n=8)	III (n=24)
АЧТВ, с	29,27±0,49	29,06±0,020	28,5±0,5
Ratio	1,05±0,02	1,03±0,05	1,05±0,05
ПВ, с	14,0±40,17	13,9±0,43	14,08±0,24
АФПК, %	89,47±2,78	91,98±4,87	94,57±4,41
МНО	1,08±0,02	1,06±0,03	1,07±0,01
ТВ, с	15,85±0,22	15,95±0,49	15,74±0,30
Фибриноген, г/л	4,18±0,14	4,06±0,25	4,34±0,18
Д-димер, нг/мл	673,50±388,82	1091,25±502,82	958,54±511,87
РКМФ, мг/100 мл	6,53±0,38*	4,92±0,61	7,13±0,73*

Примечание: * p < 0,05 между 1-й и 2-й; 3-ей и 2-й группами

Как видно из таблицы 1 в показателях основных базисных коагуляционных тестов различий между группами не выявлено, однако это не исключает риск тромботических осложнений. Как правило, такой риск связан с белками межклеточной адгезии и нарушением функциональной активности белков и молекул, ассоциированных с клеточным звеном гемостаза.

Проведен анализ исследования агрегационной функции тромбоцитов у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями (таблицы 2, 3, 4). Выраженная активация тромбоцитов – повышение их адгезивных и агрегационных свойств является важнейшим пусковым механизмом тромбообразования [2, 8, 15, 16].

Таблица 2 – Сравнительные результаты скорости агрегационной функции тромбоцитов (%/мин) в группах беременных женщин (M±m)

Индукторы агрегации	Группы женщин		
	I (n=39)	II (n=8)	III (n=24)
Адреналин (5,0 мкмоль/л)	4,01±0,44	7,45±0,89*	5,63±0,71
Коллаген (2 мг/мл)	6,45±0,60*	3,54±0,35	6,94±0,54*
АДФ (0,5 мкмоль/л)	24,73±1,37	28,65±2,06*	27,1±1,40
АДФ (1,5 мкмоль/л)	27,69±1,63	28,25±3,21	28,2±2,2
Ристоцетин (1,5 мг/мл)	45,31±2,86*	38,05±2,49	45,48±3,01*
Арахидоновая кислота (1,1 мкмоль/л)	11,95±3,02	13,71±5,12	12,05±4,32
Спонтанная агрегация	2,51±0,33	2,00±0,50	2,49±0,41

Примечание: * p<0,05 между 1-й, 2-й и 3-ей группами.

Анализируя скорость агрегации тромбоцитов у беременных выявлен наиболее высокий показатель с адреналином и с АДФ 0,5 мкмоль/л (p<0,05) у женщин с неразвивающейся беременностью в сравнении с беременными с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием. Скорость агрегации с коллагеном и ристоцетином оказалась выше у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием (p<0,05), чем у пациенток с неразвивающейся беременностью.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что у беременных с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием имеется повышенная адгезия тромбоцитов к компонентам субэндотелия. Агрегация тромбоцитов с коллагеном характеризует антитромботическую активность эндотелия сосудов, его способность к синтезу естественных антикоагулянтов и антиагрегантов, прежде всего простагличина I₂, тканевых активаторов плазминогена, ингибитора пути тканевого фактора, активаторов плазминогена и высвобождение их в кровоток. Субэндотелий сосудистой стенки является стимулятором адгезии и агрегации тромбоцитов, влияя непосредственно через коллаген на тромбоцитарные гликопротеиновые IIb – IIIa рецепторы. Поэтому агрегация тромбоцитов с коллагеном может указывать на тромборезистентность эндотелиальных и субэндотелиальных структур сосудистой стенки. Высокая агрегация тромбоцитов на коллаген свидетельствует о нарушении гемостаза на микроциркуляторном уровне.

Высокая скорость агрегации тромбоцитов с ристоцетином, вероятно, связана с высвобождением мультимерных структур фактора Виллебранда, являющихся кофакторами адгезии тромбоцитов к компонентам субэндотелия.

Таблица 3 – Сравнительные результаты степени агрегационной функции тромбоцитов (%) в группах беременных женщин (M±m)

Индукторы агрегации	Группы женщин		
	I (n=39)	II (n=8)	III (n=24)
Адреналин (5,0 мкмоль/л)	15,79±1,30	29,58±2,37**	18,93±2,15
Коллаген (2 мг/мл)	69,34±3,10	62,73±5,25	69,4±4,7
АДФ (0,5 мкмоль/л)	37,01±1,90	43,41±3,60**	37,20±1,50
АДФ (1,5 мкмоль/л)	54,70±2,27	54,84±5,74	58,80±2,8
Ристоцетин (1,5 мг/мл)	83,91±2,48	79,99±4,24	83,34±4,02
Арахидоновая кислота, (1,1 мкмоль/л)	63,03±3,60	78,19±7,01**	59,07±0,63
Спонтанная агрегация	4,12±0,24	5,62±0,54**	4,0±0,28

Примечание: ** p<0,05 между 1-й, 2-й и 3-ей группами

Максимальная степень агрегации тромбоцитов была повышена у пациенток с неразвивающейся беременностью при исследовании адреналин-индуцированной

агрегации клеток, агрегации с минимальной концентрацией АДФ и агрегации с арахидоновой кислотой. Отмечена высокая степень спонтанной агрегации у пациенток с неразвивающейся беременностью в сравнении с беременными с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием. В предыдущих исследованиях [17] нами выявлены характерные изменения клеточного звена иммунной системы и цитокинового статуса у пациенток с замершей беременностью. Результаты свидетельствуют о наличии риска тромботических осложнений на период обследования у пациенток с неразвивающейся беременностью.

Таблица 3 – Сравнительные результаты времени агрегационной функции тромбоцитов (мин) в группах беременных женщин (M±m)

Индукторы агрегации	Группы женщин		
	I (n=39)	II (n=8)	III (n=24)
Адреналин (5,0 мкмоль/л)	5,59±0,59	4,81±0,28	5,32±0,53
Коллаген (2 мг/мл)	8,50±0,34	8,26±0,86	8,20±0,30
АДФ (0,5 мкмоль/л)	2,65±0,28	2,77±0,67	2,70±0,40
АДФ (1,5 мкмоль/л)	5,48±0,23	5,83±0,82	5,30±0,30
Ристоцетин (1,5 мг/мл)	8,66±0,21	8,68±0,60	8,34±0,39
Арахидоновая кислота, (1,1 мкмоль/л)	8,30±0,39	7,35±1,13	8,68±0,39
Спонтанная агрегация	8,72±0,18*	7,06±1,25	6,18±0,58*

Время спонтанной агрегации тромбоцитов оказалось наиболее длительным у беременных с угрожающим выкидышем, а наиболее коротким – у беременных с привычным невынашиванием ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты исследования показателей системы гемостаза у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями свидетельствуют о риске осложнений. Ведение беременности у таких пациенток требует дальнейшего изучения тромбоцитарных механизмов гемостатических реакций, применения современных лабораторных методов диагностики тромбоцитопатий беременных, что позволит снизить репродуктивные потери.

Литература

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромботические состояния в акушерской практике. М.: Медицина.– 2001.– 703 с.
2. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике/ А.Д. Макацария [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.– 304 с.
3. Шмаков Р.Г., Каримова Г.Н., Полушкина Е.С. Основные современные принципы профмлактики венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве. CONSILIUM medicum. – Т.19. №6, 2017. – С. 32–36.
4. Венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии / Озолина Л.А. [и др.] – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015.– 256 с.
5. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии.– 2015.– 1.– С. 36–48.
6. Курлович, И.В. Анализ течения беременности и родов у женщин с наследственными тромбофилиями, осложнений беременности и перинатальных исходов / И.В. Курлович, М.В. Белуга, В.В. Римашевский, Р.Н. Демидова, Е.Т. Зубовская, И.В. Митрошенко, Т.Ю. Юркевич, Р.Н., Е.Н. Сержпнкова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов. Минск, 2016. – Выпуск. 9.– С. 53–62.
7. Макацария, А.Д. Антифосфолипидный синдром. / А.Д.Макацария, В.О. Бицадзе. Москва. – 2010. – 33 с.
8. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник, Чита.– 2010. – 832 с.
9. Шитикова А.С. Механизм действия ацетисалициловой кислоты на процессы гемостаза // Медицинский академический журнал.– 2003. – №1. – С. 23–35.

10. Берковский А.Д., Васильев С.А., Жердева Л.В. и др. Пособие по изучению адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. Москва.– 2007, 29 с.
11. Зубовская Е.Т., Вильчук К.У., Курлович И.В., Дворников С.С., Комяк Д.И. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике: пособие для врачей.– Минск: ЧУП «Проня-Плюс», 2018.– 88 с.
12. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М Сидельникова.– Москва: «Медицина», 2011. – 176 с.
13. Bates, S. M. A latex D-dimer reliabby excludes Uenous thromboembolism / S. M.Bates [et all]. – Arch. Intern. Med. – 2001. – N 161. – P. 447–453.
14. Папаян Л.П., Князева Е.С. Д-димер в клинической практике, Пособие для врачей. – М., 2002. – 20 с.
15. Вовк, И.Б. Патогенетические звенья ранних потерь беременности / И.Б Вовк, О.В Трохимович, О.О. Ревенько // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013. – С.8 – С.14.
16. Гуменная О.А., Бочнюк Е.А., Карданов Е.З. Референсные интервалы агрегации тромбоцитов для беременных. // Лаборатория.– № 2.– 2017. – 15.
17. Курлович И.В. Диагностика нарушений иммунного механизма у женщин осложненным течением беременности и репродуктивными потерями / И.В. Курлович, К.У. Вильчук, М.В. Белуга, Е.Т. Зубовская Т.Ю. Юркевич, И.В Митрошенко, Р.Н. Демидова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов.– Минск, 2018. – Выпуск 11. – С. 84–88.

DIFFERENTIATED APPROACH TO THE ASSESSMENT OF HEMOSTASIS SYSTEM PERFORMANCE IN PREGNANT WOMEN WITH COMPLICATED PREGNANCY AND REPRODUCTIVE LOSSES

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

*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. The article presents the results of a study of hemostasis in pregnant women with a threatening miscarriage, an undeveloped pregnancy and habitual miscarriage. Differences were revealed in the content of the level of soluble fibrin-monomer complexes and in terms of the rate of aggregation, the degree and time of platelet aggregation between groups of patients, which indicates a primary violation of vascular-platelet hemostasis in women with complicated pregnancy.

Key words: pregnancy, miscarriage, hemostasis.

Поступила 18.10.2019

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

**Кухарчик Ю.В.¹, Гутикова Л.В.¹, Кузьмич И.И.¹, Кухарчик И.В.¹,
Колесникова Т.А.²**

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

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

Резюме. Представлены результаты миомэктомии у 73 женщин репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией. Установлены факторы, влияющие на возникновение беременности после миомэктомии, такие как возраст, сочетание с эндометриозом, с бесплодием и невынашиванием гестации. Согласно

результатам исследования, беременность и роды после миомэктомии доношенным плодом произошли у 76,7 % обследованных женщин.

Ключевые слова: миома матки, невынашивание беременности, эндометриоз, бесплодие, миомэктомия.

Введение. Одной из наиболее часто встречающихся опухолей репродуктивной системы у женщин является миома матки (ММ). Согласно статистике, более 50 % от числа всех пациенток отделений оперативной гинекологии составляют женщины с данной патологией [1, 2, 5].

Частота ММ колеблется от 25 до 35 % у женщин репродуктивного возраста, возрастая до 43–52 % у женщин в перименопаузальном возрасте [2–5]. В настоящее время не является редкостью выявление миоматозных узлов у женщин в 20–30-летнем возрасте. Следует отметить, что лечение этого заболевания у молодых женщин является крупной проблемой во всем мире, поскольку консервативные методы терапии часто оказываются неэффективными, а рост ММ серьезно ухудшает соматическое и репродуктивное здоровье, зачастую ставя вопрос о калечащей операции. По разным данным, восстановление генеративной функции после миомэктомии (МЭ) наблюдается в 5–69 % случаев [1, 2, 4, 5]. Рассчитывать на наступление беременности после миомэктомии может каждая вторая-третья женщина [3–5].

В связи с этим поиск рациональных методов лечения ММ женщины молодого возраста является актуальной задачей, решение которой возможно только после всестороннего анализа имеющейся научной информации, выбора наиболее оптимальных алгоритмов лечения с учетом объективной картины имеющейся патологии.

Цель работы: проанализировать степени восстановления репродуктивной функции у женщин после перенесенной миомэктомии.

Материалы и методы исследования. Нами проведен ретроспективный анализ 73 историй болезни женщин, проходивших стационарное лечение в УЗ «ГОКПЦ». В первую группу вошло 37 женщин с миомой матки, вторую группу составили 36 пациенток с миомой матки и эндометриозом. Всем пациенткам, вошедшим в исследование, на этапе прегравидарной подготовки выполнена миомэктомия.

Женщины всех групп сопоставимы по возрасту. Средний возраст обследованных первой группы составил $29,6 \pm 8,4$ года, второй группы – $28,7 \pm 9,1$ года ($p > 0,05$). Анализ антропометрических данных у пациенток не выявил статистических отличий. Индекс массы тела в 91% случаев соответствовал норме и в среднем составил $23,1 \pm 0,2$ кг/м².

В ходе исследования проведена оценка анамнеза, результатов клинико-лабораторного и инструментального методов обследования. Статистическая обработка собственных данных производилась с применением статистических пакетов Statistica 10.0, Microsoft Excel 2013.

Результаты исследования и обсуждение. Анализ менструальной функции пациенток обследованных групп показал, что возраст менархе, длительность менструального цикла и его продолжительность были сопоставимы, соответствовали нормам начала и становления полового развития.

В первой группе ММ впервые выявлена у 24,3 % пациенток. У 40,5 % длительность составляла 1–2 года, у 24,3 % – от 2 до 5 лет, у 10,9 % – более 5 лет. Следует отметить, что 18,9 % обследованных к моменту операции не жили половой жизнью. Установлено, что у 40,5 % женщин, состоявших в браке, имело место бесплодие (первичное – у 67,6 %, вторичное – у 32,4 %). Длительность первичного и вторичного бесплодия у 45,9 % женщин колебалась от 3 до 8 лет. При этом ни у одной женщины не было абортов. В анамнезе выявлено, что у 21,6 % состоявших в браке женщин отмечалось невынашивание беременности.

45,9 % женщин первой группы, состоящих на учете по поводу ММ, использовали консервативное лечение этого состояния на этапе предоперационной подготовки.

Основными показаниями к МЭ в виде моносимптомной ММ явились: обильные менструации с анемизацией у 29,7 %, симптом боли – у 24,3 % женщин. Сочетанными показаниями к операции у 27,0 % пациенток – обильное кровотечение и боли, у 5,4 % – быстрый рост и кровотечение, у 2,7 % – боли и быстрый рост. Сочетание всех трех симптомов имело место у 8,1 % женщин. Общий размер пораженной матки колебался от 7 до 16 недель беременности.

ММ впервые выявлена у 30,5 % женщин второй группы. Установлено, что длительность заболевания 1–2 года была у 38,9% женщин, от 2 до 5 лет – у 19,5 %, свыше 5 лет – у 11,1 %. Симптомная ММ диагностирована у 36,1 % пациенток, бессимптомное течение наблюдалось у 63,9 %. Болевой симптом встречался у 55,6 % обследованных, боли и кровотечения – у 8,3 %. Не жили половой жизнью к моменту операции 5,6 %. У 28,8 % женщин второй группы отмечалось бесплодие. При этом первичное бесплодие – в 13,9 % случаях, вторичное – у 86,1 % обследованных. Из анамнеза установлено, что у 5,6 % женщин, состоящих в браке отмечено невынашивание беременности. Эти пациентки имели от 1 до 2 детей, до 3 самопроизвольных выкидышей, отсутствие аборт.

8,3 % женщин второй группы получали консервативное лечение ММ – без эффективности. Все пациентки этой группы прооперированы, помимо МЭ выполнено удаление эндометриoidных кист яичников и эндометриoidных очагов на брюшине прямокишечно-маточного углубления и пузырно-маточной области. Общий размер пораженной матки колебался от 8 до 14 недель беременности.

Доступ для вхождения в брюшную полость – лапаротомия по Пфанненштилю у 89,0 % женщин, нижнесрединный доступ – у 11,0 % пациенток. При ревизии матки уточнялись локализация миоматозных узлов, их размеры, количество. Многоузловая ММ отмечалась у 50,7 % женщин. Размеры миоматозных узлов колебались от 4 до 20 см, при этом узлы размерами от 7 до 22 см выявлены у 87,7 % обследованных.

Следует отметить, что если среди женщин с первичным бесплодием интрамуральных и интрамурально-субмукозных узлов в сумме было 67,6 % и 55,5 %, то среди женщин с вторичным бесплодием эти показатели составляли 51,4 % и 36,1 %, соответственно в первой и второй группах. Число пациентов с единичными миоматозными узлами среди женщин с первичным и вторичным бесплодием существенно не различалось: 35,6 % – с первичным бесплодием, 31,5 % – с вторичным. Число пациенток с миоматозными узлами в количестве до 4 и более было соответственно 20,5 % и 24,7 %. При сравнении числа женщин с крупными миоматозными узлами (6 см и более), каких-либо различий между женщинами с первичным и вторичным бесплодием не выявлено – соответственно 87,7 % и 84,9 %. Следовательно, можно предположить, что на первичное и вторичное бесплодие влияние оказывают только уровень залегания и размер миоматозных узлов. Что касается уровня расположения миоматозных узлов в зависимости от числа их, то наблюдается равномерное их распределение, за исключением интрамурально-субмукозной локализации, которая доминирует, что может рассматриваться как фактор риска невынашивания. Такое же рассмотрение относительно размеров миоматозных узлов показало заметное влияние на невынашивание беременности глубоких форм локализации миоматозных узлов (включая интралигаментарную) и размеры миоматозных узлов.

Нами проведен анализ репродуктивной функции после МЭ у женщин, живших в браке и заинтересованных в наступлении беременности. Планирование гестации допускалось после шестимесячной реабилитации, которая включала: первое – контрацепция, устранение патологических процессов, вызванных оперативным вмешательством (восстановление трудоспособности, коррекция анемии, поддержание психоэмоционального статуса), обеспечение благоприятных условий для заживления тканей и формирования полноценного рубца на матке, проведение терапии,

направленной на предупреждение рецидивов ММ, лечение сопутствующего эндометриоза; второе – прегравидарная подготовка.

Забеременело 75,7% женщин первой группы и 77,8 % пациенток второй группы. Течение гестации осложнилось самопроизвольным абортom у 5,4% (первая группа) и 11,1 % (вторая группа) и у 2,7% (первая группа) и 2,8 % (вторая группа), соответственно до 12 недель и после 18 недель. Беременность закончилась родами у 86,1 % женщин второй группы и 91,9% пациенток первой группы.

У обследованных первой группы 89,2 % женщин беременность наступала в первые 1,5 года после МЭ, а в последующий период – только у 10,8 %. Свыше 5 лет после МЭ беременность среди заинтересованных пациенток не наступала. Что касается женщин второй группы, то реализация репродуктивной функции у них наступила у 88,9% женщин в первые 1,5 года после МЭ, а в последующий период – только у 11,1 %.

В структуре осложнений беременности, наступивших после МЭ, занимает угроза прерывания, а среди женщин с невынашиванием выявлен максимальный показатель – 81,1% (первая группа) и 86,1% (вторая группа).

Все пациентки родоразрешены путем операции кесарево сечение: в экстренном порядке – 12,3 %, в плановом – 87,7 %. Перинатальных потерь не было, признаков несостоятельного рубца после МЭ не установлено. Повторные беременности с рождением второго здорового новорожденного после МЭ в группах обследованных женщин имели место у 16,4 %.

Полученные нами данные демонстрируют эффективность МЭ в восстановлении фертильности и указывают на существенную роль ММ в возникновении бесплодия и невынашивания беременности. Имеющееся возрастание частоты эндометриоза, трубноперитонеального фактора могут указывать на комбинированный генез бесплодия при ММ. Подтверждением этому является тот факт, что не все женщины с бесплодием после МЭ успешно реализуют свою репродуктивную функцию: у 57,5 % женщин с бесплодием (первичное и вторичное вместе) после МЭ наступила беременность. Результаты проведенного анализа показали, что из клинических факторов наибольшее влияние на возникновение бесплодия, помимо ММ, оказывал эндометриоз, частота которого среди данной группы пациентов многократно возрастала.

Заключение. Таким образом, ведущим методом лечения миомы матки у молодых женщин с нереализованной репродуктивной функцией является миомэктомия. Традиционный способ проведения операции у них является оптимальным способом вмешательства, который позволяет добиться лучших результатов фертильности и избежать осложнений последующей гестации. Согласно результатам исследования, беременность и роды после миомэктомии доношенным плодом произошли у 76,7 % обследованных женщин.

Литература

1. Краснопольский, В.И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В.И.Краснопольский, Л.С.Логугова, С.Н.Буянова // М.: Миклош. – 2005. – 162 с.
2. Опыт лечения пролиферативных процессов матки у женщин, страдающих бесплодием / Л.А.Щербакова [и др.]// Опухоли женской репродуктивной системы. Маммология /онкогинекология. – 2012. – №2. – С.73–77.
3. Borja de Mozota, D. Fertility, pregnancy outcomes and deliveries following myomectomy: experience of a French Caribbean University Hospital / D.Borja de Mozota, P.Kadhel, E.Janky //Arch. Gynecol. Obstet.– 2014.-№289(3). – P.681–686.
4. Brady, P.C. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy/P.C.Brady, A.K.Stanic, A.K.Styer // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2013. – №25(3). –P.255–259.
5. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids/ F.M.Reis [et al.] // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2016. – Vol. 34. – P.13–24.

REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN AFTER MYOMECTOMY

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

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

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

Summary. The results of myomectomy in 73 women of reproductive age with unrealized reproductive function are presented. Factors affecting the occurrence of pregnancy after myomectomy, such as age, combination with endometriosis, infertility, and miscarriage, have been established. According to the research results, pregnancy and childbirth after myomectomy with a full-term fetus occurred in 76,7% of the examined women.

Key words: uterine myoma, miscarriage, endometriosis, infertility, myomectomy.

Поступила 01.08.2019

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Лучко С.А., Михалевич С.И.

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

Резюме: проведен клинико-статистический анализ медицинской документации 211 пациенток с многоплодной беременностью, находившихся под наблюдением в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». 1-ю (основную) группу составили 124 беременные с многоплодием после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), вторую группу – 87 женщин со спонтанно наступившим многоплодием. Средний возраст женщин 1 группы был $33,6 \pm 4,5$ года, 2 группы – $31,8 \pm 4,5$ лет. 72,2 % пациенток вступили в программу ЭКО в позднем репродуктивном возрасте. Каждая пациентка с бесплодием имела в среднем $2,3 \pm 0,2$ фактора бесплодия. Резервом снижения частоты кесарева сечения при индуцированных двойнях можно рассматривать, в первую очередь, женщин в возрасте до 35 лет, преимущественно с трубно-перитонеальным или мужским фактором бесплодия, имеющих не более 3-х попыток ЭКО в анамнезе, в головном предлежании обоих плодов, при отсутствии признаков фето-плацентарной недостаточности (ФПН), при обязательном информированном согласии пациентки.

Ключевые слова: многоплодная беременность, акушерские осложнения, перинатальные исходы.

Введение. Метод ЭКО прочно вошел в арсенал средств лечения бесплодия, используемых в ситуациях, когда оказываются бессильными другие методы восстановления естественной фертильности. Вспомогательные репродуктивные технологии обеспечивают лишь эффективное зачатие, но при этом порождают проблему оптимальных подходов к тактике ведения и родоразрешения у женщин с индуцированным многоплодием [3]. Внедрение современных технологий в медицину значительно улучшило перинатальные исходы при многоплодной беременности. Однако, показатели перинатальной заболеваемости и смертности по-прежнему в 4–8 раз выше, чем при одноплодной беременности [1, 3]. Наступившая в результате ЭКО многоплодная беременность весьма уязвима. Доказано, что преждевременные роды, причины невынашивания беременности после ЭКО, обусловлены многоплодием, и единственным эффективным методом профилактики является селективный перенос

одного эмбриона [2]. В то же время перенос одного эмбриона резко снижает частоту наступления беременности. Наступление беременности в программах ЭКО является лишь начальным этапом: перед акушерами стоит задача обеспечить адекватный контроль за течением беременности, прогнозирование и нивелирование возможных осложнений, своевременное родоразрешение и рождение здоровых детей [2, 3].

Цель исследования: изучить особенности течения беременности и родов с многоплодием после ЭКО.

Материалы и методы исследования: в исследование были включены 211 беременных женщин, из которых были сформированы две клинические группы. 1-я (основная), группа включала 124 беременных с многоплодием после ЭКО и ПЭ, 2-ю группу составили 87 женщин со спонтанно наступившей беременностью двойней.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст женщин 1-й группы составил – $33,6 \pm 4,5$ лет; во 2 группе – $31,8 \pm 4,5$ года. Средний возраст женщин с первичным бесплодием составил – $30,6 \pm 4,5$ лет; со вторичным бесплодием – $32,7 \pm 4,5$ года. При этом средний возраст пациенток со вторичным бесплодием, забеременевших тройней был значительно выше, и составил $34,6 \pm 3,8$ года. Необходимо отметить, что в репродуктивном возрасте до 30 лет находилось лишь 18,2 % пациенток, родивших тройню. Из общего числа женщин в возрасте до 30 лет было 27,6 %, от 30 до 40 лет – 64,2 %, старше 40 лет – 8,2 %.

Среднее образование было у 25 (20,2 %) женщин, у 47 (37,9 %) – среднее-специальное и у 52 (41,9 %) – высшее образование. Все пациентки состояли в зарегистрированном браке, повторный брак был у 19 (15,3 %), в том числе у пациенток с двойней – 15 (16,9 %), с тройней – 4 (11,4 %). Достоверно чаще в повторном браке состояли пациентки с вторичным бесплодием ($35,2 \pm 0,8\%$, $P < 0,001$) в сравнении с пациентками с первичным бесплодием ($6,25 \pm 0,8\%$).

Средний возраст супругов у женщин с первичным бесплодием составил $34,6 \pm 2,6$ года, с вторичным бесплодием – $38 \pm 2,6$ лет.

Из анамнеза женщин установлено, что менструации начались в возрасте $13,8 \pm 1,6$ лет у пациенток с первичным бесплодием, и в $12,2 \pm 1,6$ лет – с вторичным бесплодием. Длительный менструальный цикл ($34,5 \pm 2,1$ день) имели 14 (23,3 %) пациенток с первичным бесплодием. Альгодисменорея была у 10 (19,6%), вторичная аменорея – у 8 (15,6%) пациенток с вторичным бесплодием. Средний возраст начала половой жизни составил $19,2 \pm 1,6$ лет – у женщин с первичным бесплодием и $16,2 \pm 1,6$ лет – с вторичным бесплодием.

Длительность бесплодия колебалась у женщин с первичным бесплодием от 3 до 15 лет, (в среднем $9,4 \pm 1,2$ лет), с вторичным бесплодием – от 2 до 9 лет ($6,4 \pm 1,2$ лет). При этом длительность лечения составила у женщин с первичным бесплодием – $8,6 \pm 1,4$ лет, с вторичным бесплодием – $6,9 \pm 1,4$ лет. После первой попытки ЭКО беременность наступила у 40 (75 %) с первичным бесплодием и у 41 (64,1 %) – с вторичным, 3 и более попыток ЭКО было у 15 (12,1 %) пациенток.

В изучаемой группе женщин одну беременность в анамнезе имели 58,9 % (30) женщин с вторичным бесплодием, две – 21,6 % (11), три и более – 19,6 % (10). Паритет беременности на 1 женщину со вторичным бесплодием, родивших двойню составил 1,27, а родивших тройню – 1,3. Роды в анамнезе были у 8 (13,3 %) женщин.

В анамнезе женщин с вторичным бесплодием выявлены следующие репродуктивные потери: внематочная беременность 29 (48,3 %), самопроизвольный выкидыш 18 (30,1 %), неразвивающаяся беременность 15 (25 %), медицинский аборт 11 (18,3 %).

При анализе причин бесплодия оказалось сложным выделить основной фактор бесплодия у данного контингента пациенток. У большинства женщин выявлялось сочетание нескольких факторов, которые могли привести к бесплодию. Каждая пациентка с бесплодием имела в среднем $2,3 \pm 0,2$ фактора бесплодия.

Необходимо отметить, что среди женщин с первичным бесплодием ведущей причиной является трубно-перитонеальный фактор, а у женщин с вторичным бесплодием преобладает сочетание нескольких факторов бесплодия. Мужской фактор, как основная причина бесплодия, в обеих группах имеет практически одинаковый удельный вес (4,1 % и 5,9 % соответственно).

В структуре причин бесплодия у женщин, с индуцированным многоплодием преобладали трубно-перитонеальный фактор (30,3 %) и сочетанные факторы (27,0 %). Среди экстрагенитальной патологии гипофункция щитовидной железы была у 19 (15,3 %) пациенток 1 группы и 10 (11,5 %) 2 группы; аутоиммунный тиреоидит – у 39 (31,5 %) пациенток с индуцированным многоплодием и у 22 (25,3%) – со спонтанным многоплодием. Экзогенно-конституциональным ожирением страдали 28 (22,6 %) и 31 (35,6 %) женщин соответственно, хроническим пиелонефритом – 16 (12,9 %) и 19 (21,8 %); хроническим тонзиллитом – 29 (23,4 %) и 21 (24,1 %) соответственно, варикозное расширение вен нижних конечностей было у 23 (18,5 %) и 27 (31 %) пациенток.

В I триместре беременности угроза прерывания беременности была выявлена у 56,8 % пациенток 1 группы и у 35,5 % пациенток 2 группы. Основными причинами угрозы у пациенток основной группе явились: синдромом гиперстимуляции яичников 8,1 %, угроза выкидыша 24,3 %, у 21,6 % – начавшийся выкидыш, характеризующийся появлением кровянистых выделений из половых путей. У пациенток во 2 группе были: умеренная рвота беременных у 12,9 %, угроза выкидыша у 16,1 %, начавшийся выкидыш 6,5 %. Причиной кровянистых выделений были: предлежание хориона одного из плодов; отслойка хориона у одного из плодов; гематома в связи с саморедукцией одного из плодов (у 2 пациенток). Данным пациенткам проводилась гестагеновая поддержка под контролем уровня прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови. При оценке концентрации прогестерона у беременных с многоплодием, в том числе и после ЭКО, уровень его был в 1,5 раза выше, чем у беременных со спонтанным многоплодием, при этом несколько ниже был у пациенток с кровянистыми выделениями. Наибольшей прогностической ценностью для развития беременности в ранних сроках, является уровень эстрадиола, а также эстрадиол/прогестероновый коэффициент. У 62 (71,3 %) пациенток со спонтанной многоплодной беременностью указанный коэффициент соответствовал 1,5, либо был незначительно ниже, что не требует длительной гестагеновой поддержки. Гиперандрогения, обусловленная врожденной дисплазией коры надпочечников (ВДКН) была диагностирована у 29 (23,4 %) пациенток 1 группы и у 18 (20,7 %) – 2 группы. Исследование уровня гормонов щитовидной железы во время беременности выявило снижение уровня свободного тироксина у каждой 4-й беременной с многоплодием после ЭКО. У беременных со спонтанной многоплодной беременностью гестационный гипотироз был выявлен у 11 (12,6 %) пациенток.

Во II триместре угроза прерывания беременности сохранялась у 48 % беременных в 1 группе, и у 27 % – во 2 группе. Клинические проявления угрозы прерывания беременности у пациенток с индуцированной беременностью наблюдались в 16–21 неделю, а при спонтанном многоплодии – 19–24 недели. Причиной угрозы прерывания беременности явилась истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) у 52 (41,9 %) беременных при индуцированном многоплодии, и у 27 (31,2 %) при спонтанном многоплодии. Хирургическая коррекция ИЦН выполнена 39 (75 %) пациенткам 1 группы, 21 (77,8 %) пациентке 2 группы – поставлен акушерский разгружающий силиконовый перфорированный пессарий.

В III триместре угроза преждевременных родов отмечалась у 39 (31,5 %) пациенток 1 группы и 21 (24,1 %) 2 группы. При этом удельный вес преэклампсии легкой и средней степени составил 29,2 % и 24,2 % соответственно. Диагностированная хроническая ФПН, подтвержденная с помощью методов УЗИ и ДПП, морфологически

была выявлена у 69,4 % беременных с многоплодием после ЭКО и у 57,9 % – у беременных со спонтанным многоплодием. Для многоплодной беременности характерно диссоциированное развитие плодов. При индуцированном многоплодии удельный вес его составил 22,4 % – при двойне и 29,8 % – при тройне, при спонтанном многоплодии – 16,8 %.

В результате проведенных терапевтических мероприятий нам удалось пролонгировать беременность до доношенного срока у 78 (87,6 %) пациенток с двойней после ЭКО и у 20 (57,1 %) – с тройней до 36–37 недель, у 81 (93,1 %) пациентки – при спонтанном многоплодии. При индуцированной двойне роды проведены через естественные родовые пути у 21 (23,6 %) беременных, при спонтанном многоплодии – у 57 (65,5 %) пациенток. Резервом снижения частоты кесарева сечения при индуцированных двойнях можно рассматривать, в первую очередь, женщин в возрасте до 35 лет, преимущественно с трубно-перитонеальным или мужским фактором бесплодия, имеющих не более 3-х попыток ЭКО в анамнезе, в головном предлежании обоих плодов, при отсутствии признаков ФПН, при обязательном информированном согласии пациентки.

Выводы:

1. Анализ данных соматической патологии наблюдавшихся беременных не выявил значимых различий среди пациенток изучаемых групп.
2. Течение беременности у пациенток с мужским фактором бесплодия достоверно не отличается от женщин со спонтанно наступившей беременностью.
3. Длительная прогестероновая поддержка не является гарантией благоприятных исходов и эффективно проявляет себя в комплексном подходе к лечению.
4. Для эффективного мониторинга течения многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО, необходимо принимать во внимание фактор бесплодия, прогнозируя возможность осложнений.

Литература

1. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство / Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд. испр. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 784 с.
2. Сидельникова В.М., Стрельченко М. Б., Хаджаева З.С., Кирюшенков П.А. // Экстракорпоральное оплодотворение и его направление в лечении женского и мужского бесплодия / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова. – М., 2004. – С 574–597.
3. Стрельченко М.Б. особенности течения беременности после ЭКО и ПЭ: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – М., 2002.

MULTIPLEPREGNANCYAFTEREXTRACORPORALFERTILIZATION: PECULIARITIESOFCLINICALCOURSE

Luchko S.A., Mikhalevich S.I.

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

Summary. The clinical and statistical analysis of the medical records of 211 patients with multiple pregnancy, under observation at the State RSPC «Mother and Child». 1st (basic) group consisted of 124 women with multiple pregnancy after IVF, the second group – 87 women with spontaneous matured multiple pregnancy. The average age of women 1 group was $33,6 \pm 4,5$ years, 2 group – $31,8 \pm 4,5$ years. 72,2 % of the patients entered into the program of IVF in late reproductive age. Each patient with infertility had an average of $2,3 \pm 0,2$ sterility factor. Reserve for reducing the frequency of caesarean section when induced double can be seen, first and foremost, women under the age of 35 years, mainly with tuboperitoneal or male

factor infertility, having not more than 3 IVF attempts in history, in cephalic presentation both fetuses at FPN no symptoms at obligatory informed consent of the patient.

Keywords: multiple pregnancies, obstetric complications, perinatal outcomes.

Поступила 22.10.2019

РОЛЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

**Марковская Т.В., Слободин Ю.В., Казакевич А.И., Смоленский А.З.,
Комиссаров К.С.**

*ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» Управления делами
Президента Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлены современные данные об этиологии возникновения рака шейки матки (РШМ) – как жизнеугрожающего заболевания. Проведен анализ 142 случаев, предварительно прошедших онкоцитологический скрининг женщин, поступивших на гистероскопию (ГС) в гинекологическое отделение ГУ «РКМЦ» Управления делами Президента РБ. Представлены два клинических примера выявления ранних форм РШМ после проведенного раздельного диагностического выскабливания (РДВ) в рамках ГС у пациенток с различной гинекологической патологией.

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, скрининг.

Введение. Ежегодно причиной смерти у 250 000 женщин во всем мире является РШМ [1]. Считается общепризнанным, что вирус папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР) является определяющим фактором в развитии тяжелых цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN 2–3), а также РШМ. Как правило, ВПЧ обнаруживается практически во всех случаях онкологической патологии шейки матки [2]. Из известных сегодня 170 типов ВПЧ выделяют штаммы ВПЧ-ВКР, к которым относятся: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Некоторые типы ВПЧ рассматриваются как предположительно канцерогенные: 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73, 82. Около 70 % случаев РШМ ассоциировано с генотипами 16 и 18. Наличие данных типов ВПЧ обуславливает наиболее высокий риск развития рака в течение 10 лет [3].

Диагностические возможности современной медицины позволяют сегодня выделить не только тип, но и род папилломавирусов. Так типы ВПЧ, ассоциированные с развитием CIN 2–3 и РШМ, входят в род альфа папилломавирусов, в котором выделяют видовые группы $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, различающиеся по распространенности и патогенности. Также в настоящее время существует возможность исследования генов E6/E7 ВПЧ, отвечающих за регуляцию жизненного цикла вируса и определяющих его онкогенный потенциал [4, 5]. Поиск дополнительных факторов прогрессии CIN способствует повышению уровня выявления рисков развития цервикальной патологии у женщин. Доказано, что к факторам, свидетельствующим о прогрессии, относятся: изменения в уровне экспрессии микро-РНК – потенциальных онкомаркеров [6, 7], а также наличие агрессивных вариантов ВПЧ. Данный подход определяет более частое наблюдение за пациенткой до развития CIN. В случае наличия CIN 1 у пациенток старше 35 лет рекомендуется эксцизионное либо деструктивное лечение без периода наблюдения в течение 18–24 месяцев даже с менее агрессивными вариантами ВПЧ [8]. Не смотря на многочисленные современные возможности с учетом этиологии ранней диагностики РШМ в нашей стране к скрининговому методу относится цитологическое исследование [9].

Цель работы: провести анализ результатов цитологического и патогистологического исследования, полученных при РДВ у пациенток, прошедших онкоцитологический скрининг и поступивших для ГС с различной гинекологической патологией.

Материалы и методы исследования. За три месяца (март-май) 2019 года в гинекологическом отделении ГУ «РКМЦ» Управления делами Президента Республики Беларусь нами проведено 142 ГС с РДВ у пациенток, поступивших на плановое обследование по показаниям. Средний возраст женщин составил 46,3 лет [min 26 лет; max 80 лет]. Полученные материалы были подвергнуты патоморфологическому исследованию. Также выполнялось цитологическое исследование цервикального канала, полости матки, а также брюшной полости. При поступлении в стационар все женщины за исключением четырех с CIN 1–2 (2,8 %) имели отрицательные результаты скринингового онкоцитологического исследования. Показанием для ГС, РДВ также были: миома матки с субмукозным расположением узла – 3 (2,1%); миома матки – 24 (16,9 %); полип эндометрия – 66 (46,5 %); полип цервикального канала – 9 (6,3 %); бесплодие – 5 (3,5 %); киста яичника – 7 (4,9 %); гиперплазия эндометрия – 19 (13,4 %); серозометра – 2 (1,4 %), аденомиоз – 3 (2,1 %).

Результаты исследования и обсуждение. Полученные результаты патоморфологического исследования свидетельствовали о выявлении у двух пациенток из 142 (1,4 %) микроинвазивной плоскоклеточной карциномы шейки матки на фоне CIN 3. У обеих пациенток скрининговые результаты цитологического исследования отмечены как «цитограмма без особенностей, клетки плоского и призматического эпителия».

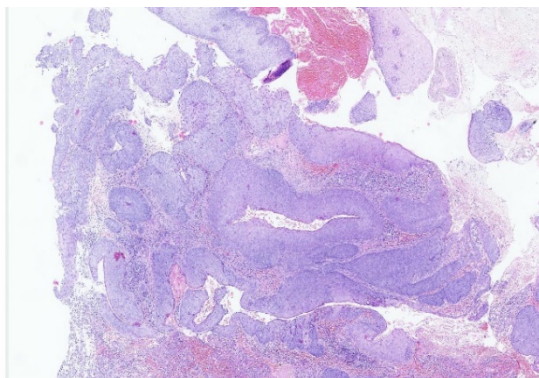
Пример 1. Пациентка Л., 54 года. Поступила для ГС, РДВ с диагнозом: Миома матки. Множественные ретенционные кисты цервикального канала больших размеров. АГ2, риск 3. ХСН. ФК 1. Н0. Ожирение 3. ИМТ 42 кг/м². Узловой зоб, эутиреоз. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Варикозная болезнь нижних конечностей.

Жалоб на момент осмотра нет. По данным УЗИ ОМТ от 12.04.2019 – патология эндометрия, миома матки небольших размеров, кистозное образование шейки матки. В анамнезе миома матки небольших размеров в течение 6 месяцев, постменопауза 1 год. Беременности – 3, родов – 2, аборт – 1. Пациентке произведена ГС, РДВ, цитологическое исследование цервикального канала, полости матки, брюшной полости. Результаты цитологического исследования: клетки призматического эпителия с признаками гиперплазии. Данные патогистологического исследования: пласты плоского эпителия с признаками HSIL, плоскоклеточной карциномы in situ. Фрагменты фиброзной стромы с инвазивными комплексами плоскоклеточного рака.

Пример 2. Пациентка Ч., 49 лет. Поступила для ГС, РДВ с диагнозом: Полип эндометрия. Киста левого яичника. Рубцовая деформация шейки матки. Хронический цервицит. Железодефицитная анемия легкой степени (Гемоглобин 99 г/л). Бронхиальная астма, неаллергическая форма легкой степени. ДН0. Варикозная болезнь нижних конечностей. Жалоб на момент поступления нет. По данным УЗИ ОМТ от 19.02.2019 – полип эндометрия. В анамнезе киста левого яичника 10 лет, ДЭК шейки матки 20 лет назад. Беременности – 3, родов – 2, вакуумаспирация – 1. Menarche с 14 лет, менструации по 3–5 дней, через 30–45 дней, нерегулярные в последнее время, обильные, болезненные, П.М. 30.03.2019. Пациентке произведена ГС, РДВ, биопсия шейки матки, цитологическое исследование цервикального канала, полости матки, брюшной полости. Данные цитологического исследования: клетки плоского и призматического эпителия; патогистологического исследования: микроинвазивная плоскоклеточная карцинома шейки матки на фоне HSIL (CIN 3) (Рис. 1–7). Железистый полип эндометрия функционального типа.

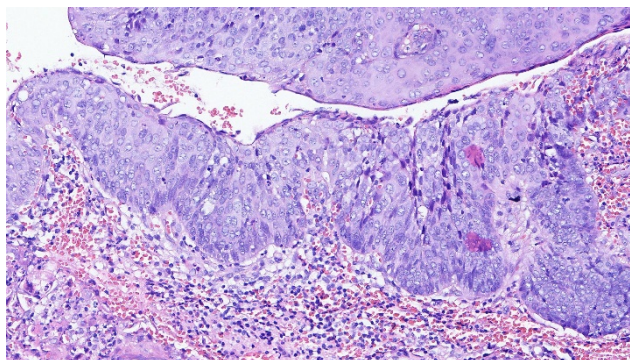
В своей работе мы приводим объективные данные патоморфологического исследования, подтверждающие наличие микроинвазивной плоскоклеточной карциномы шейки матки, которые представлены рисунками 1–7.

На рисунке 1 виден экзоцервикс, покрытый пролиферирующим, на большом протяжении диспластическим многослойным плоским эпителием. Эпителиальный пласт характеризуется очень неравномерной толщиной за счет очаговых его утолщений, акантотических разрастаний вглубь, распространения на предсуществующие эндоцервикальные железы с полным их замещением.



**Рисунок 1 – Биоптат слизистой ш/матки. Обзорный снимок.
Подозрение на микроинвазию в отдельных участках (x40)**

Рисунок 2 демонстрирует участок слизистой ш/матки с картиной HSIL без микроинвазии (деталь) (x200). Данный снимок представляет эпителиальный пласт с картиной HSIL (CIN3, рак in situ). Эпителиальный пласт имеет неравномерную толщину за счет переменных акантотических разрастаний, на всю толщу состоит из пролиферирующих атипичных крупных клеток с крупными округлыми и овальными ядрами, выраженными ядрышками. На всех уровнях эпителиального пласта встречаются атипичные митозы и апоптотические тела, поверхность очагово изъязвлена. Следует обратить внимание на четкую нижнюю границу эпителия, что говорит об отсутствии инвазии.



**Рисунок 2 – Тот же снимок. Участок слизистой ш/матки с картиной HSIL
без микроинвазии (деталь) (x200)**

На рисунке 3 виден участок эпителиального пласта с глубоким акантотическим разрастанием в подлежащую строму. Эпителий с признаками HSIL на всю толщу (атипия, митозы, апоптозы). Обращает на себя внимание очень неровная, зубчатая нижняя граница, от основной массы эпителия отходят выросты в виде «язычков» с заостренными и угловатыми контурами, которые внедряются в подлежащую строму. Языкообразные выросты эпителия неравномерной толщины, с угловатыми контурами, их разнонаправленность, а также реакция окружающей стромы в виде повышения клеточности, появления в составе клеток большого количества миофибробластов и накопление коллагена (т.н. десмоплазия) – указывают на микроинвазию.

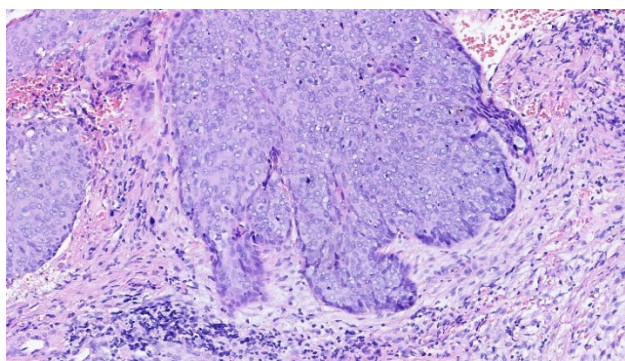


Рисунок 3 – Тот же снимок. Участок слизистой ш/матки с картиной HSIL с микроинвазией (деталь) (x400)

Снимок 4 ярко демонстрирует диспластический эпителий с очагом микроинвазии. От эпителиального пласта отходят небольшие разнонаправленные тяжи с заостренной и несколько угловатой конфигурацией. Очагово в базальных клетках отмечается легкая эозинофилия (интенсивно розовая окраска), отсутствующая в остальных местах. Эта эозинофилия – признак появления и накопления цитокератина в клетках. В норме этого не должно происходить в базальных клетках, которые являются неспециализированными. Накопление кератина в базальных клетках (т.н. феномен «парадоксального созревания») – также признак микроинвазии.

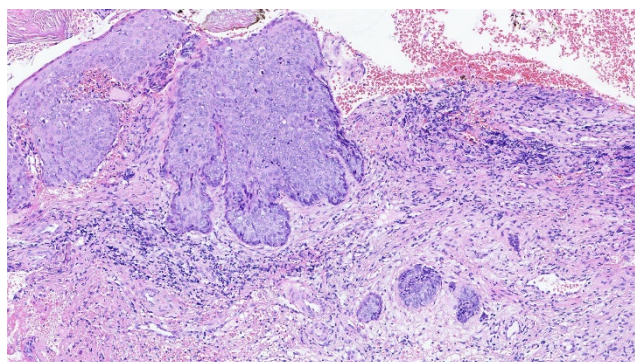


Рисунок 4 – Тот же рисунок (x300). Участок слизистой ш/матки с картиной HSIL с микроинвазией

На снимке 5 эпителиальный пласт с очагом микроинвазии. Обращает на себя внимание десмоплазия стромы, а также наличие в глубине нескольких мелких диспластических эпителиальных комплексов, не связанных с основным эпителием. Эти комплексы очень подозрительны в отношении того, что являются инвазивными.

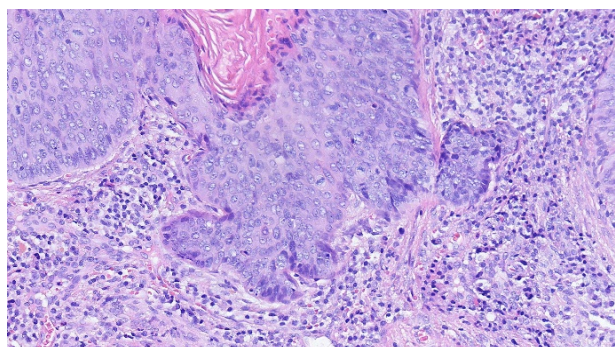


Рисунок 5 – Тот же случай (x200). Участок слизистой ш/матки с картиной HSIL с микроинвазией

В соскобе из цервикального канала (Рис.6) четко визуализируется пласт диспластического плоского эпителия с хорошо заметным очагом «парадоксального созревания».

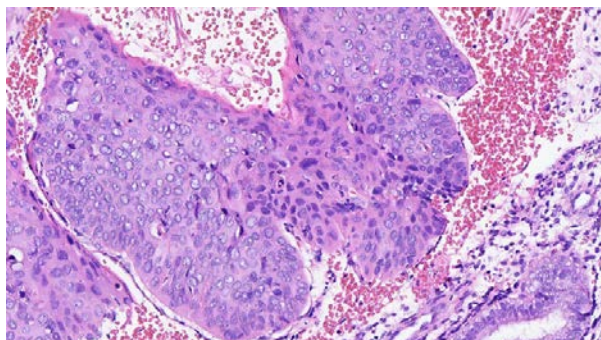


Рисунок 6 – Соскоб цервикального канала (x300)

На рисунке 7 в глубине, под поверхностным эпителием видны комплексы микроинвазивного рака в виде гнезд с неровными угловатыми контурами, парадоксальным созреванием и формированием в толще комплексов округлых слоистых тел, состоящих из зрелого кератина – т.н. роговые жемчужины (характерны для плоскоклеточного рака). Глубина проникновения менее 2 мм характеризует этот рак как микроинвазивный.

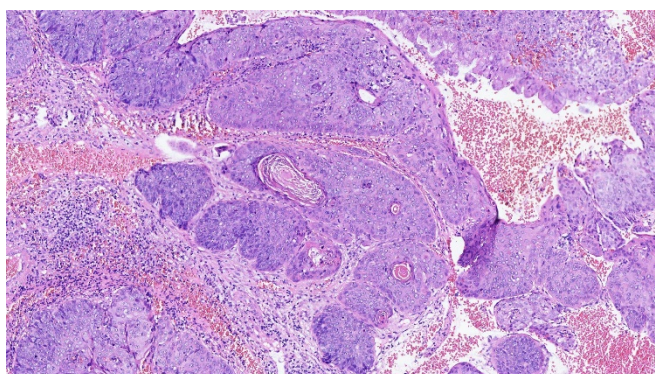


Рисунок 7 – Соскоб цервикального канала. Микроинвазивные комплексы (x200)

Выводы. В результате проведенного исследования мы пришли к выводу, что скрининговое цитологическое исследование сухих нативных мазков не является совершенным в ранней диагностике РШМ. В своей практической работе при заборе материала у пациенток представленной возрастной категории мы учитывали и тот факт, что стык двух эпителиев уходит глубоко в цервикальный канал. Но, к сожалению, и этот учетный факт остался безрезультатным. Только благодаря гистологическому исследованию была выявлена злокачественная патология. В настоящее время в Республике Беларусь все шире внедряется жидкостная цитология с окрашиванием мазков по Папаниколау. Во всем мире считается, что Пап-тест является основным в скрининге РШМ. Согласно рекомендациям Американского колледжа акушерства и гинекологии и Целевой группы профилактической медицинской помощи США (USPSTF) по скринингу РШМ женщинам рекомендуется посещать врача каждые 3–5 лет, в зависимости от возраста и наличия факторов риска для выполнения Пап-теста и проведения ВПЧ-ВКР-ДНК-тестирования. В сентябре 2017 года USPSTF был опубликован новый проект рекомендаций для пациенток 30–65 лет, в котором было предложено отказаться от выполнения комбинированного тестирования и проводить

либо Пап-тест каждые 3 года, либо ВПЧ-ВКР-тестирование каждые 5 лет [10]. Возможно, мировой опыт использования Пап-теста и ВПЧ-ВКР-тестирование позволит обеспечить надежный скрининг в ранней диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии и ранних форм РШМ.

Литература

1. Ramzan, M. A cornucopia of screening and diagnostic techniques for human papillomavirus associated cervical carcinomas / M. Ramzan, S. Noor ul Ain, Piyas, M. Umer, S. Bano, S. Sarwar et al. // J. Virol. Methods. – 2015; Vol. – 222. P. 192–201.
2. Минкина, Г.Н. Распространенность различных типов вируса папилломы человека у женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией тяжелой степени / Г.Н. Минкина, А.М. Савичева, К. Холл, С.К. де Соза, Е.В. Шапицина, Л.А. Колимиец // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013. – №12(3). – С 32–7.
3. De Sanjose, S. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. / S. De Sanjose, W.G. Quint, L. Alemany, D.T. Geraets, J.E. Klaustermeier, B. Lloveras et al. // Lancet Oncol. – 2010; Vol. –11(11). P. 1048–56.
4. Cornet, I. Human papillomavirus type 16 genetic variants: phylogeny and classification based on E6 and LCR. / I. Cornet, T. Gheit, S. Franceschi, J. Vignat, R.D. Burk, B.S. Sylla et al. // J. Virol. – 2012; Vol. – 86(12). P.6855–61. doi: 10.1128/JVI.00483–12.
5. Cornet, I. HPV 16 genetic variation and the development of cervical cancer worldwide. / I. Cornet, T. Gheit, M.R. Iannacone, J. Vignat, R.D. Burk, B.S. Sylla et al. // Br. J. Cancer. – 2013; Vol. – 108(1). P. 240–4. doi: 10.1038/bjc.2012.508.
6. Прилепская, В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки – новое в диагностике / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова, Г.М. Мзарелуа, Л.З. Фазуллин, Д.Ю. Трофимов // Акуш. и гинекол. – 2015.- №9. – С. 20–6.
7. Бурменская, О.В. Прогнозирование риска развития и прогрессирования цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией / О.В. Бурменская, Н.М. Назарова, В.Н. Прилепская, Г.М. Мзарелуа, Н.В. Бестаева, Д.Ю. Трофимов // Акуш. и гинекол. – 2016.- №2. – С. 92–8.
8. Дмитриюкова, М.Ю. Молекулярно-биологические особенности вируса папилломы человека 16 типа и риск развития цервикальных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений и рака шейки матки / М.Ю. Дмитриюкова, Л.И. Короленкова, Т.Н. Романюк, Г.В. Лешкина, О.Ю. Шипулина, Г.А. Шипулин // Акуш. и гинекол. – 2019. – №2.-С. 113–119. –1.
9. Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии: клинический протокол: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19.02.2018 №17.
10. US Preventive Services Task Force UPSTF. Draft recommendation statement: cervical cancer: screening. 2017. Available at: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/cervical-cancer-screening>.

THE ROLE OF CYTOLOGY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF CERVICAL CANCER

Markovskaya T.V., Slobodin Y.V., Kazakevich A.I., Smolenski A.Z., Comissarov K.S.

State institution «Republican clinical medical center» of the Office of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Summary. The article presents current data on the etiology of cervical cancer (cervical cancer) – as a life-threatening disease. The analysis of 142 cases previously passed oncocytological screening of women admitted for hysteroscopy (HS) in the gynecological Department of the state «Republican clinical medical center» of the Office of the President of the Republic of Belarus. Two clinical examples of detection of early forms of cervical cancer after separate diagnostic curettage in the framework of HS in patients with different gynecological pathology are presented.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, screening.

Поступила 30.07.2019

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Мельник Е.В., Малолеткина О.Л., Тесакова М.Л., Небышинец Л.М.,
Воскресенский С.Л.

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

Резюме. В настоящей работе приводится исторический обзор актуальных исследований, посвященных диагностике акушерско-гинекологической патологии на основе показателей цервикальной слизи. Выявлена взаимосвязь между физико-химическими свойствами цервикальной слизи и такими нозологическими формами как бесплодие, воспалительные и онкологические заболевания, преждевременные роды. Сделан вывод, что в акушерской и гинекологической практике не используется весь богатый диагностический потенциал данной доступной биологической среды.

Ключевые слова: цервикальная слизь, муцин, гликозаминогликаны, бесплодие, преждевременные роды.

Введение. Цервикальная слизь – доступная биологическая среда для исследования, которая является сложным гидрогелем, способным изменять свою структуру и в результате этого свои свойства под действием инфекционных и неинфекционных агентов: вирусов и бактерий, гормонов, ферментов и других биологически активных веществ.

Цель исследования: проанализировать показатели цервикальной слизи как потенциальные предикторы акушерской и гинекологической патологии.

Материалы исследования: литературные данные зарубежных и отечественных авторов за период с 1985 по 2019 годы.

Методы исследования: систематический анализ и обобщение литературных данных.

В середине 19 века было отмечено, что изменение цервикальной слизи играет важную роль в развитии бесплодия, однако эта тема в дальнейшем не изучалась около одного столетия [1].

В 1937 году на диагностический потенциал цервикальной слизи указала О.А. Голубева, описав симптом «зрачка», позволяющий определить день овуляции. Данный симптом обладает достаточной информативностью и до сих пор применяется в клинической практике [2].

В 1945 году Г. Папаниколау описал феномен «папоротника» – характерный древовидный рисунок, который появляется в результате кристаллизации цервикальной слизи и является тестом эстрогенной активности [3].

В 1950-х годах Дж. Биллингс обратил внимание, что цервикальная слизь изменяет свою консистенцию накануне овуляции, что легло в основу метода естественного планирования семьи [1].

Современных исследований, посвященных изучению диагностической ценности показателей цервикальной слизи немного, и чаще они касаются гинекологической практики. Данные работы поднимают вопросы бесплодия, синдрома поликистозных яичников, установления механизма распространения инфекционных агентов в слизи, воспалительных заболеваний, выявления муцинов как маркеров онкологических заболеваний.

Так А. Moriguama и соавторы (1999) обратили внимание, что патологические изменения состава цервикальной слизи являются причиной бесплодия у женщин в 5–10% случаев [4]. Уменьшение вязкости, повышение гидратации, увеличение рН цервикальной слизи, повышение концентрации муцина 5В во время овуляции

способствуют транзиту сперматозоидов в цервикальном канале. При отсутствии указанных изменений – наблюдается бесплодие [5].

В работах, посвященных инфекционно-воспалительным заболеваниям женской половой сферы, было выявлено, что снижение уровня муцинов в цервикальной слизи способствует распространению инфекционных агентов [6]. Н.Н. Хабтеи соавторы (2008) предположили, что барьерная функция цервикальной слизи обусловлена не только муцинами, но и взаимодействием последних с липидами, солями, другими макромолекулами и клетками [7]. К. Lai Samuel и соавторы (2010) пришли к выводу, что распространение вирусов через цервикальную слизь блокируется путем адгезии, а не пространственной обструкции, так как размер пор цервикальной слизи значительно больше, чем размер большинства вирусов [8]. При развитии хронического цервицита в слизи преобладает по данным одних авторов нейтральный муцин [9], по данным других – сульфомуцин [10]. При эндоцервикальных полипах в большей степени определяется сиаломуцин и сульфомуцин [9].

Для диагностики новообразований различной локализации исследователи предложили определять уровень муцинов в цервикальной слизи и крови. Так как чрезмерный синтез и определенные изменения в гликозилировании муцинов могут быть связаны со злокачественной трансформацией эпителиальных клеток [11, 12]. Было установлено, что в норме в эндоцервиксе преобладает сульфомуцин [13], тогда как при дисплазии шейки матки наблюдается увеличение уровня сиаломуцинов, на фоне снижения сульфомуцинов [14]. При аденокарциноме шейки матки так же преобладают сиаломуцины [13] и нейтральные муцины [15], в то время как сульфомуцины обнаруживаются редко, что может помочь в установлении диагноза при исследовании биоптатов шейки матки. Однако при серозном и эдometriоидном типах аденокарциномы превалирует сульфомуцин [16].

В акушерстве в настоящее время существует ряд исследований, посвященных прогнозированию риска преждевременных родов и оценки эффективности серкляжа у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) на основе показателей цервикальной слизи.

С.Л. Lockwood и соавторы (1991) в качестве предиктора развития преждевременных родов предложили фетальный фибронектин в цервико-вагинальных выделениях. В ходе исследований было выявлено, что у женщин с неосложненной беременностью и в дальнейшем со срочными родами концентрация данного показателя между 21 и 37 неделями беременности была ниже 0,05 мкг/мл. Выявление более высоких уровней данного маркера во втором и третьем триместрах беременности ассоциировалось с высоким риском преждевременных родов. Авторы предположили, что присутствие компонентов хориона, в том числе и фетального фибронектина, в цервикальном и вагинальном секретах является следствием выделения их в процессе отделения хориона от децидуального слоя матки [17].

Agatha S. Critchfield и соавторы (2013), исследуя биофизические и биохимические свойства цервикальной слизи у беременных женщин с высоким риском преждевременных родов, обнаружили сходство реологических показателей слизи данных пациенток с аналогичными показателями у женщин во время овуляции. Так наблюдались более высокие показатели растяжимости, эластичности и проницаемости цервикальной слизи, а также менее прочные связи между гелеобразующими молекулами муцина, что снижало барьерную функцию слизи [18]. Кроме того, было отмечено визуальное различие: при высоком риске преждевременных родов цервикальная слизь была полупрозрачной, с текстурой, напоминающей сырой яичный белок, в то время как при отсутствии данного риска – непрозрачной и пастообразной. Авторы сделали выводы, что низкие барьерные свойства цервикальной слизи способствуют проникновению микроорганизмов и развитию внутриматочной инфекции, что приводит к преждевременным родам, а маркером риска развития

преждевременных родов может служить высокий показатель растяжимости цервикальной слизи [18, 19].

Также для выявления маркеров развития преждевременных родов в цервикальной слизи изучались показатели, ассоциированные с воспалением (интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухолей-альфа, ферритин, фетальный фибронектин), проводился анализ набора белков (протеомный профиль), изучался уровень плацентарных белков и гормонов (хорионический гонадотропин человека, пролактин, фосфорилированный инсулиноподобный фактор роста-1). Прогностическая ценность указанных показателей была проанализирована в мета-анализе [20]. Был сделан вывод, что высокой прогнозирующей точностью обладают следующие маркеры: увеличение в протеомном профиле уровня изоформы-1 десмоплакина, стратифина и предшественника тромбоспондина-1, а также повышение уровня пролактина в цервико-вагинальном секрете (более 50 нг/мл). Умеренная прогнозирующая точность отмечена для высокого уровня хорионического гонадотропина человека (более 14–77 мМЕ/мл), а также для повышенной концентрации фосфорилированного инсулиноподобного фактора роста-1 (10 мкг/л и более) в цервико-вагинальном секрете. У остальных биомаркеров, изученных в мета-анализе, была низкая прогнозирующая точность.

Другие авторы изучали иммунологические показатели (секреторный иммуноглобулин А, интерлейкин-8, лизоцим) в цервикальной слизи для оценки эффективности серкляжа у пациенток с ИЦН. Было установлено, что у беременных с укороченной шейкой матки (25 см и менее) высокий уровень интерлейкина-8 в цервикальной слизи (360 нг/мл и выше) ассоциировался с высоким риском развития преждевременных родов даже на фоне проведенного серкляжа шейки матки. В то время как у аналогичных пациенток с нормальной концентрацией интерлейкина-8 серкляж укороченной шейки матки уменьшал риск развития преждевременных родов [21].

В Республике Беларусь впервые изучением диагностических свойств цервикальной слизи начал заниматься коллектив кафедры акушерства и гинекологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» под руководством профессора С.Л. Воскресенского.

В своих научных исследованиях В.П. Кириленко и С.Л. Воскресенский (2006–2010) доказали возможность прогнозирования нарушений вынашивания беременности путем определения уровней метаболитов соединительной ткани в цервикальной слизи беременных. Исследовались изменения протеогликановой и гликопротеиновой составляющей аморфного вещества, а также активность лизосомальных ферментов [22]. Было выявлено, что с наступлением беременности в слизи увеличивается содержание гликозаминогликанов (ГАГ), падает уровень гексоз белково-углеводных соединений, возрастает активность лизосомальных ферментов. Данные изменения отражают повышение метаболизма соединительной ткани шейки матки. К сроку родов цифровые значения указанных показателей достигают максимума, однако в родах снижаются. Это свидетельствует о том, что биохимическая трансформация основного вещества соединительной ткани шейки матки происходит во время беременности, а не в процессе родов. При угрозе прерывания беременности данные показатели отличались от таковых при неосложненном течении гестации. При отсутствии родовой деятельности после 40 недель беременности уровни ГАГ, гексоз белково-углеводных соединений, активность ферментов были достоверно ниже, чем аналогичные показатели накануне срочных родов.

При изучении проблемы бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) Е.Н. Грудницкая и С.Л. Воскресенский (2007–2011) установили, что при бесплодии на фоне СПКЯ уровень ГАГ в периовуляторном периоде выше, а в пролиферативную и секреторную фазы ниже, чем у здоровых женщин. Если в результате хирургического лечения СПКЯ содержание ГАГ приходит в норму, наступает беременность. Таким образом, был сделан вывод, что содержание ГАГ в

цервикальной слизи может являться показателем успешности лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ [23].

По данным Е.В. Мельник, О.Л. Малолеткиной, М.Л. Тесаковой, Л.М. Небышинец (2013–2015) при индукции родовой деятельности динопростон гелем или механическими средствами фактором риска неблагоприятного исхода родов (дистресс плода, асфиксия новорожденных, экстренное кесарево сечение) является низкий уровень общих ГАГ в цервикальной слизи и низкий показатель ее оптической плотности [24–27]. Впервые полученные авторами результаты о прямой корреляционной зависимости концентраций общих ГАГ в цервикальной слизи с физическим параметром – оптическая плотность – позволяют утверждать о возможности разработки скрининговых программ для исследования цервикальной слизи в акушерстве и гинекологии, использующих техническую платформу стандартной клинической лаборатории.

Согласно исследованию А.Ч. Федоркова и С.Л. Воскресенского (2014) общее количество лейкоцитов в цервикальной слизи остается постоянным на протяжении всего срока гестации. За 2 суток до родов появляются лейкоцитарные изменения в цервикальной слизи, которые выражаются в абсолютном увеличении числа всех лейкоцитов. За сутки до родов резко возрастает соотношение макрофагов к лимфоцитам с 59 % до 90 %. Полученные данные подтверждают роль лейкоцитов в процессах преобразования шейки матки и стимуляции сократительной активности миометрия [28, 29].

Таким образом, по результатам перечисленных работ четко прослеживается взаимосвязь между физико-химическими свойствами цервикальной слизи и риском осложнений беременности и родов, гинекологической патологией.

Выводы. Существует ряд научных публикаций, посвященных возможности использования цервикальной слизи для диагностики акушерской и гинекологической патологии. Однако большинство исследований точечны и узконаправлены. В клинической практике не установлены нормы физико-химических показателей цервикальной слизи для женщин репродуктивного возраста, для беременных в соответствии со сроками гестации в норме и при патологии, для гинекологических заболеваний. Кроме того не описаны методы подготовки цервикальной слизи к данным исследованиям, не разработаны диагностические алгоритмы. Все вышеизложенное определяет высокую актуальность дальнейших научно-практических исследований цервикальной слизи как доступной высокоактивной биологической среды в репродуктивной системе женщины.

Литература

1. Billings, J. The quest – leading to the discovery of the Billings Ovulation Method / J. Billings // Bulletin of Ovulation Method Research and Reference Centre of Australia. – 2002. – Vol. 29, № 1. – P. 18–28.
2. Бесплодие // Медицинский справочник [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: <http://www.medical-enc.ru/2/besplodie/obsledovanie.shtml>. – Дата доступа : 23.07.2019.
3. Симптом кристаллизации выделений из шейки матки – феномен «папоротника» // Med Republika [Электронный ресурс]. – 2011. – Режим доступа : <http://gynea.ru/obektivnoe-issledovanie/46-simptom-kristallizacii-vydeleniy-iz-sheyki-matki-fenomen-paporotnika.html>. – Дата доступа: 23.07.2019.
4. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) concentrations in cervical mucus of women with normal menstrual cycle / A. Moriyama [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 5, № 7. – P. 656–661.
5. Novel three dimensional human endocervix cultures respond to 28-day hormone treatment / S.Y. Arslan [et al.] // Endocrinology. – 2015. – Vol. 156, № 4. – P. 1602–1609.
6. Sex hormones selectively impact the endocervical mucosal microenvironment: implications for HIV transmission / D. Goode [et al.] // PLoS One [Electronic resource]. – 2014. – Mode of access : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097767>. Date of access : 25.07.2019.
7. The inhibition of the Human Immunodeficiency Virus type 1 activity by crude and purified human pregnancy plug mucus and mucins in an inhibition assay / H.H. Habte [et al.] // Virol J. [Electronic resource]. – 2008. – Mode of access : <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-59>. Date of access : 23.07.2019.

8. Nanoparticles reveal that human cervicovaginal mucus is riddled with pores larger than viruses / K. Lai Samuel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107, № 2. – P. 598–603.
9. Re-classification of carcinoma cervix uteri by mucin histochemistry / V. Misra [et al.] // *Indian. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 40, № 4. – P. 463–468.
10. Patterns of mucous secretion in normal and pathological conditions of the endocervix / G. Lapertosa [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 1986. – Vol. 7, № 2. – P. 113–119.
11. Inhibition of MUC4 Expression Suppresses Pancreatic Tumor Cell Growth and Metastasis / A.P. Singh [et al.] // *Cancer Research* – 2004. – Vol. 64, № 2. – P. 622–630.
12. Aberrant expression of transmembrane mucins, MUC1 and MUC4, in human prostate carcinomas / A.P. Singh [et al.] // *The Prostate* – 2006. – Vol. 66, № 4. – P. 421–429.
13. Observations of high iron diamine-alcian blue stain in uterine cervical glandular lesions / H. Kase[et al.] // *Gynecol Obstet Invest* – 1999. – Vol. 48, № 1. – P. 56–60.
14. Histochemical study of endocervical glycoproteins throughout the normal menstrual cycle and adjacent to cervical intraepithelial neoplasia / E.A. Wakefield [et al.] // *J. Gynecol. Pathol.* – 1985. – Vol. 4, № 3. – P. 230–239.
15. Reappraisal of orthodox histochemistry for the diagnosis of minimal deviation adenocarcinoma of the cervix / I. Hayashi [et al.] // *The American journal of surgical pathology* – 2000. – Vol. 24, № 4. – P. 559–562.
16. Histochemical analysis of uterine cervical adenocarcinoma with reference to mucosubstances and distribution of CEA, CA125 and CA19–9 / C. Maruyama [et al.] // *Nihon SankaFujinka Gakkai zasshi* – 1988. – Vol. 40, № 4. – P. 429–436.
17. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery / C.J. Lockwood CJ [et al.] // *The New England journal of medicine* – 1991. – Vol. 325 – P. 669–674.
18. Cervical mucus properties stratify risk for preterm birth / S. Agatha [et al.] // *PLoS One* [Electronic resource]. – 2013. – Mode of access : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069528>. Date of access : 25.07.2019.
19. The cervical mucus plug: structured review of the literature / N. Becher [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand* – 2009. – Vol. 88, № 5. – P. 502–513.
20. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo [et al.] // *BJOG* – 2011. – Vol. 118, № 9. – P. 1042–1054.
21. Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin–8 in cervical mucus / M. Sakai [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 194, № 1. – P. 14–19.
22. Биохимические изменения в шейке матки на протяжении беременности и родов / В.П. Кириленко [и др.] // *Репродуктив. здоровье в Беларуси.* – 2010. – №2. – С.35–43.
23. Критерии эффективности хирургического лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от количества гликозаминогликанов в цервикальной слизи / С.Л. Воскресенский [и др.] // *Репродуктив. здоровье в Беларуси.* – 2010. – № 4. – С. 64–72.
24. Мельник, Е.В. Прогнозирование исхода родов, индуцированных механическими средствами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Е.В. Мельник ; Бел. гос. мед. ун-т. – М., 2014. – 23 с.
25. Малолеткина, О.Л. Факторы риска осложнений и прогноз индукции родов простагландинами при доношенной беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / О.Л. Малолеткина ; Вит. гос. ордена дружбы народов мед. ун-т. – В., 2015. – 22 с.
26. Прогнозирование осложнений индуцированных родов по уровням общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, О.Л. Малолеткина, Е.В. Мельник, В.П. Кириленко, Т.А. Сержан // *Репродуктив. здоровье. Вост. Европа.* – 2014. – № 2. – С. 96–102.
27. Метод диагностики осложнений индукции родов, основанный на определении оптической плотности цервикального секрета / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, О.Л. Малолеткина, Е.В. Мельник // *Охрана материнства и детства.* – 2013. – № 2. – С. 32–35.
28. Лейкоцитарный состав цервикальной слизи у беременных женщин накануне срочных родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков, Г.И. Иванчик, О.Л. Малолеткина // *Репродуктив. здоровье. Вост. Европа.* – 2012. – № 1. – С. 17–25.
29. Федорков, А.Ч. Прогностические критерии готовности беременной к родам при доношенной беременности : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / А.Ч. Федорков; Бел. гос. мед. ун-т. – М., 2014. – 23 с.

DIAGNOSTIC CHARACTERISTIC OF CERVICAL MUCUS IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Melnik E.V., Maloletkina O.L., Tesakova M.L., Nebyshinets L.M.,
Voskresensky S.L.

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

Summary. This paper provides a historical overview of relevant studies on the diagnosis of obstetric-gynecological pathology based on indicators of cervical mucus. The relationship between the physicochemical properties of cervical mucus and such nosological forms as infertility, inflammatory and oncological diseases, and preterm birth was revealed. It is concluded that in obstetric and gynecological practice the entire rich diagnostic potential of this accessible biological medium is not used.

Key words: cervical mucus, mucin, glycosaminoglycans, infertility, preterm birth.

Поступила 16.08.2019

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ЭРИТРОЦИТАХ У ЖЕНЩИН С ТОТАЛЬНОЙ ОВАРИОЭКТОМИЕЙ

Милош Т. С., Гуляй И. Э.

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

Резюме. В работе исследован прооксидантно-антиоксидантный статус в плазме крови и эритроцитах у 25 женщин после двусторонней овариоэктомии в течение 6 месяцев после операции в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр». В результате у прооперированных пациенток выявлено увеличение активности перекисного окисления липидов в плазме крови и эритроцитах: концентрации диеновых конъюгатов в 5,5 ($p < 0,001$) раз и в 1,2 раза ($p < 0,05$), соответственно, в плазме крови триеновых конъюгатов – в 2,4 раза ($p < 0,05$), в эритроцитах – оснований Шиффа в 1,8 раза ($p < 0,05$) и малонового диальдегида – в 1,5 раза ($p < 0,05$) наряду со снижением в плазме крови содержания α -токоферола в 1,2 ($p < 0,05$) раза в сравнении с женщинами контрольной группы. Показано, что у пациенток после хирургического выключения функции яичников имеют место интенсификация процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения общей антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: женщины, овариоэктомия, прооксидантно-антиоксидантный статус.

Введение. В последние годы резко возрос интерес исследователей к изучению активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) у пациенток с климактерическими нарушениями [1]. Особенно актуальным является выявление роли окислительного стресса в развитии тяжести течения климактерического синдрома из-за острого эстрогендефицита, возникающего в результате тотальной овариоэктомии (ТО) у женщин в перименопаузальном возрасте. Считается, что окислительный стресс у женщин перименопаузального периода может служить прогностическим критерием

тяжести течения климактерического синдрома [2–3]. Однако патогенез отсутствия половых гормонов в организме остается не изученным, в нем играет роль дисбаланс и цитотоксическое влияние свободных радикалов из-за повреждения тканей избыточно образующимися продуктами оксидативных реакций [4].

Цель работы: изучить характеристику прооксидантно-антиоксидантного статуса у женщин с тотальной овариэктомией в плазме крови и эритроцитах.

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

Критерии включения: возраст 47,0 \pm 2,3 лет ($p > 0,05$), хирургическое наступление менопаузы более 6 месяцев, наличие информированного согласия пациенток. Критерии исключения из исследования: наличие злокачественных новообразований.

Прооксидантно-антиоксидантное состояние изучали по концентрации в плазме крови и эритроцитах продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновые конъюгаты (ДК), триеновые конъюгаты (ТК) определяли спектрофотометрическим методом на спектрофлуориметре СМ 2203 («СОЛАР», Беларусь) при длине волны 233 нм для ДК и 278 нм для ТК, уровень оснований Шиффа (ОШ) – спектрофлуориметрическим методом по интенсивности флуоресценции хлороформного экстракта на спектрофлуориметре СМ 2203 («Солар», Беларусь) при длине волны 400 нм [5, 6], малоновый диальдегид (МДА) – на основании концентрации его комплексов с тиобарбитуровой кислотой на спектрофотометре РV1251С («СОЛАР», Беларусь) при длине волны 540 нм [6, 7].

Содержание неферментативных и ферментативных компонентов антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали в плазме крови по концентрации церулоплазмينا по методу Равина, который базируется на окислении *p*-фенилендиамина при участии церулоплазмينا на спектрофотометре РV1251С («СОЛАР», Беларусь) при длине волны 530 нм [6], интенсивность α -токоферола и ретинола определяли используя способность их соединений флуоресцировать в гексановой среде на спектрофлуориметре СМ 2203 («Солар», Беларусь) при длине волны возбуждения 286 нм и испускания 330 нм (для α -токоферола) и при длине волны возбуждения 325 нм и испускания 470 нм (для ретинола) [8], для измерения активности каталазы в гемолизатах использовали метод, основанный на спектрофотометрической регистрации количества окрашенного продукта реакции H_2O_2 с молибденовокислым аммонием, на спектрофотометре РV1251С («СОЛАР», Беларусь) при длине волны 410 нм [9], содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах изучали по модифицированному методу – реакции взаимодействия SH-групп глутатиона с 5,5'-дителибис (2-нитробензойной кислотой) на спектрофотометре РV1251С («СОЛАР», Беларусь) при длине 412 нм [10].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0». При описании относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95 % ДИ) по формулам Клоппера-Пирсона (Clopper-Pearson interval). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Среди женщин с удаленными яичниками возрастом $49,0 \pm 1,4$ лет экстирпация матки с придатками составила 52 % (95 % ДИ 31,3–72,2) случая, надвлагалищная ампутация матки с придатками – 24 % (95 % ДИ 9,4–45,1) женщин, ТО – у 14% (95 % ДИ 4,6–36,1) участниц.

У прооперированных пациенток выявлено увеличение активности ПОЛ в плазме крови и эритроцитах, данные представлены в таблице 1: концентрации ДК в 5,5 ($p < 0,001$) раз и в 1,2 раза ($p < 0,05$), соответственно, в плазме крови ТК – на 58,3 % ($p < 0,05$), в эритроцитах – оснований Шиффа на 44,5 % ($p < 0,05$) и МДА – на 34,5 % ($p < 0,05$), отмечена тенденция к увеличению в плазме крови содержания МДА ($p > 0,05$), концентрации ОШ ($p > 0,05$) и в эритроцитах уровня ТК ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Содержание диеновых конъюгатов, триеновых конъюгатов, оснований Шиффа, малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах; церулоплазмينا, ретинола и α -токоферола в плазме крови и каталазы, восстановленного глутатиона в эритроцитах женщин с тотальной овариэктомией (ТО)

Показатели	Единицы	Объект исследования	Группы женщин	
			Контроль (n=14)	ТО (n=25)
Диеновые конъюгаты	$\Delta D_{233}/\text{мл}$	плазма	1,1 (0,8; 1,4)	6,1 (3,3; 8,1)**
		эритроциты	13,1 (8,6; 15,4)	15,1 (10,8; 17,3)*
Триеновые конъюгаты	$\Delta D_{278}/\text{мл}$	плазма	0,35 (0,25; 0,49)	0,84 (0,48; 1,2)*
		эритроциты	7,8 (5,5; 9,9)	7,9 (5,1; 10,0)
Основания Шиффа	ЕД/мл	плазма	0,28 (0,22; 0,33)	0,3 (0,08; 0,44)
		эритроциты	24,6 (22,3; 29,8)	44,3 (26,8; 50,5)*
Малоновый диальдегид	мкмоль/л	плазма	2,5 (2,0; 3,8)	4,4 (2,4; 5,0)
		эритроциты	9,1 (8,9; 12,1)	13,9 (9,5; 15,8)*
Церулоплазмин	мг/л	плазма	127,8 (114,6; 148,8)	123,4 (114; 147,6)
Ретинол	мкмоль/л	плазма	1,0 (0,9; 1,2)	0,9 (0,8; 1,3)
α -токоферол	мкмоль/л	плазма	18,5 (16,8; 21,9)	15,0 (10,6; 16,4)*
Каталаза	мМ $\text{H}_2\text{O}_2/\text{мин}$ /г Hb	эритроциты	23,5 (21,1; 28,5)	22,9 (21,8; 26,6)
Восстановленный глутатион	мкмоль/ г Hb	эритроциты	35,6 (30,2; 39,1)	35,2 (25,2; 41,6)

Примечания: 1. Данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й процентиля). 2 * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями основной и контрольной групп.

У женщин с удаленными яичниками установлено снижение в плазме крови уровня показателя АОЗ: содержания α -токоферола на 18,9 % ($p < 0,05$), с тенденцией к снижению уровня церулоплазмينا и ретинола ($p > 0,05$), наряду с этим в эритроцитах уменьшилась концентрация каталазы и восстановленного глутатиона ($p > 0,05$).

Выводы. Таким образом, у женщин после удаления яичников в течение 6 месяцев после операции происходит снижение общей антиоксидантной защиты организма на фоне активации процессов липополипероксидации, что диктует необходимость последующей коррекции для предотвращения осложнений, обусловленных эстрогенным дефицитом.

Литература

1. Семенова, Н. В. Окислительный стресс и менопауза (обзор литературы) / Н. В. Семенова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014. – №2(96). – С. 120–125.
2. Machi, J. F. Impact of aging on cardiac function in a female rat model of menopause: role of autonomic control, inflammation, and oxidative stress / J. F. Machi [et al.] // Clin. Interv. Aging. – 2016. – Vol. 11. – P. 341–350.
3. Chen J. T. Serum γ -glutamyltranspeptidase and oxidative stress in subjectively healthy women: an association with menopausal stages / J. T. Chen, K. Kotani // Aging Clin. Exp. Res. 2016. – Vol. 28(4). – P. 619–624.
4. Колесникова Л. И. Процессы липопероксидации и система антиоксидантной защиты у женщин с нарушениями сна в перименопаузе: этнический аспект / Л. И. Колесникова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 2, Т. 62 – С. 77–82.
5. Волчегорский, И. А. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан – изопропанольных экстрактах крови / И. А. Волчегорский [и др.] // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С. 127–131.
6. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 465 с.
7. Bartosz, G. Druga twarz tlenu / G. Bartosz. – Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN, 2003. – 447 p.
8. Taylor, S. L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis / S. L. Taylor, M. P. Lamden, A. L. Tappel // Lipids. – 1976. – Vol. 11, № 7. – P. 530–538
9. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
10. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R. N. Lindsay // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25. – №1. – P.192–205.

PROOXIDANT-ANTIOXIDANT STATUS IN WOMEN WITH TOTAL OVARIECTOMY IN BLOOD PLASMA AND ERYTHROCYTES

Milos T. S., Gulaiy I. E.

Grodno state medical University, Grodno, Republic of Belarus

Summary. Prooxidant-antioxidant status in blood plasma and erythrocytes was studied in 25 women after bilateral ovariectomy within 6 months after surgery in the health care institution «Grodno regional clinical perinatal center». As a result, the operated patients showed an increase in the activity of lipid peroxidation in blood plasma and erythrocytes: the concentration of diene conjugates in 5,5 ($p<0,001$) times and 1,2 times ($p<0,05$), respectively, in the blood plasma of triene conjugates – 2,4 times ($p<0,05$), in erythrocytes – Schiff bases in 1,8 times ($p<0,05$) and Malon dialdehyde – 1,5 times ($p<0,05$) along with decrease in plasma α -tocopherol in 1,2 ($p<0,05$) times in comparison with women in the control group. It is shown that in patients after surgical shutdown of ovarian function there is an intensification of lipid peroxidation on the background of reducing the overall antioxidant protection.

Key words: women, ovariectomy, pro-oxidant-antioxidant status.

Поступила 01.08.2019

АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКОЙ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Милош Т. С.¹, Зверко В. Л.², Качук Н. В.², Русина А. В.², Курбат Е. А.³

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

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

³ ГУЗ Гродненского областного исполнительного комитета,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В ходе тестирования 62 беременных с гестационным сахарным диабетом, находившихся в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», проанализированы их соматическая и гинекологическая патология. Установлено, что возраст беременных составил $30,8 \pm 5,4$ лет, у них регистрировался избыточный вес тела при постановке на учет по беременности в 22,5 % случаев, что свидетельствует о метаболических нарушениях. Их акушерский анамнез отягощен в 57,1 % случаев первичным бесплодием. Гинекологическая патология в 20,9 % случаев обусловлена гормональными изменениями и сопряжена с нарушениями углеводного обмена во время гестации. В структуре экстрагенитальной патологии у этих женщин преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы, щитовидной железы, глаз, требуя привлечения смежных специалистов для их ведения.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, соматическая, гинекологическая патология.

Введение. Известно, что гестационный сахарный диабет (ГСД) – это любая степень нарушений углеводного обмена, впервые выявленная во время беременности. Его встречаемость составляет до 4 % беременных. В основе патогенеза развития ГСД лежит снижение действия инсулина во время беременности, что можно объяснить следующими факторами: снижением кровотока, уменьшением трансэндотелиального транспорта инсулина между капиллярами и клетками-мишенями, пострецепторным дефектом (подавление нормального фосфорилирования белков). Как исход возникает инсулинорезистентность, снижение пика секреции р-клеткой в ответ на повышение содержания в плазме глюкозы, свободных жирных кислот и кетонов, что приводит к развитию клиники сахарного диабета (СД) во время беременности. Кроме того, у данных беременных обнаружен высокий титр антител к островковым клеткам поджелудочной железы (НБА, ОI₃, ОI₄) [1–3].

Данный вид патологии во время беременности может проявляться нарушением толерантности к глюкозе, незначительной гипергликемией натощак, либо классической клинической картиной СД с высокими цифрами гликемии. По своим последствиям для матери и плода (развитию акушерской патологии, формированию пороков развития плода, макросомии) данный вид нарушения углеводного обмена во время гестации аналогичен СД, выявляемому до беременности [4–6].

Цель работы: изучить соматическую и гинекологическую патологию женщин с сахарным диабетом, возникшим во время гестации.

Материалы и методы исследования. Исследованы 62 истории родов беременных с СД, возникшим во время гестации, находившихся на госпитализации в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» в 2016–2018 годы. Из первичной медицинской документации (истории беременности и родов) произведена выкопировка сведений, характеризующих течение беременности и родов исследуемого контингента с занесением информации в

разработанные анкеты. Для оценки метаболических нарушений вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$ [7]. Анализ и обработка материала, результатов исследования осуществлялась с помощью программы «Statistica 10,0».

Результаты исследования и обсуждение. Возрастная структура пациенток с ГСД: 20–29 лет – 12,9 % случаев, 25–29 лет – 29,0 % случаев, 30–34 лет – 32,3 % случаев, 35–40 лет – 25,8 % случаев. Среди обследованных беременных средний возраст составил $30,8 \pm 5,4$ лет. При постановке на учет по беременности избыточный вес тела выявлен у 14 (22,5 %) женщин, ожирение 1 степени – у 12 (19,4 %) пациенток, ожирение 2 степени – у 11 (17,7 %) беременных, ожирение 3 степени – у 2 (3,2 %) пациенток. Среди патологии сердечно-сосудистой системы преобладает артериальная гипертензия 1 степени – 20,9 % (12), варикозное расширение вен нижних конечностей встречалось в 4,8 % случаев (2). Среди болезней мочеполовой системы встречаются нефроптоз 1 степени тяжести у 13 женщин (8,1%), мочекаменная болезнь у 4 пациенток (4,8 %) и хронический пиелонефрит поровну, гидронефроз у 3 беременных (3,2 %). Миопия была диагностирована у 11 женщин (17,7 %), среди которых миопия слабой степени встречалась в 72,7 % (7) случаев, миопия средней степени – в 3,2 % случаев (3), миопия высокой степени – в 9,1 % случаев (1). Заболевания щитовидной железы были выявлены у 11 (17,7 %) беременных: узловой зоб 1 степени тяжести у 45,5 % (5) женщин, тиреоидит у 36,4 % (4) пациенток, киста щитовидной железы у 18,1 % (2) беременных.

В структуре гинекологической патологии у 29 (46,8 %) женщин диагностирована эрозия шейки матки, у 2 (3,2 %) пациенток – хронический аднексит, у 6 (9,7 %) беременных – миома матки, у 2 (3,2 %) женщин – синдром поликистозных яичников, у 3 (4,8 %) участниц – киста яичника, у 2 (3,2 %) пациенток – бартолинит, у 2 (3,2 %) женщин – дисфункция яичников.

У 11,3 % участниц с ГСД акушерский анамнез отягощен бесплодием, из которых 57,1 % – первичное, 42,9 % – вторичное. У 1 женщины беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения.

Выводы. Итак, в ходе исследования установлено, что в формировании гестационного сахарного диабета играют роль следующие факторы: возраст пациенток, вес тела, наличие экстрагенитальной и гинекологической патологии, акушерский анамнез. Гестационный сахарный диабет встречался у женщин в возрасте 30–34 лет, с метаболическими нарушениями и избыточным весом тела. Среди экстрагенитальной патологии у этих женщин преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, мочеполовой системы, щитовидной железы, глаз, требуя привлечения смежных специалистов для их правильного наблюдения и ведения. Наличие среди гинекологической патологии заболеваний, обусловленных гормональными нарушениями, и отягощенный акушерский анамнез могут быть провоцирующими факторами для возникновения нарушений углеводного обмена во время беременности.

Литература

1. Артымук, Н. В. Сахарный диабет и беременность / Н. В. Артымук, О. А. Тачкова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2001. – №4 (5). – С. 18–21.
2. Mack, L. R. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care / L. R. Mack, P. G. Tomich // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2017. – Vol. 44. – P. 207–217.
3. Nguyen, C. L. Prevalence of Gestational diabetes mellitus in Eastern and Southeastern Asia: A systematic review and meta-Analysis/ C. L. Nguyen [et al.] // *J. Diabetes Research*. – 2018. – P.1–10.
4. Карасева, Е. В. Гестационный сахарный диабет и макросомия / Е. В. Карасева, Е. А. Гузий // *Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – №3. – С. 57–60.
5. Низамова, Н. А. Роль гестационного сахарного диабета в исходе родов для матери и плода // *Молодой ученый*. – 2018. – №50. – С. 95–97.
6. Некрасова, К. Р. Гестационный сахарный диабет болезнь популяции. медикаментозная терапия угрозы прерывания беременности и углеводный обмен (обзор литературы)/ К. Р. Некрасова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2013. – Т.7, №1. – С. 34–35.

ANALYSIS OF SOMATIC AND GYNECOLOGICAL PATHOLOGY IN WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Milosh T. S.¹, Zverko V. L.², Kachuk N. V.², Rusina A. V.², Kurbat E. A.³

¹ Grodno state medical University, Grodno, Republic of Belarus

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

³ The Main Department of health of the Grodno regional Executive Committee, Grodno, Republic of Belarus

Summary. During the testing of 62 pregnant women with gestational diabetes mellitus, who were in the health care institution «Grodno regional clinical perinatal center», their somatic and gynecological pathology were analyzed. It was found that the age of pregnant women was 30–34 years, they were overweight when registered for pregnancy in 22,5 % of cases, which indicates metabolic disorders. Their obstetric history is burdened with primary infertility in 57,1 % of cases. Gynecological pathology in 20,9 % of cases is caused by hormonal changes, being a predictor of carbohydrate metabolism disorders during gestation. The structure of extragenital pathology in these women is dominated by diseases of the cardiovascular system, genitourinary system, thyroid gland, eyes, requiring the involvement of related specialists for their management.

Key words: gestational diabetes mellitus, somatic, gynecological pathology.

Поступила 01.08.2019

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Михалевич С. И., Алисиевич А. В.

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

Резюме. Миома матки в структуре гинекологической патологии является одной из часто встречаемых патологий репродуктивного возраста. Лечение миомы матки остается актуальной и дискуссионной проблемой современной гинекологии, несмотря на многообразие подходов. Женщинам при данной патологии, с нереализованной репродуктивной функцией, с целью ее восстановления или улучшения, выполняют консервативную миомэктомию с последующей антирецидивной терапией.

Ключевые слова: миома матки, консервативная миомэктомия, бесплодие, антирецидивная терапия миомы, антигестагены.

Введение. Проблема сохранения репродуктивной функции у женщин в условиях низкой рождаемости, тенденции к более поздней реализации материнства, омоложение контингента пациенток с гинекологической патологией, имеет большое медицинское и социальное значение. Особенно остро эта проблема стоит у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на матке или после оперативного родоразрешения. Одной из лидирующих доброкачественных патологий у женщин репродуктивного возраста, требующей хирургического лечения, является миома матки. По результатам исследований авторы считают, что миома матки встречается у 20 % женщин,

достигших 30-его возраста [1] и встречается у каждой 4–5-й гинекологической пациентки старше 35 лет. Явным признаком омоложения данной патологии, является обнаружение и 20-них пациенток с миомой матки, с учетом доклинической стадии в среднем 8–10 лет [2].

Первичное бесплодие у пациенток с миомой матки отмечается значительно чаще, чем в целом в популяции, достигая 18–24 % случаев, вторичное бесплодие наблюдается в 25–56 % случаев [3].

Е. Somigliana и соавторы проводили метаанализ исследований, в которых изучалось влияние миомы матки с различной локализацией узлов на репродуктивную функцию. Было выявлено, что в большинстве своем результаты этих исследований подтверждают негативное влияние миоматозных узлов на частоту наступления беременности [4]. Считается, что каждая 5-я женщина с миомой страдает бесплодием. Патогенез бесплодия при миоме матки недостаточно изучен, однако не вызывает сомнения прямая связь между этими заболеваниями [2].

В структуре гинекологических заболеваний у женщин, прибегающих к вспомогательным репродуктивным технологиям, миома матки составляет 18,9 % всей структуры перенесенных или сопутствующих заболеваний [5].

Несмотря на продолжительную историю изучения, лечение женщин с миомой матки, не реализовавших репродуктивную функцию, продолжает оставаться одной из приоритетных задач у отечественных и зарубежных исследователей. Разработка алгоритма лечения и наблюдения таких пациенток с целью восстановления или улучшения фертильности приобретает особую актуальность, в связи с чем, продолжают изучаться и совершенствоваться органосохраняющие методы лечения. Данные об эффективности медикаментозной терапии у женщин, планирующих беременность неоднозначны, особенно в долгосрочной перспективе. По некоторым данным 60 % женщин после медикаментозной терапии в последующем было проведено хирургическое лечение в течение 2 лет [6].

В различных источниках данные о наступлении беременности после оперативных вмешательств на матке колеблются в достаточно широком диапазоне: от 5 % до 70 % случаев. Почти во всех исследованиях отмечается четкая корреляция с возрастом женщины: до 30 лет беременность наступала до 75 % случаев; от 30 до 35 – до 60 %, старше 35 лет – лишь в 6,3 % [7].

Кроме возраста, на реализацию репродуктивной функции также влияют количество, размер и расположение узлов, хирургический доступ, течение и особенности послеоперационного периода, наличие сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, а также наличие других факторов бесплодия. Сочетание этих факторов у женщин с миомой матки и обуславливает такую значительную разницу в наступлении беременности после хирургического лечения [8].

Анализ научных баз Medline, PubMed, Cochrane Databases, проведенный за период 1980–2010 гг., Desai P., Patel P. в 2011 году продемонстрировал, что субмукозная миома матки снижает фертильность и миомэктомия предпочтительна [9]. Субсерозная миома матки не влияет на фертильность женщины, и ее удаление не гарантирует успешную реализацию репродукции в последующем. Интрамуральная миома матки снижает фертильность, но эффективность различных методов терапии не изучена окончательно [10].

Некоторые авторы с сомнением относятся к целесообразности выполнения консервативной миомэктомии у планирующих беременность женщин, учитывая формирование послеоперационного рубца, несостоятельность которого становится не менее значимым осложнением беременности и родов [11]. Аргументируя свое мнение тем, что частота рецидивов после консервативной миомэктомии колеблется от 5 до 39 % [12], а некоторые исследования указывают, что их количество достигает 51 % [13]. Данные о времени наступления рецидива также отличаются в различных

исследованиях. Наиболее часто в ближайшие 1,5–5 лет после хирургического лечения [14]. Прогноз отягощает частое сочетание миомы матки и эндометриоза, которое наблюдается в 35–87 % [15].

М. Metwally и соавторы в 2013 году провели обзор кохрановской базы данных с целью определения эффективности консервативной миомэктомии с различными хирургическими подходами на улучшение или восстановление репродуктивной функции у пациенток с миомой матки. Авторы сделали вывод о том, что в настоящее время не существует убедительных доказательств, основанных на результатах рандомизированных контролируемых исследований для оценки роли миомэктомии в улучшении фертильности [16].

В противовес, можно сказать, что не малое количество исследователей представили данные о том, что лапароскопическая миомэктомия является наиболее эффективным методом хирургического лечения для женщин, планирующих беременность, с позитивными репродуктивными результатами. Акцентируется внимание на то, что если в процессе миомэктомии лапароскопическим доступом, осуществляется адекватное ушивание миометрия в области удаленного узла, то противопоказаний к родам через естественные родовые пути нет, независимо от возраста пациентки, размеров, локализации, количества удаленных миоматозных узлов. S. Fagherazzi и соавторы сообщили о 111 случаях успешно завершившейся беременности после лапароскопической миомэктомии. В 7 (6,3 %) случаях произошли преждевременные роды, в 42 (36,6 %) – срочные роды через естественные родовые пути, в 69 (63,4 %) произведена операция кесарева сечения. Интервал между хирургическим лечением и родами составил в среднем $19,2 \pm 13,3$ месяца [17].

Учитывая вышесказанное, ряд экспертов, в том числе члены Американского общества акушеров-гинекологов, рекомендуют проводить хирургическое лечение миомы матки женщинам с бесплодием или привычным невынашиванием беременности после исключения других причин бесплодия независимо от размеров узла.

Влияние миомы матки на репродуктивную функцию в аспекте применения методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), так же широко обсуждается и дискутируется. Так как с каждым годом число бесплодных пар увеличивается, соответственно потребности в репродуктивных технологиях, их развитие и внедрение в практику стремительно растут [18]. На сегодняшний день вопрос о влиянии миомы матки на бесплодие остается открытым. Клинические данные о влиянии миомы матки на успешность программы ВРТ многочисленны, но неоднозначны. Считается, что гормональная нагрузка в программах ЭКО и перенос эмбриона способствует росту миоматозных узлов, наличие которых в свою очередь, является противопоказанием для использования таких методов лечения бесплодия. Согласно мнению большинства современных исследователей, удаление миоматозных узлов является необходимым этапом подготовки пациенток для проведения программы ЭКО и переноса эмбрионов [19].

В некоторых исследованиях была продемонстрирована зависимость от размеров миоматозных узлов. Считается, что уже при диаметре миоматозного узла более 3 см эндометрий также вовлекается в патологический процесс, а по данным F. Oliveira и соавторов, имплантация нарушается только при размере интрамурального узла более 4 см [20]. В последнем исследовании, проведенном L. Yan и соавторами, было показано, что миоматозные узлы, не деформирующие полость матки, не влияют на частоту наступления беременности после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), но при диаметре узла более 2,85 см снижается частота родов [21].

Критериями эффективности лечения женщины, страдающей миомой матки, остаются купирование клинических симптомов заболевания, отсутствие рецидивов, восстановление или улучшение фертильности у пациенток репродуктивного возраста. Кроме того, качество жизни женщин после миомэктомии достоверно улучшается.

Однако терапия таких пациенток отличается сложностью достижения стойкого лечебного эффекта, длительной ремиссии, что требует поиска новых способов лечения, в том числе оптимального сочетания малоинвазивной хирургии и медикаментозной терапии [22].

Не вызывает сомнений тот факт, что миома матки является гормонозависимой опухолью. В настоящее время изучаются механизмы, запускающие рост опухоли, но несомненна центральная роль половых гормонов – эстрогенов, прогестерона и их рецепторов. Однако единого мнения не существует и по данному вопросу. Ряд авторов указывает на ведущую роль прогестерона, а не эстрадиола, как инициатора ряда нарушений, приводящих к развитию миомы матки. Доказательством предложенной теории являются данные о том, что рост и развитие миомы чаще наблюдается на фоне нормальной секреции прогестерона в течение менструального цикла. По данным С.И. Михалевиц, уровень прогестерона при наличии миомы матки снижен во вторую фазу менструального цикла, на фоне беременности регистрировался в пределах нормальных значений, а у приблизительно 50 % беременных женщин был повышен [23].

На основе этой теории в настоящее время одним из наиболее перспективных направлений лечения миомы матки является применение селективных модуляторов прогестероновых рецепторов – улипристал ацетат. В некоторых исследованиях представляют убедительные данные об эффективности применения этого препарата у женщин репродуктивного возраста с миомой матки в качестве медикаментозной терапии для уменьшения размеров миоматозных узлов и аномальных маточных кровотечений [24]. Существуют так же исследования о применении улипристал ацетата в качестве противорецидивной терапии после оперативного лечения с позитивными результатами [25]. Однако эффект оценивался в течение 6–12 месяцев после завершения фармакотерапии, что недостаточно информативно, так как известно, что наибольшее число рецидивов наступает в течение первых 1,5–5 лет.

Выводы. На сегодняшний день нет единых рекомендаций по тактике лечения миомы матки у женщин, планирующих беременность, профилактике рецидива миомы после хирургического лечения. Ни один из существующих вариантов терапии не является этиопатогенетическим. Нет четко разработанного плана реабилитации после оперативного лечения для восстановления или улучшения репродукции, в том числе с учетом сопутствующей патологии. Консервативная миомэктомия остается одним из наиболее эффективных способов органосохраняющего лечения при миоме матки в репродуктивном периоде. Несмотря на то, что этот метод ничего не меняет в патогенезе заболевания, он позволяет создать более благоприятные условия для наступления беременности после операции, по сравнению с консервативным лечением.

Литература

1. Бек У., Коней П., Лицци Л. и др. Акушерство и гинекология: пер. с англ. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1997
2. Михалевиц С.И., Капуста А.В. Беременность, роды и послеродовой период у женщин с миомой матки // Медицинские новости №2. – 2011. – С. 18–24.
3. Штох Е.А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска // Сибирское медицинское обозрение. –2015. – № 1(91). – С. 22–27.
4. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. / E. Somigliana [et al.] // Human Reproduction Update. 2012; 13:465 – 476 p.
5. Л.И. Трубникова, А.В. Самойлова, О.А. Маринова, С.Г. Милаев Клиническая характеристика женщин, использующих методы вспомогательных репродуктивных технологий Ульяновский медико-биологический журнал. № 4, 2015 С. 61–70.
6. Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А. Миома матки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015
7. Laughlin S.K., Hartmann K.E., Baird D.D. Postpartum factors and natural fibroid regression.// Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204: 496.e1.
8. Horne AW, Critchley HO. The effect of uterine fibroids on embryo implantation. SeminReprod Med. 2007;25(6):483–9

9. Desai P., Patel P. Fibroids, Infertility and Laparoscopic Myomectomy // J. Gynecol. Endosc. Surg. – 2011. – Jan-Jun. – 2 (1). – P. 36 – 42.
10. Хорольский В.А. Обоснование выполнения миомэктомии у женщин с infertility, ассоциированной с миомой матки // Практическая медицина. – 2016. – № 1(93). – С. 91–94.
11. Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy. /Fagherazzi S, [et al.] //ClinExpObstet Gynecol. – 2014; 41(4): 375 — 379 p.
12. Особенности состояния про- и антиоксидантных систем у пациенток с лейомиомой матки в сочетании с аденомиозом и гиперплазией эндометрия и развития рецидивов после органосохраняющих операций /Э.Н. Попов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 6. – С. 104–108.
13. Сидорова И.С., Леваков С.Е. Особенности рецидивирования миомы матки после консервативно-пластических операций в зависимости от гистологического типа опухоли. Врач 2007; 8: 16–18.
14. Каримов З.Д., Абдикулов Б.С., Хусанхожаева М.Т. Патогенетические аспекты развития миомы матки и ее рецидива после консервативной миомэктомии // Вестник экстренной медицины. – 2014, № 3.
15. Гуриев Т.Д. Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения. Диссертация докторамедицинских наук. – Москва. – 2005. С – 294.
16. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2012.
17. Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy/Fagherazzi S. [et al.] //Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology. 2014; 41(4): 375 – 379 p.
18. Donnez J, Donnez O, Dolmans M. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? //Fertility and Sterility. 2014;102(3):640 – 648 p.
19. Подзолкова Н. М., Коренная В. В., Колода Ю. А. Миома матки. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. – С.160
20. Oliveira F. G., Abdelmassih V. G., Diamond M. P. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracitoplasmic sperm injection // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81. – P. 582–587.
21. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. /Yan L MD [et al.] //FertilSteril — 2014; 101:716–721p.
22. Опыт органосохраняющих операций у пациенток с миомой матки. Тарабанова О. В. [и др.] // Доктор.Ру. – 2017. № 13 (142) – 14 (143). С. 12–18.
23. Михалевич, С.И. Преодоление бесплодия. Диагностика, клиника, лечение: Учеб. пособие. – Минск, 2002. – 191 с.
24. Symptomatic uterine fibroids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIb study. / Nieman LK[et al.]. //FertilSteril2011; 95:767–772.
25. Татарова Н.А., Линде В.А., Резник М.В. и др. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 10–16.

REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN AFTER A CONSERVATIVE MYOMECTOMY. LITERATURE REVIEW

Michalevich S. I., Alisiyevich A. V.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Summary. Uterine fibroids in the structure of gynecological pathology is one of the most common pathologies of reproductive age. Treatment of uterine fibroids remains an urgent and debatable problem of modern gynecology, despite the diversity of approaches. Conservative myomectomy is the unique treatment for women of reproductive period. Therefore, it is very important to prevent recurrence of fibroids by individual antirecurrent treatment.

Key words: uterine fibroids, conservative myomectomy, infertility, antirecurrent methods of fibroids treatment, GnRH agonists, antigestagens.

Поступила 24.07.2019

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Можейко Л.Ф., Пинчук Т.В.

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

Резюме. В статье рассмотрены современные подходы к решению проблемы миомы матки. Приведены результаты лечения миомы матки у 89 женщин методом эмболизации маточных артерий (ЭМА). Сгруппированы основные показания к проведению ЭМА, описана методика её проведения и основные проявления постэмболизационного синдрома в раннем послеоперационном периоде. В качестве критерия эффективности ЭМА использована динамика регрессии среднего объёма матки и диаметра доминантного миоматозного узла спустя 1, 3, 6 и 12 месяцев после проведения процедуры.

Ключевые слова: миома матки, эмболизация маточных артерий (ЭМА), миоматозный узел, постэмболизационный синдром.

Введение. Миома матки продолжает оставаться одной из самых распространенных нозологий в структуре гинекологических заболеваний. Практически каждая вторая пациентка в отделении оперативной гинекологии подвергается хирургическому вмешательству по поводу миомы [1]. Частота заболевания колеблется от 25 до 30 % у женщин репродуктивного возраста и возрастает до 50 % у женщин в пременопаузальном периоде [2].

В настоящее время основным методом лечения миомы матки остаётся хирургический – гистерэктомия. Однако такой объём оперативного вмешательства приводит к утрате менструальной и репродуктивной функции. Учитывая «омоложение» патологии в последние годы и, как следствие, зачастую нереализованную детородную функцию у пациенток репродуктивного возраста, такой подход к лечению миомы матки не всегда является рациональным. Кроме функциональных нарушений удаление матки неизбежно приводит к развитию постгистерэктомического синдрома, проявляющегося различными сбоями, обусловленными эстрогендефицитным состоянием в организме женщины [3]. Гистерэктомия, особенно в репродуктивном возрасте, неблагоприятным образом сказывается на психоэмоциональном статусе пациенток, приводя к развитию тревожно-депрессивного синдрома и расстройствам в интимной жизни более чем у половины оперированных женщин [4].

Современные условия диктуют необходимость использования более щадящих, органосохраняющих методов лечения. В последние десятилетия внедрение новых органосохраняющих технологий в лечение миомы матки стало неотъемлемым компонентом гинекологической практики.

Принципы медикаментозного лечения миомы матки основаны на концепции о гормонально зависимом характере этой опухоли и использовании средств, тормозящих ее развитие. В настоящее время достаточно широко применяются различные группы препаратов: агонисты гонадолиберина (а-ГнРГ), антагонисты ГнРГ, прогестагены, селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП), а также лекарственные средства для симптоматического лечения миомы матки, такие как НПВС, транексамовая кислота. Однако следует помнить, что задачи медикаментозного лечения миомы матки ограничены облегчением или ликвидацией симптомов, связанных с миомой матки, и регрессом миоматозных узлов. Ввиду многообразия используемых препаратов, в статье мы остановимся лишь на некоторых из них.

Агонисты гонадолиберина достаточно эффективны: происходит уменьшение размеров миоматозных узлов на 40–50 % после 3-х месяцев лечения, снижение интенсивности кровотечений [5]. Использование их является оправданным в качестве

как пред-, так и послеоперационной терапии миомы матки. При предоперационном назначении а-ГнРГ происходит уменьшение объема миомы матки, размеров миоматозных узлов, что существенно облегчает технику выполнения хирургического вмешательства на матке, уменьшает объем кровопотери во время операции. В послеоперационном периоде их назначение обеспечивает эффективное снижение риска тромбоэмболических осложнений и снижает риск рецидива миомы матки. Однако продолжительность применения указанных средств ограничена 6 месяцами ввиду возникновения у пациенток побочных эффектов, связанных с состоянием эстрогенного дефицита, существенно снижающих качество жизни пациенток.

Новая и перспективная группа препаратов в лечении миомы матки – селективные модуляторы рецепторов прогестерона. Основной представитель – улипристала ацетат 5 мг (эсмия), разрешенный к применению и активно используемый в лечении миомы матки. В терапии миомы матки улипристала ацетат обладает тканеспецифическим смешанным эффектом антагониста и агониста прогестерона, что обеспечивает его терапевтическую эффективность в тканях с разной рецепторной активностью. Привлекательность улипристала ацетата в клинической практике обусловлена сохранением у пациенток продукции эстрогенов на уровне средней стадии фолликулярной фазы менструального цикла, что клинически проявляется существенно меньшим количеством побочных эффектов и полным отсутствием гипоестрогенных побочных эффектов в сравнении с а-ГнРГ. Наряду с этим, он обеспечивает купирование основных симптомов миомы матки, таких как маточное кровотечение, постгеморрагическая анемия, болевой синдром. Улипристал ацетат широко используется на этапе предоперационной терапии для уменьшения размеров миоматозных узлов и снижения маточных кровотечений, что способствует скорейшему восстановлению показателей уровня гемоглобина и железа после операции. Исходя из результатов многочисленных исследований, после лечения улипристала ацетатом эффект более выражен и сохраняется дольше, чем после применения других фармакологических средств, предложенных для терапии доброкачественной опухоли матки. Таким образом, все вышеперечисленные преимущества использования улипристала ацетата способствуют активному его использованию в лечении миомы матки, улучшению качества жизни пациенток с минимальными побочными эффектами.

Консервативная миомэктомия – органосохраняющая операция, заключающаяся в избирательном хирургическом удалении миоматозных узлов. В настоящее время при её выполнении широко используется эндоскопический доступ, в том числе и для удаления узлов больших размеров, что является преимуществом, особенно в плане минимизации образования спаек. Позитивным моментом проведения миомэктомии является сохранение менструальной и репродуктивной функций. Однако высокий процент рецидивов опухоли (15–25 %) требует продолжения лечения и, нередко, повторного оперативного вмешательства [6].

Особый интерес представляет новый метод лечения миомы матки – эмболизация маточных артерий (ЭМА). Являясь малоинвазивным эндоваскулярным вмешательством, ЭМА стала альтернативой хирургическому лечению миомы матки [7]. Суть ее заключается в полной окклюзии сосудистого русла миоматозных узлов и перифиброидного сплетения микросферами, их дальнейшей ишемизации, дегенерации и склерозировании при неизменённом кровотоке вне патологического очага матки.

За рубежом и в нашей стране продолжается изучение результатов эмболизации маточных артерий, что является актуальным и необходимым в оценке отдаленных последствий органосохраняющего лечения миомы матки.

Цель исследования: оценка результатов лечения пациенток с миомой матки методом ЭМА с использованием клиничко-сонографического анализа в динамике после операции.

Материалы и методы исследования. В основу настоящего исследования положен ретро- и проспективный анализ результатов лечения 89 пациенток с миомой матки методом ЭМА, находившихся в гинекологическом отделении УЗ.

Средний возраст пациенток составил $38,9 \pm 1,6$ года; в фертильном возрасте (до 45 лет) находились 64, в предменопаузальном – 25 женщин. У 73,0 % пациенток заболевание продолжалось более 3 лет.

Алгоритм диагностического обследования женщин включал в себя общеклиническое обследование, сонографическое исследование органов малого таза с доплерометрией, гистероскопию с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки с последующим гистологическим исследованием полученного материала, консультацию ангиохирурга.

Предоперационная подготовка к ЭМА включала назначение анальгетиков, превентивную антибактериальную терапию, катетеризацию мочевого пузыря накануне вмешательства. ЭМА проводилась в рентгеноперационной под местной или комбинированной анестезией (в зависимости от состояния пациентки или продолжительности вмешательства). После анальгезии выполнялась пункция и катетеризация правой общей бедренной артерии по общепринятой методике Сельдингера [8]. Катетер под рентгеноскопическим контролем устанавливался в нисходящий отдел аорты, после чего выполнялась ангиография с введением 20–25 мл ультратравматиза–370 для оценки анатомии внутренних подвздошных артерий, кровоснабжения матки и васкуляризации миомы. Далее катетер устанавливался в левой маточной артерии, дистальнее отхождения нисходящей ветви к шейке матки и влагалища. После этого выполнялась эмболизация микросферами до момента прекращения кровотока по дистальному отделу маточной артерии. Катетеризация и эмболизация ветвей маточной артерии способствовала локальному прекращению кровотока в патологическом очаге и не сопровождалась риском ишемизации близлежащих органов [9]. На контрольной ангиограмме это иллюстрировалось обрывом контрастирования ствола маточной артерии и накоплением контрастного вещества в сосудах перифиброидного сплетения в виде опалесцирующей округлой тени, что свидетельствовало о полном прекращении кровотока в патологическом очаге и, следовательно, об эффективности ЭМА. Аналогичная манипуляция проводилась и с контралатеральной стороны. По завершении ЭМА катетер удалялся и осуществлялся гемостаз места пункции пальцевым прижатием с последующим наложением стерильной давящей повязки.

Статистическая обработка данных была осуществлена с помощью стандартного пакета программ Statistica 8.0. Достоверность различий сравниваемых показателей определялась стандартными методами медицинской статистики. Различие сравниваемых показателей признавалось достоверным при значении $p < 0,01$.

Результаты исследования и обсуждение. В ходе анализа сонографической картины миоматозных узлов было выявлено, что у 29 пациенток узлы имели интерстициальную локализацию (32,6 %), у 26 – интерстициально-субсерозную локализацию (29,2 %); реже встречалась интестиициально-субмукозная локализация (20,2 %) и субсерозная на широком основании (14,6 %); в 3 случаях узлы располагались субмукозно (3,4 %). Диаметр доминантного миоматозного узла колебался в пределах от 22 до 110 мм, в среднем составляя $47,8 \pm 3,1$ мм, при среднем объеме тела матки $418,1 \pm 6,2$ см³ (от 98 до 980 см³).

Показаниями для проведения ЭМА являлись: высокий анестезиологический риск ввиду тяжелой экстрагенитальной патологии (12,4 %), сочетание миомы матки с бесплодием (6,7 %), рецидив миомы после консервативной миомэктомии (9,0 %), непереносимость гормональных препаратов (2,2 %). У большинства пациенток (69,7 %) ЭМА выполнялась по поводу симптомного течения миомы матки, проявляющегося:

меноррагиями (65,2 %), менометроррагиями (22,5 %), анемическим (56,0 %), компрессионным (34 %) и болевым (60,6 %) синдромами.

В 74,2 % случаев на первые сутки после ЭМА развился постэмболизационный синдром, который проявлялся болевым (89,0 %) и интоксикационным (в виде повышения температуры до 38°C, тошноты и общей слабости) синдромами. Средняя длительность пребывания женщин в стационаре составила 5,4 суток.

Для оценки эффективности лечения пациенток с миомой матки после органосохраняющих оперативных вмешательств, в том числе и ЭМА, основными составляющими являются диспансерное наблюдение и динамическое сонографическое исследование органов малого таза с использованием цветового доплеровского картирования и доплерометрии [10]. В нашем исследовании в качестве достоверного и объективного критерия эффективности ЭМА была использована оценка динамики регрессии доминантного миоматозного узла и объёма полости матки по отношению к начальным размерам. Динамика регрессии анализируемых показателей проводилась с помощью сонографического исследования органов малого таза через 1, 3, 6 и 12 месяцев после проведения ЭМА.

Таблица 1– Изменение объёма тела матки и диаметра доминантного миоматозного узла после проведения ЭМА ($p < 0,001$)

Время наблюдения	Средний объём матки (см ³)	Средний диаметр доминантного узла (мм)
До ЭМА	418,1±6,2	47,8±3,1
1 месяц	310,5±5,7	38,9±3,2
3 месяца	170,4±5,3	21,8±2,7
6 месяцев	128,2±5,2	17,9±2,9
12 месяцев	120,1±5,4	16,6±2,6

Таким образом, объём полости матки в течение первого года после проведения ЭМА в среднем уменьшился в 3,2 раза, диаметр доминантного узла – в 2,5 раза. Максимальное сокращение как объёма полости матки, так и диаметра миоматозных узлов происходило к 3-му месяцу после проведения ЭМА. В период 12-месячного динамического УЗИ-мониторинга органов малого таза рецидивов миомы матки после ЭМА у пациенток не наблюдалось.

Клинический эффект от ЭМА наступает не сразу после выполнения процедуры, а в различные сроки в течение первого года [11]. По результатам нашего исследования все пациентки отметили уменьшение менструального кровотечения и нормализацию менструальной функции в течение первых 2-х месяцев. Сроки уменьшения интенсивности болевого синдрома и симптомов, связанных с давлением матки, увеличенной в результате миомы на соседние органы, дублировали сроки уменьшения размеров матки и миоматозных узлов после проведения ЭМА.

По итогам исследования все пациентки отметили улучшение качества жизни после проведения ЭМА и удовлетворённость качеством жизни.

Согласно результатам нашего исследования, у 5 (83,3 %) женщин из 6, заинтересованных в реализации репродуктивной функции после ЭМА, в течение 3±1,7 лет наступила беременность. Одна из них (20,0 %) прервалась самостоятельно в сроке 8–10 недель, одна (20,0 %) была прервана по медицинским показаниям и три (60,0 %) закончились родами. Родоразрешены через естественные родовые пути 2 женщины, путём планового кесарева сечения (ввиду сочетанных показаний) – 1 женщина.

Выводы. Анализ проведенных исследований и данных литературы дает возможность заключить, что выбор метода лечения миомы матки определяется множеством факторов и должен быть комплексным. Наиболее патогенетически обоснованным является сочетание раннего хирургического, реконструктивно-

пластического лечения и адъювантной терапии. Адъювантная терапия блокирует гормональную стимуляцию оставшихся после операции и вновь образующихся опухолевых клеток, тем самым, снижая вероятность рецидива. Органосохраняющие технологии в лечении миомы матки являются ведущими у молодых женщин, особенно с нереализованной репродуктивной функцией. ЭМА – высокоэффективный самостоятельный метод лечения миомы матки, являющийся альтернативой хирургическим методам и длительному приёму гормональных препаратов. Показаниями к проведению ЭМА являются: симптомное течение миомы матки, высокий анестезиологический риск ввиду соматической патологии, сочетание миомы матки с бесплодием, рецидив миомы после консервативной миомэктомии и непереносимость гормональных препаратов. Тщательный отбор женщин по данным клинико-лабораторного обследования, учёт всех показаний и противопоказаний в каждом конкретном случае позволяют ожидать от ЭМА практически 100 %-ую эффективность. При ЭМА происходит воздействие на все миоматозные узлы. Максимальная регрессия объёма миоматозных узлов и полости матки происходит в течение первых трёх месяцев после проведения процедуры. Уменьшение объёма полости матки через 12 месяцев после проведения ЭМА в среднем составляет 71,5 %, а уменьшение диаметра доминантного миоматозного узла – 66,7 %. Клинический эффект от ЭМА наступает не сразу после ее выполнения, а в различные сроки в течение первого года. Уменьшение менструального кровотечения и нормализация менструальной функции происходят в течение первых 2-х месяцев; уменьшение болевого и компрессионного синдромов происходит к 6-му месяцу после ЭМА. Исчезновение симптомов миомы матки и улучшение качества жизни наблюдается в 100 % случаев. ЭМА не является противопоказанием к наступлению беременности и родов в последующем и может рассматриваться как метод восстановления репродуктивного потенциала при бесплодии, обусловленном миомой матки. Наступившие после неё беременность и роды протекают физиологически. Однако, ввиду недостаточного клинического опыта, для ЭМА предпочтительнее направлять женщин с реализованной репродуктивной функцией.

Литература

1. Можейко, Л. Ф. Современные возможности консервативной миомэктомии / Л. Ф. Можейко, М. Л. Лапотко // Репродуктивное здоровье. – 2011. – № 2 (14). – С. 85.
2. Лапотко, М. Л. Органосохраняющее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки / М. Л. Лапотко // Охрана материнства и детства. – 2007. – № 1. – С. 85.
3. Постоялко, А. С. Основы техники эмболизации маточных артерий при миоме матки / А. С. Постоялко, А. И. Казаченко // Репродуктивное здоровье. – 2011. – № 2 (14). – С. 83–84.

MODERN TECHNOLOGIES IN GYNAECOLOGICAL PRACTICE

Mozheyko L.F., Pinchuk T.V.

Summary. The article considers modern approaches to solving the problem of uterine myoma. The results of treatment of uterine myoma in 89 women by method of embolization of uterine arteries (EUA) are presented. The main indications for EUA are grouped, the method of its implementation and the main manifestations of post-embolization syndrome in the early postoperative period are described. The EUA efficiency criterion used is the regression dynamics of the average uterine volume and the diameter of the dominant myomatous node 1, 3, 6 and 12 months after the procedure.

Key words: Uterine myoma, embolization of uterine arteries (EUA), myomatous node, postembolization syndrome.

Поступила 10.06.2019

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Можейко Л. Ф., Поух М. А.

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

Резюме. В обзоре приведены современные данные зарубежной и отечественной литературы, отражающие многообразие определений и подходов к изучению нарушения ритма сердца у беременных женщин, возможные причины и механизмы развития, влияние на организм беременной и плода. Рассмотрены современные рекомендации европейского сообщества кардиологов по лечению аритмий во время беременности и тактике ведения родов у женщин с нарушениями ритма сердца.

Ключевые слова: беременность, нарушение ритма сердца.

Введение. В последние десятилетия наблюдается тенденция к увеличению числа рожениц с экстрагенитальной патологией, в структуре которой заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) занимают ведущее место и оказывают, среди различных видов соматической патологии, наиболее значимое влияние на исход и течение беременности [1]. В настоящее время патология сердечно-сосудистой системы является основной причиной материнской смертности в развитых странах [2]. Кроме того, по данным официальной статистики Великобритании в последние десятилетия материнская смертность при заболеваниях ССС возрастает и составляет 1,2–2,5 на 100 000 [1]. Большая роль в структуре материнской смертности (9–18 %) при заболеваниях ССС принадлежит внезапной сердечной смерти (ВСС), одним из главных прогностически неблагоприятных триггеров которой продолжают считаться желудочковые аритмии [2].

По данным европейского сообщества кардиологов в структуре нарушений ритма сердца (НРС) у беременных женщин преобладают, помимо наджелудочковых и желудочковых экстрасистолий, фибрилляции предсердий (27 на 100 000) и пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (22–24 на 100 000) [1]. Нарушение проводимости во время беременности встречается реже, их доля в структуре НРС у беременных женщин не превышает 3 % [1, 3].

НРС во время беременности наблюдаются как при структурных заболеваниях сердца, экстракардиальной патологии, так и носят идиопатический характер, доля которых по данным различных авторов составляет 20–40 % [3–6]. В многочисленных работах подчеркивается, что нередко (10–15 %) дебют аритмии возникает во время беременности. Кроме того, аритмии, существовавшие до беременности, имеют прогрессирующий и более резистентный к медикаментозной терапии характер течения [7]. В литературе есть указания на возможность стабилизации сердечного ритма в течение 6 месяцев после родов [5, 6].

Гемодинамические, эндокринные и нейрогуморальные изменения в организме беременной выступают проаритмогенными факторами. Физиологическое обусловленное повышение объема циркулирующей крови вызывает компенсаторное увеличение ЧСС, ударного объема и инициирует механизм re-entry [5, 6], способствует растяжению миокарда, что ведет к активации растяжение-чувствительных ионных каналов, приводя к феномену поздней постдеполяризации [4]. В свою очередь, прямым сердечным (проаритмогенным) эффектом обладают эстрогены, повышение концентрации которых во время беременности приводит к повышению возбудимости миокарда, а также повышению чувствительности миокарда к катехоламинам за счет возрастания числа β -адренорецепторов [4].

Адаптационные изменения в организме матери к новым условиям функционирования системы «мать – плацента – плод» приводят к возрастанию функциональной активности симпатoadреналовой системы, что обуславливает

снижение адренореактивности организма, вследствие чего риск развития НРС увеличивается. В исследованиях Бухонкиной Ю. М., Стрюк Р. И. изучена адренореактивность организма по величине β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМ) и доказана роль гиперсимпатикотонии в формировании сложных НРС у беременных женщин. Согласно результатам исследования Бухонкиной Ю. М. повышение β -АРМ наблюдается при идиопатических аритмиях, в то время как при нарушениях ритма сердца, ассоциированных со структурными заболеваниями ССС, показатель β -АРМ соответствует физиологическому уровню [3, 5, 6, 8].

Значительный интерес представляют исследования Гусевой Е. С. по изучению значения дисплазии соединительной ткани в генезе прогностически неблагоприятных аритмий у беременных женщин [9]. Показана важная роль усиленного коллагеноразрушения как одного из патогенетических механизмов аритмического синдрома у беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Кроме того, определены предикторы развития желудочковой экстрасистолии, в качестве которых выступают маркеры катаболизма коллагена I типа (карбокситерминальные телопептиды сыворотки крови) и повышенная концентрация гомоцистеина. [8, 9].

Определенная роль отводится электролитному дисбалансу, в частности – гипомагниемии, вследствие чего увеличивается активность синусового узла, что укорачивает время атриовентрикулярной передачи, снижает абсолютную и удлиняет относительную рефрактерность. Кроме того, в условиях внутриклеточного дефицита магния угнетается его способность ингибировать симпатическое влияние на сердце, возрастает потеря калия клеткой и увеличивается вариабельность длительности интервала QT [8].

Нельзя не отметить роль боли, гипоксии, введения окситоцина и/или простагландинов, в случае необходимости, в родах, что выступает дополнительными факторами риска прогрессии НРС [4].

Прогностическое значение аритмий определяется не столько их возможной связью с органической патологией сердца, сколько теми гемодинамическими нарушениями, которые возникают вследствие их развития и могут приводить к декомпенсации сердечной деятельности и иным осложнениям, как у матери, так и у плода [10]. В литературе недостаточно данных о влиянии синусовой тахикардии, редких желудочковых и наджелудочковых экстрасистолий на течение беременности и состояние плода. В большинстве случаев они признаются незначимыми для матери и плода и совместимыми с нормальным протеканием беременности [10, 11].

Ввиду значительного влияния на гемодинамику роль желудочковых и наджелудочковых пароксизмальных тахикардий, частых желудочковых экстрасистолий, а также фибрилляции предсердий в генезе неблагоприятных последствий для матери и плода продолжает изучаться. По данным литературы, беременность у женщин с указанными формами НРС, независимо от других факторов, сопряжена с высоким риском развития осложнений гестационного периода (угроза прерывания беременности, преждевременные роды, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия), родов (нарушение сократительной деятельности матки, кровотечения), а также ухудшением состояния плода (задержка внутриутробного развития, гипоксия, ухудшение сердечной деятельности) и патологией у новорожденных (пороки развития центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы) [3, 5, 10]. Кроме того, преждевременные роды описываются как самый распространенный неблагоприятный исход беременности [11, 12]. Есть указания на возрастание частоты родоразрешений путем операции кесарево сечение у женщин с НРС, по данным Registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC, 2015 год) родоразрешение путем операции кесарево сечение у женщин с патологией ССС наблюдается в 45,8 % случаев [11, 12].

В многочисленных работах подчеркивается, что при развитии гемодинамической нестабильности нарушается маточно-плацентарный кровоток, а при затянувшихся приступах тахикардии повышается возбудимость матки, возникает угроза прерывания беременности и возрастает риск нарушения сердечной деятельности плода [10]. Вместе с тем вопрос о причине недоношенности новорожденных у женщин с НРС остается открытым.

Исследование, проведенное Vanhidy F. и др., показывает, что риск развития врожденных пороков сердца, в частности дефекта межпредсердной перегородки, выше у детей, матери которых имели пароксизмальную наджелудочковую тахикардию во время беременности. Однако причины и патогенез остаются неизученными и могут зависеть не только от самой тахикардии, но и от лечения [13].

Тактика лечения НРС у беременных женщин определяется характером аритмии, тяжестью заболевания, вызвавшего аритмию, состоянием гемодинамики и субъективной переносимостью аритмии. Лечение оправдано и рекомендовано в случае симптомного течения даже без гемодинамических нарушений (синусовая тахикардия, редкая желудочковая и наджелудочковая экстрасистолии) для улучшения субъективной переносимости НРС, уменьшения психоэмоционального напряжения беременной и уменьшения частоты неоправданных госпитализаций [1, 14]. В случае НРС с гемодинамической нестабильностью, что может поставить под угрозу мать и плод из-за уменьшения маточного кровотока, лечение может быть как неотложным – купирование приступа, так и профилактическим [1]. Тактика лечения определяется применением наименьшей эффективной дозы лекарственных средств (ЛС) [1, 15].

В соответствии с рекомендациями европейского сообщества кардиологов в качестве первого ряда ЛС для профилактики и купирования тахиаритмии используют селективные блокаторы β -1-адренорецепторов (за исключением атенолола) или верапамил. Несмотря на то, что β -адреноблокаторы проникают через плаценту и могут привести к брадикардии, гипогликемии, преждевременным родам, задержке внутриутробного развития плода и нарушению обмена веществ, они обычно хорошо переносятся во время беременности и широко применяются [1, 8, 15]. Однако в литературе есть данные о резистентности к β -адреноблокаторам в некоторых случаях НРС у беременных [1]. В исследованиях Стрюк Р. И., Бухонкиной Ю. М. была подтверждена неэффективность бисопролола при чрезмерной десенситизации адренорецепторов (β -АРМ выше 70 условных единиц), что приводит к отсутствию достаточного количества «точек приложения» на клеточной мембране для бисопролола [3, 5, 6]. В случаях неэффективности вышеуказанных препаратов рекомендуется применение пропранолола или соталола, однако, в связи с секрецией в грудное молоко необходимо подавление лактации в период применения [1, 15]. Кроме того, все антиаритмические ЛС следует рассматривать как фетотоксичные.

Беременным женщинам электрическая кардиоверсия не противопоказана, и рекомендовано ее проведение в случаях возникновения гемодинамической нестабильности при устойчивых тахиаритмиях. Несмотря на теоретически существующий риск возникновения аритмий у плода, преждевременных родов, использование кардиоверсии во время беременности считается безопасным [1, 15].

В случаях симптомной, резистентной к медикаментозной терапии аритмии, а также при необходимости избежать приема фетотоксичных ЛС во время беременности может быть проведена радиочастотная абляция сердца. При наличии высокого риска внезапной сердечной смерти также может быть выполнена имплантация кардиостимулятора (КС) или кардиовертера-дефибриллятора во время беременности. Следует отметить, что как радиочастотную абляцию, так и имплантацию КС, кардиовертера-дефибриллятора рекомендовано проводить не ранее второго триместра, и по возможности отложить на послеродовой период [1].

Особое внимание уделяется контролю за состоянием гемодинамики в родах у женщин с НРС. В соответствии с рекомендациями европейского сообщества кардиологов, в зависимости от степени риска возникновения гемодинамической нестабильности в родах, выделяют три уровня наблюдения за женщинами с НРС. Низкий риск возникновения гемодинамической нестабильности наблюдается при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий, идиопатической желудочковой тахикардии, синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта и предполагает консультацию кардиолога, а выбор тактики и метод родоразрешения акушера-гинеколога. Нестабильная наджелудочковая тахикардия, желудочковая тахикардия с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, желудочковая тахикардия на фоне органической патологии сердца, синдром Бругада, катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия относятся к среднему риску возникновения гемодинамической нестабильности во время родов. На данном уровне наблюдения рекомендованы роды в присутствии многопрофильной бригады, включающей аритмолога, в специализированном центре, готовность к проведению дефибрилляции, внутривенному введению аденозина, β -адреноблокаторов при необходимости. Высокий риск развития гемодинамической нестабильности, угрожающий жизни, наблюдается при нестабильной желудочковой тахикардии при структурных заболеваниях сердца, синдроме удлинённого интервала QT высокого риска ВСС, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии высокого риска и предполагает родоразрешение путем операции кесарево сечение в присутствии многопрофильной бригады с аритмологом в специализированном центре, мониторинг сердечного ритма, готовность к внутривенному введению β -адреноблокаторов, выбранных антиаритмических ЛС, дефибрилляции при необходимости, переводе в отделение интенсивной терапии после родов при необходимости [1, 15].

Выводы. Аритмии у беременных женщин в настоящее время остаются недостаточно изученными. По-прежнему открыт вопрос о прогностической значимости различных форм НРС у беременных, не изучены механизмы, лежащие в основе осложнений беременности и родов. Необходимым является выявление факторов, усугубляющих ранее диагностированные аритмии и способствующих возникновению дебюта во время беременности, а в случае определения указанных факторов, попытка их модификации, и, в приоритете, коррекция их до зачатия. Перспективным остается выявление женщин групп риска на прегравидарном этапе с целью тщательного обследования в кардиологическом стационаре, профилактического лечения в случаях необходимости, подготовки к беременности и дальнейшего совместного наблюдения кардиологом и акушером-гинекологом.

Литература

1. Regitz-Zagrosek, V. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy/ V. Regitz-Zagrosek, J. W. Roos-Hesselink, J. Bauersachs et al. // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – P. 3173–3176, 3203–3207. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
2. Cantwell, R. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008 / R. Cantwell, T. Clutton-Brock, G. Cooper et al. // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2011. – Vol. 118, no 1. – P. 30–56, 109–118. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x
3. Тереховская, Ю. В. Нарушения ритма сердца у беременных / Ю. В. Тереховская, Е. А. Смирнова // *Наука молодых*. – 2017. – №3. – С. 462–480.
4. Абдуева, Ф. М. Желудочковая экстрасистолическая аритмия у беременных / Ф. М. Абдуева, Е. Ю. Шмидт, Н. Ю. Яблчанский // *Украинский кардиологический журнал*. – 2014. – №1. – С. 102–110.
5. Бухонкина, Ю. М. Нарушение сердечного ритма у беременных – современное состояние проблемы / Ю. М. Бухонкина // *Здравоохранение Дальнего Востока*. – 2014. – №4. – С. 76–83.
6. Бухонкина, Ю. М. Оптимизация диагностики и лечения беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на всех этапах гестации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.05 / Ю. М. Бухонкина. – Москва, 2010. – 47 с.
7. Стрюк, Р. И. Аритмии при беременности: возможные причины и механизмы развития / Р. И. Стрюк, Д. У. Шоикимова, И. В. Борисов // *Лечебное дело*. – 2016. – №48(2). – С. 28–32.

8. Припачкина, Е. А. Нарушение ритма сердца у беременных / Е. А. Припачкина, А. П. Филев, А. В. Говорин // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 1. – С. 143–148.
9. Гусева, Е. С. Дисплазия соединительной ткани у беременных: особенности клинического течения и прогнозирование желудочковой экстрасистолии высоких градаций: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Е. С. Гусева. – Чита, 2014. – 22с.
10. Jian-Ming Li Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service / Jian-Ming Li, Carol Nguyen, A. Jose et al. // Clinical Cardiology. – 2008. – Vol. 31, no 11. – P. 538–541. doi:10.1002/clc.20326
11. Silversides, C. K. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes / C. K. Silversides, L. Harris, K. Haberer et al. // The American Journal of Cardiology. – 2006. – Vol. 97, no 8. – P. 1206–1212. doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.041
12. Ferrero, S. Maternal arrhythmias during pregnancy / S. Ferrero, B. Colombo, N. Ragni // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2003. – Vol. 269, no 4. – P. 244–253. doi:10.1007/s00404-002-0461-x
13. Banhidu, F. Paroxysmal supraventricular tachycardia in pregnant women and birth outcomes of their children: A population-based study / F. Banhidu, N. Acs, E. H. Puho et al. // American Journal of Medical Genetics. Part A. – 2015. – Vol. 167, no 8. – P. 1779–1786. doi:10.1002/ajmg.a.33759
14. Belham, M. Inappropriate sinus tachycardia in pregnancy: a benign phenomena? / M. Belham, Ch. Patient, J. Pickett // BMJ Case Reports. – 2017. – Vol. 2017. doi:10.1136/bcr-2016-217026
15. Regitz-Zagrosek, V. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy/ V. Regitz-Zagrosek, C. Blomstrom Lundqvist, C. Borghi, et al. // European Heart Journal. – 2011. – Vol. 32. – P. 3177–3180. doi:10.1093/eurheartj/ehr218

HEART RHYTHM DISORDERS IN PREGNANT WOMEN

Mozheiko L. F., Poukh M. A.

Belarusian State Medical University Minsk, Republic of Belarus

Summary. The studies present modern data on heart rhythm disorders in pregnant women, the possible causes and mechanisms of development, the effect on the body of a pregnant woman and fetus. The current recommendations of the European society of cardiology for the treatment of arrhythmias during pregnancy and the tactics of management of delivery in women with arrhythmias are reviewed.

Key words: pregnancy, heart rhythm disorders.

Поступила 06.08.2019

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИЯ И МИОМА МАТКИ КАК КЛИНИЧЕСКИЙ МАРКЕР НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

**Небышинец Л.М., Грудницкая Е.Н., Воскресенский С.Л., Тесакова М.Л.,
Шорох И.Г.**

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

Резюме. Определен уровень гормонов в венозной крови и ложе миоматозного узла при выполнении миомэктомии у пациентов репродуктивного возраста. Выявлена локальная миометральная гиперандрогенемия, усиливающаяся при наличии множества миоматозных узлов. Не установлено различий в зависимости от фазы менструального цикла в показателях гормонов в периферическом и локальном миометральном кровотоке.

Ключевые слова: миома матки, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Введение. Миома матки регистрируется примерно у 35 % женщин репродуктивного возраста. Наличие доброкачественной опухоли матки приводит к нарушению соматического здоровья и фертильности [1]. В течение многих лет ученые осуществляют поиск причин формирования и прогрессирования роста миомы матки. На сегодняшний день выдвинут ряд идей, установлены предрасполагающие факторы формирования опухоли, однако, непосредственные причины развития миомы матки неизвестны.

Одной из новых концепций этиологических факторов возникновения и патогенетических механизмов прогрессирования роста лейомиомы матки является нарушение метаболизма соединительной ткани в виде недифференцированной дисплазии соединительной ткани, в основе которого лежит патология колагенообразования [2]. Дисплазия соединительной ткани – это генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящее к нарушению формообразования органов и систем, имеющее прогрессирующее течение, определяющее особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств [3]. Различают дифференцированные (известен тип наследования, определяются точные клинические признаки) и недифференцированные (фенотипические признаки не вписываются в критерии известных наследственных заболеваний) формы дисплазии соединительной ткани. Недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани имеют значительную распространенность, достигая 70 %, при невысокой частоте распознаваемости – 2,4 % [3].

При недифференцированной дисплазии соединительной ткани в различных органах и тканях наблюдаются структурно-функциональные изменения, вызванные нарушением метаболизма коллагена. Формирование сочетанной экстрагенитальной патологии (со стороны бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, варикозная болезнь), высокая частота пролиферативных гинекологических заболеваний (миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы эндометрия) сегодня расцениваются исследователями в качестве клинического маркера развития синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Так, сочетание синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани с пролиферативными заболеваниями женских половых органов было обнаружено у каждой третьей пациентки [4], а по данным некоторых авторов, у каждой четвертой пациентки с миомой матки [2]. При изучении критериев степени проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани при миоме матки у женщин репродуктивного возраста было обнаружено, что содержание маркеров распада коллагена в крови и моче превышало в 3,7 раза по сравнению с таковыми у пациентов без миомы матки [2].

Кроме того, сегодня известно о влиянии различных гормонов на метаболизм коллагена. Тестостерон и эстрадиол обладают протективным действием на метаболизм коллагена, в свою очередь, 17-оксипрогестерон усиливает его распад. В репродуктивном возрасте распад коллагена у пациенток с клиническими признаками дисплазии соединительной ткани наблюдается в 1,4 раза активнее по сравнению с пациентами в пре- и постменопаузальном периодах. Надпочечниковая гиперандрогения увеличивает распад коллагена в 1,3 раза, а при наличии и клинических признаках дисплазии соединительной ткани – в 2,2 раза [4].

Таким образом, гормональные изменения, обнаруживаемые при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани, могут быть стимуляторами роста миомы матки. Однако, уровень половых гормонов в периферической крови

у женщин с миомой матки, как правило, соответствует овуляторному менструальному циклу [5]. Мы предположили, что в локальном миометральном кровотоке концентрация гормонов может быть иной, чем в периферическом венозном кровотоке. Именно местная гипергормонемия обуславливает рост опухоли.

Цель исследования: изучить и сравнить уровень половых гормонов у женщин с миомой матки в периферической крови и в ложе миоматозных узлов.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 20 женщин репродуктивного возраста с миомой матки, которым планировалась и была выполнена органосохраняющая операция – миомэктомия. Средний возраст женщин составил 35 ± 4 лет. Среди обследованных пациенток служащих было – $60 \pm 7,5$ % (12 человек), рабочих – $30 \pm 5,4$ % (6 человек), домохозяйек – $5 \pm 2,3$ % (1 человек), учащихся – $5 \pm 2,3$ % (1 пациент). Нерожавших женщин было большинство – $65 \pm 7,7$ % (13 пациентов), одни роды в анамнезе имели $30 \pm 5,5$ % (6 женщин) и 2 родов $5 \pm 2,3$ % (1 пациент). Внутриматочные вмешательства в анамнезе имели $20 \pm 4,5$ % и $40 \pm 6,2$ %, в связи с привычным невынашиванием и медицинским абортom 4 и 8 женщин соответственно. Миомэктомия была выполнена 7 пациентам в первую фазу менструального цикла ($35 \pm 5,9$ %), 13 – во вторую ($65 \pm 7,7$ %). Забор крови для определения уровня гормонов выполнялся в день операции из локтевой вены натощак утром, а во время операции – из ложа миоматозного узла. Статистический анализ проводили с использованием STATISTICA 7.0. Для сравнения независимых переменных использованы тест Манн-Whitney и медианный. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Мы определили уровни эстрадиола, прогестерона, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), дигидроэпиандростерона (ДГЭАС) в день операции в крови, полученной из локтевой вены и из ложа миоматозного узла. Уровень 17-ОП оказался достоверно выше в крови, полученной из ложа миоматозного узла, в сравнении с уровнем 17-ОП из локтевой вены: $2,8 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,2$ нг/мл соответственно ($p = 0,009$). Полученные результаты уровней эстрадиола, прогестерона, тестостерона, дигидроэпиандростерона не имели достоверных различий. Так же мы не выявили достоверных различий между результатами показателей определяемых гормонов в периферической крови и ложе миоматозного узла в зависимости от того, в какую фазу менструального цикла были исследованы гормоны. Однако, числовой показатель уровня 17-ОП в ложе миоматозного узла оставался более высоким по сравнению с результатами, полученными из периферической крови вне зависимости от фазы менструального цикла. В первую фазу менструального цикла значения 17-ОП в периферической крови составили $0,9 \pm 0,3$ нг/мл, в ложе миоматозного узла $2,1 \pm 0,7$ нг/мл ($p = 0,079$). Во вторую фазу менструального цикла – $1,7 \pm 0,3$ нг/мл и $3,1 \pm 0,7$ нг/мл соответственно ($p = 0,051$). Если в матке находились не один, а множество миоматозных узлов, достоверно повышались показатели 17-ОП, ДГЭАС и тестостерона (таблица 1).

Таблица 1 – Уровень гормонов в периферической крови и сосудах ложа миоматозного узла при наличии одного или нескольких миоматозных узлов в матке, $M \pm m$, $n = 20$

Гормон	Один миоматозный узел			Несколько миоматозных узлов		
	Из локтевой вены	Из ложа узла	p	Из локтевой вены	Из ложа узла	p
Эстрадиол, пг/мл	$92,0 \pm 14,5$	$119,0 \pm 36,0$	0,285	$127,3 \pm 22,4$	$153,9 \pm 33,2$	0,397
Прогестерон, нг/мл	$4,5 \pm 3,9$	$4,4 \pm 3,2$	1,0	$5,7 \pm 1,6$	$14,1 \pm 6,6$	0,925
Тестостерон, нг/мл	$2,0 \pm 1,3$	$1,6 \pm 1,0$	0,285	$1,1 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,9$	0,004
17-ОП, нг/мл	$0,9 \pm 0,3$	$2,3 \pm 1,3$	0,144	$2,2 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,6$	0,016
ДГЭАС, мкг/мл	$2,8 \pm 1,0$	$2,7 \pm 0,8$	0,715	$1,6 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	0,023

Таким образом, полученные нами данные указывают на связь между локальной миометральной гиперандрогемией и формированием миомы матки, усиливающуюся при наличии не одного, а нескольких миоматозных узлов. По данным литературы 17-оксипрогестерон усиливает распад коллагена в 1,3 раза, что приводит к нарушениям метаболизма соединительной ткани, с другой стороны, у 25 % женщин с миомой матки выявляется синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани [3, 4], что может указывать на взаимное влияние гиперандрогемии и синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани на развитие миомы матки. Проведенные исследования определяют необходимость в дальнейшем изучении взаимосвязи гиперандрогемии и синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с миомой матки.

Выводы:

1. Уровень 17-ОП в крови, полученной из ложа миоматозного узла, достоверно превышает таковой показатель из периферической крови почти в 2 раза и составляет $2,8 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,2$ нг/мл соответственно ($p=0,009$).

2. Не установлено достоверных различий в гормональном статусе пациентов в зависимости от фазы менструального цикла в периферическом и локальном миометральном кровотоке.

3. При наличии множества миоматозных узлов в локальном миометральном кровотоке достоверно повышаются показатели нескольких андрогенов – 17-ОП, тестостерона и дигидроэпиандростерона.

Литература

1. Доброкачественные заболевания матки. Руководство. Библиотека врача-специалиста / А.Н.Стрижаков [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 288 с.

2. Запорожченко, М. Б. Частота и критерии степени выразительности недифференцированной дисплазии соединительной ткани при лейомиоме матки у женщин репродуктивного возраста / М.Б. Запорожченко // Мир медицины и биологии. – 2014. – №3(45) – С. 47–50.

3. Дисплазии соединительной ткани: Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов (утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22–24 ноября 2017 год) // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2018. – №1–2 – С.1–73.

4. Ильина, И.Ю. Особенности диагностики, лечения, ведения гинекологических заболеваний у больных с дисплазией соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / И.Ю. Ильина ; Рос. нац. иссл. мед. ун-т. – Москва, 2013. – 40 с.

5. Тихомиров, А.Л. Применение левоноргестрел-релизинг-системы в комплексном лечении миомы матки / А.Л. Тихомиров, Е.В. Залева // Гинекология. – 2005. – №1. – С. 49–51.

LOCAL HYPERANDROGENEMIA AND UTERINE FIBROID AS A CLINICAL MARKER OF METABOLIC DISORDERS CONNECTIVE TISSUE

**Nebyshynets L.M., Grudnickaya E.N., Voskresensky S.L.,
Tesakova M.L., Shoroch I.G.**

*State educational establishment «Belarusian medical academy of postgraduate education»
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The level of hormones in the venous blood and in the vessels of the base of the myomatous node was determined during myomectomy in patients of reproductive age. The local fibroid hyperandrogenemia was identified, increased by the presence of multiple fibroids. There were no differences in the indices of hormones in the peripheral blood and local blood flow to the myometrium depending on the phase of the menstrual cycle.

Key words: uterine fibroid, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Поступила 30.08.2019

ОПЫТ ПОДГОТОВКИ ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ С ПОМОЩЬЮ КАТЕТЕРА ФОЛЕЯ

Никитин Д.А., Кеда Л.Н., Вербицкий В.С., Гуляева Л.С.

*УЗ «б городская клиническая больница г. Минска», г. Минск, Республика Беларусь
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведен анализ результатов родов женщин, которым с целью подготовки шейки матки был применен катетер Фолея. На фоне проведения преиндукции спонтанная родовая деятельность возникла у 28,6 % женщин. У 15 пациенток из 42 изученных потребовалось родовозбуждение путем внутривенного введения простагландин Е2. Роды через естественные родовые пути закончены у 36 пациенток (85,7 %). Кесарево сечение было выполнено в 6 случаях, что составило 14,3 %. В показаниях к кесареву сечению преобладает интранатальный дистресс плода. В одном случае (16,7 %) оперативное родоразрешение потребовалось из-за отсутствия эффекта от родовозбуждения.

Ключевые слова: индуцированные роды, катетер Фолея, шейка матки, родовая деятельность, исход родов.

Введение. В последние годы в акушерстве наблюдается увеличение частоты индукции родов (родовозбуждения) и в развитых странах частота индуцированных родов достигает 20–25 % [2]. Индукция родов не является безопасной процедурой, а эффективность зависит от правильного выбора показаний и противопоказаний, времени проведения, метода или последовательности применения методов, обоснованных в конкретной клинической ситуации [1, 3]. Данное положение обуславливает необходимость оптимизации подходов к подготовке шейки матки и родовозбуждению.

Подготовка шейки матки к родам (preinduction, cervical ripening) – мероприятия, направленные на созревание шейки матки при отсутствии или недостаточной ее готовности к родам.

Показания для индукции родов:

Со стороны матери:

- преэклампсия умеренной степени (в том числе длительно текущая, не поддающаяся терапии);
- гестационная и хроническая артериальная гипертензия;
- сахарный диабет, гестационный сахарный диабет (уровень доказательности В);
- холестатический гепатоз;
- другие соматические, а также онкологические заболевания, требующие досрочного родоразрешения;
- незрелость родовых путей в сроке беременности 40 недель 4 дня и более (для преиндукции), 41 неделя – для индукции (уровень доказательности С);
- преждевременное излитие околоплодных вод (в зависимости от акушерской ситуации: при зрелой шейке матки через 4–6 ч., при незрелой – после достижения зрелости шейки матки путем проведения преиндукции) (уровень доказательности В).

Со стороны плода:

- явления изосенсибилизации по резус-фактору или по системе АВО с учетом клинико-лабораторных данных;
- маловодие в доношенном сроке беременности (уровень доказательности В);
- мертвый плод.

В отдельных случаях в качестве показаний можно рассматривать логистические причины: удаленность от родовспомогательного учреждения, быстрые или

стремительные роды в анамнезе, при наличии риска родов без оказания квалифицированной медицинской помощи.

Противопоказания к преиндукции и индукции родов:

- Анатомически узкий таз (3–4 степени).
- Неправильные положения плода (поперечное, косое).
- Разгибательные предлежания головки (лицевое, лобное) при преждевременном излитии вод.
- Тазовое предлежание.
- Аномалии расположения плаценты (предлежание плаценты, низкое расположение).
- Предлежание сосудов пуповины.
- Рубец на матке
- Опухоли матки, препятствующие рождению плода.
- Патология шейки матки (конизация шейки матки в анамнезе, выраженная рубцовая деформация, злокачественные новообразования).
- Острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, и другие соматические заболевания матери в стадии декомпенсации.
- Преэклампсия тяжелой степени, при которой необходимо родоразрешение путем операции кесарева сечения.
- Суб- и декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность, в том числе умеренная и тяжелая гипоксия плода по данным кардиотокографии, централизация плодового кровообращения по данным доплерометрии, гемодинамические нарушения 2-й или 3-й степени, СЗРП средней и тяжелой степени.
- Пороки развития плода, при которых рекомендовано абдоминальное родоразрешение.
- Другие состояния, определяющие невозможность или повышенный риск осложнений при родах через естественные родовые пути.
- Острые воспалительные заболевания половых органов.
- Кровянистые выделения во время беременности из половых путей неуточненной этиологии.

В настоящее время применяют как медикаментозные, так и механические методы подготовки шейки матки к родам. Медикаментозные методы включают: применение аналогов простагландина E₁ (мизопростол), простагландина E₂ (динопростона), антипрогестина (мифепристон) и окситоцина. Наиболее часто используемыми медикаментозными средствами являются простагландины и антипрогестины (мифепристон). Из механических методов чаще всего применяют введение в шейку матки катетера Фолея, ламинирий или гидроскопических расширителей.

В качестве баллонных расширителей обычно используют катетеры Фолея с объемом манжетки от 25 до 50 мл, но иногда применяются и специальные приспособления, имеющие два баллона для шейки матки и влагалища.

После введения в цервикальный канал в проекции внутреннего зева манжетка (баллон) заполняется физиологическим раствором в соответствии со своей емкостью. Если при этом она оказывается за пределами внутреннего зева, ее позиционируют после заполнения. Катетер в цервикальном канале оставляют до 12 часов или до самопроизвольного выпадения.

Исходы индуцированных родов во многом определяются качеством подготовки шейки матки к родам. Поэтому выбору метода преиндукции уделяется большое внимание.

Цель работы: изучить исходы родов женщин, у которых проводилась подготовка шейки матки с помощью катетера Фолея.

Материалы и методы исследования. Нами проведен анализ результатов родов женщин, которым был применен метод подготовки шейки матки механическим

способом (катетером Фолея). Всего изучено 42 истории родов, произошедших в 2019 году в УЗ «6-я ГКБ г. Минска».

Подготовка шейки матки проводилась по показаниям с помощью механического метода. В исследованную группу вошли пациентки с «недостаточно зрелой» шейкой матки (оценка по шкале Бишопа 3–5 баллов). С целью подготовки шейки матки к родам мы использовали катетер Фолея. Его в асептических условиях вводили в цервикальный канал за область внутреннего зева и раздували 30–40 мл фурацилина. Катетер извлекали через 9 часов. Пациенткам с «незрелой» шейкой матки (оценка по шкале Бишопа 0–2 балла) в качестве преиндукции предлагали использовать цервикальные формы простагландинов E2 или антипрогестины (мифепристон).

Изучали возраст, срок гестации, особенности течения беременности, экстрагенитальные заболевания и осложнения беременности, внутриутробное состояние плода (КТГ, УЗИ, доплерометрия). Проводили оценку «зрелости» шейки матки по шкале Бишопа. Оценивали характер родовой деятельности (спонтанная либо индуцированная родовая деятельность), длительность родов, осложнения в родах (аномалии родовой деятельности, внутриутробная гипоксия плода, травматизм матери и плода, акушерские кровотечения). Учитывали необходимость применения влагалищных акушерских операций (вакуум-экстракция плода) и кесарева сечения. Также проводили анализ потребности в обезболивании родов (промедол, спинальная аналгезия).

Результаты исследования и обсуждение. В изученной группе пациенток первородящие женщины составили 83,3 %, повторнородящие – 16,7 %. Возрастные первородящие пациентки составили 23,8 % от общего числа беременных.

Подготовка шейки матки к родам с помощью катетера Фолея у 61,9 % исследованных женщин происходила в сроке 40–41 неделя беременности, у 35,7 % – в 39–40 недель, у 2,4 % – до 38 недель.

Наиболее частыми показаниями к проведению преиндукции являлись: тенденция к перенашиванию, экстрагенитальные заболевания матери, преэклампсия, резус- и иные виды сенсбилизации, плацентарные нарушения.

На фоне проведения преиндукции катетером Фолея у всех пациенток изученной группы произошло «созревание» шейки матки (оценка по шкале Бишопа 6 баллов и более).

Спонтанная родовая деятельность возникла у 28,6 % женщин. При отсутствии спонтанной родовой деятельности, «зрелости» шейки матки по шкале Бишопа, дальнейшее родовозбуждение проводили путем вскрытия плодного пузыря (амниотомии) (71,4 %).

У 50% женщин после родовозбуждения путем амниотомии в течение 3–4 часов началась эффективная родовая деятельность. У 15 пациенток из 42 изученных потребовалось родовозбуждение путем внутривенного введения простаина E2 (по схеме).

В родах у 18 женщин (42,8 %) потребовалось обезболивание промедолом. У 15 (35,7 %) пациенток была использована спинальная аналгезия.

Роды через естественные родовые пути закончены у 36 пациенток (85,7 %). Кесарево сечение было выполнено в 6 случаях, что составило 14,3 %. В показаниях к кесареву сечению преобладает интранатальный дистресс плода (5 случаев из 6, 83,3 %). В одном случае (16,7 %) оперативное родоразрешение потребовалось из-за отсутствия эффекта от родовозбуждения.

Детей, рожденных в асфиксии, в исследуемой группе не было. Вакуум-экстракция плода, акушерские щипцы не применялись. Акушерских кровотечений и других осложнений в послеродовом периоде не было.

Заключение. Таким образом, метод подготовки шейки матки к родам катетером Фолея является эффективным методом преиндукции. Его применение привело

к «созреванию» шейки матки у всех пациенток изученной группы. Метод подготовки шейки матки к родам катетером Фолея можно предлагать к широкому использованию. Он обладает высокой эффективностью при отсутствии побочных действий и осложнений.

Литература

1. Бексалтанова, М.У. Влияние методов индукции родов на материнские и перинатальные исходы родов / М.У. Бексалтанова // Наука и здравоохранение. – 2015. – №5. – С. 42–43.
2. Мухаметова, Э.Е. Анализ исходов индуцированных родов в зависимости от методов индукции / Э.Е. Мухаметова // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2016. – №1. – С. 26–27.
3. Новикова, О.Н. Индуцированные роды: исходы беременностей и родов, влияние на состояние новорожденных / О.Н. Новикова // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2018. – №2. – С.31–35.

EXPERIENCE IN PREPARING CERVIX FOR BIRTH USING THE FOLEYCATHETER

Nikitin D.A., Keda L.N., Verbitsky V.S., Gulyaeva L.S.

6th State Clinical Hospital, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Summary: An analysis of deliveries in women whose cervix was prepared for labor with Foley catheter was performed. Spontaneous labor occurred in 28,6 % of women who underwent preinduction. 15 patients out of 42 studied required labor stimulation by intravenous infusion of Prostin E2. Delivery through the natural birth canal was completed in 36 patients (85,7 %). A caesarean section was performed in 6 cases, which amounted to 14,3 %. Intranatal distress of the fetus prevails in indications for cesarean section. In one case (16,7 %) surgical delivery was required due to the absence of effect from labor induction.

Key words: induced labor, Foley catheter, cervix, labor, birth outcomes.

Поступила 05.08.2019

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И СТРУКТУРЫ ПРИЧИН ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Ринкевич Е.П., Прибушеня О.В., Камлюк А.М., Дусь И.Л.

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

Резюме. Представлены данные о проведении вспомогательных репродуктивных технологий женщинам с бесплодием различной этиологии по данным архива ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период 2018 г.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, женское бесплодие, факторы бесплодия.

Введение. Проблема бесплодия является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Бесплодным считается брак, в котором отсутствует беременность в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции при условии детородного возраста супругов.

Несмотря на совершенствование системы комплексного клиничко-лабораторного обследования, внедрение в широкую клиническую практику вспомогательных

репродуктивных технологий (ВРТ), частота бесплодия в браке остается высокой и не имеет тенденции к снижению во всех странах мира [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения 8–12 % семейных пар во всем мире в течение репродуктивного периода сталкиваются с проблемой бесплодия. Так, распространенность бесплодных браков в Европейских странах составляет около 10 %, в США – около 15 %, в России – 17,5 %, в Республике Беларусь – около 14,5 % [2].

Бесплодие возникает вследствие различных патологических процессов в репродуктивной системе женщин и мужчин. По сути, раз основной функцией саморегулирующейся репродуктивной системы является воспроизводство биологического вида, любая поломка в ее функционировании может вести к бесплодию [3]. Этиологические и патогенетические факторы бесплодия целесообразно рассматривать в контексте его различных форм [4].

Выделяют женское бесплодие, мужское бесплодие и общие факторы бесплодия в браке. Бесплодие у каждого из супругов может быть первичным или вторичным, абсолютным и обусловленным несколькими факторами [5]. Общими причинами бесплодия в браке являются:

- урогенитальная инфекция,
- психосексуальные расстройства,
- иммунологические факторы,
- бесплодие неясного генеза (отсутствие каких-либо видимых причин, приводящих к бесплодию в браке).

Оценка частоты и структуры различных факторов вызывает затруднения, поскольку нет единообразия в регистрации причин бесплодия. Например, Всемирная организация здравоохранения предлагает выделять 22 фактора женского бесплодия и 16 факторов мужского бесплодия.

К женским факторам относятся: сексуальные нарушения; гиперпролактинемия; органические нарушения гипоталамо-гипофизарной области; аменорея с высоким уровнем фолликулстимулирующего гормона (ФСГ); аменорея с нормальным уровнем эстрадиола; аменорея со сниженным уровнем эстрадиола; олигоменорея; нерегулярный менструальный цикл; ановуляция с регулярным циклом; врожденные аномалии половых органов; двусторонняя непроходимость маточных труб; спаечный процесс в малом тазу; эндометриоз; приобретенная патология матки и/или цервикального канала; приобретенные нарушения маточных труб; приобретенная патология яичников; генитальный туберкулез; ятрогенный фактор; системные болезни; отрицательный посткоитальный тест; неустановленные причины; отсутствие видимой причины бесплодия.

К мужским факторам относятся: сексуальные и/или эякуляторные нарушения; инфекция придаточных половых желез; варикоцеле; идиопатическая олигозооспермия; идиопатическая астенозооспермия; идиопатическая тератозооспермия; изолированная патология семенной жидкости; иммунологический фактор; ятрогенный фактор; системные заболевания; врожденные аномалии развития половых органов; приобретенная патология половых органов; эндокринный фактор; обструктивная азооспермия; идиопатическая азооспермия; отсутствие видимой причины бесплодия.

По этиологии выделяют следующие формы женского бесплодия (МКБ – 10:N97.):

N97.0 Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции

N97.1 Женское бесплодие трубного происхождения

N97.2 Женское бесплодие маточного происхождения

N97.3 Женское бесплодие цервикального происхождения

N97.4 Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами

N97.8 Другие формы женского бесплодия

N97.9 Женское бесплодие неуточненное [4, 6].

Согласно государственной учётности, в Республике Беларусь выделяют следующие факторы бесплодия:

- трубно-перитонеальный (анатомическое изменение, отсутствие или нарушение функций маточных труб, органическое поражение маточных труб, спаечные процессы органов малого таза);

- эндокринный (поликистоз, гиперлактинемия, гипотиреоз, гипертиреоз, гиперандрогения, хронические воспалительные процессы придатков матки, ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы (дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, первичная и вторичная яичниковая недостаточность);

- сочетанный (сочетание нескольких женских факторов: полипы эндометрия, аденомиоз, гиперплазия матки, пороки развития матки (двуродная матка), миома матки, прочее);

- мужской;

- комбинированный (комбинированные формы мужских и женских факторов бесплодия).

Таким образом, бесплодие представляет достаточно серьезную социальную и демографическую проблему и изучение структуры причин женского бесплодия позволит внести дополнения в тактику ВРТ, в медико-генетическое консультирование, а также ведение беременности у женщин, с бесплодием различной этиологии.

Цель работы: определить частоту и структуру женского бесплодия.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе отделения планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Одной из задач ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» является консультативная, диагностическая и лечебная помощь при гинекологических заболеваниях, бесплодном браке, семьям и отдельным лицам с нарушениями репродуктивной функции, медико-генетическое консультирование семей и больных с врожденной и наследственной патологией.

Результаты исследования и обсуждение. Согласно исследовательской работе за период 2018 г. в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» было начато 888 лечебных циклов для преодоления бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Возраст женщин, вступивших в программу ЭКО, делился на 5 групп. Среди структуры факторов бесплодия выделяли 5 факторов (Таблица 1).

Таблица 1 – Повозрастной анализ обоснованности взятия женщин в программу ЭКО и эффективности применения ВРТ с учётом факторов бесплодия в разных возрастных группах (за 2018 г.)

Возраст пациентки	Всего ЭКО	Эффективность наступления беременностей		Факторы бесплодия				
		Число	%	ТПФ*	Эндокринологический	Сочетанный	Мужской	Комбинированный
20–27	81	49	55,4	29	19	12	15	6
28–32	320	150	46,9	71	47	93	43	66
33–36	255	110	43,1	61	36	69	44	45
37–41	201	84	42,8	25	14	95	27	40
42	31	4	12,9	1	2	17	3	8
Всего	888	399	44,9	187	118	286	132	165

Примечание – * ТПФ – трубно-перитонеальный фактор

Как видно из таблицы 1 наибольшее количество женщин, вступивших в программу ЭКО, были в возрасте от 28 до 36 лет. У женщин в возрастной категории от 20 до 27 лет чаще встречается трубно-перитонеальный фактор (ТПФ), у женщин старше 30 лет преобладает сочетание нескольких факторов бесплодия. Таким образом, была установлена взаимосвязь возраста с риском женского бесплодия по сочетанному фактору. И такой показатель как возраст (старше 30 лет) можно рассматривать как неблагоприятный фактор риска по нарушению фертильности.

Мы провели анализ факторов бесплодия за 2018 г., и нами было установлено, что большинство случаев приходится на долю женского бесплодия (591, что составило 66,5 %). Следующим по частоте был комбинированный фактор – 165 случаев (18,5 %) и на долю мужского фактора пришлось 132 случая (14,8 %) (рисунок 1).

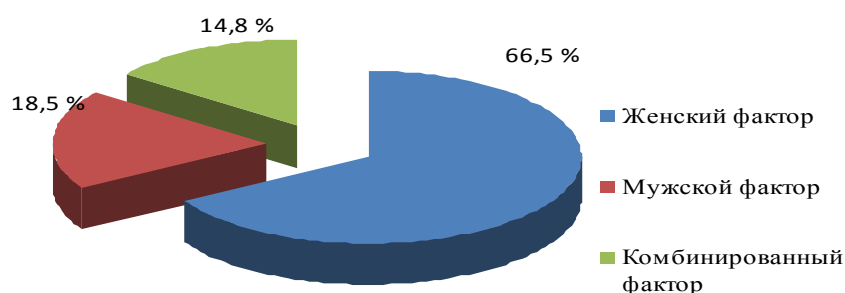


Рисунок 1 – Факторы бесплодия

В структуре женского бесплодия наиболее часто встречающимся фактором был сочетанный – 32,2 %, далее по частоте встречаемости был ТПФ – 21,1 % и эндокринный – 13,3 % (рисунок 2).

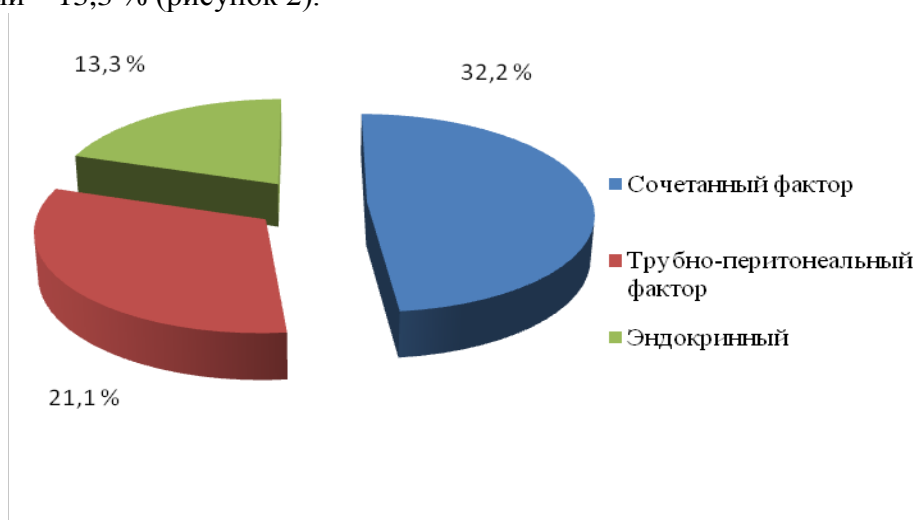


Рисунок 2 – Структура женского бесплодия

Выводы. Таким образом, проанализировав факторы бесплодия, по обращению пациентов в отделение планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», преобладает женский фактор (66,5 %). В структуре женского бесплодия наиболее часто встречается сочетанный фактор (32,2 %) на втором и третьем месте трубно-перитонеальный (21,1 %) и эндокринный (13,3 %).

Была установлена высокая степень взаимосвязи возраста с риском женского бесплодия по сочетанному фактору. И такой показатель, как возраст (старше 30 лет) можно рассматривать как неблагоприятный фактор риска по нарушению фертильности

Активное выявление, направление на консультацию, уточнение состояния репродуктивной функции у женщин позволяет вести направленный диагностический поиск и своевременное устранение причин бесплодия.

Литература

1. Воробьева, Е. В. Дифференцированный алгоритм обследования бесплодных супружеских пар / Е. В. Воробьева // Проблемы женского здоровья. – 2011. -№ 6 (3). – С.5–13.
2. Юшко, Е. И. Мужская инфертильность в бесплодных браках. / Е.И. Юшко, А. В. Бондарев, А. В. Строчкий // Репродуктивное здоровье. – 2011. – № 4. – С. 108–114.
3. Робеджанова, М. М. Диагностика и лечение гормонального бесплодия. [Электронный ресурс] / М. М. Рабеджанова, // Электронная библиотека диссертаций, Душанбе, 2009. Режим доступа <https://www.dissercat.com>. Дата доступа 15.07.2019.
4. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению) клинические рекомендации, протокол лечения, разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», взамен одноименных клинических рекомендаций, направленных в субъекты Российской Федерации письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 февраля 2019 г. N 15-4/И/2-1218. Приложение: на 117л. в 1 экз.
5. Леваков, С. А. Современный взгляд на бесплодный брак / С. А. Леваков, С. А. Павлова, Т. И. Бугрова, А. Г. Кедрова // Клиническая практика. – . 2010 -№3 – С.92–97.
6. Хмелевская, Т. В. Реалии бесплодия в Республике Беларусь / Т. В. Хмелевская, А. С. Мойсюк, В. В. Фурс // Современные достижения молодых ученых в медицине: сборник статей IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием, г. Гродно, 24 ноября 2017 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет" ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. В. Воробьев, С. Б. Вольф, Е. С. Ярмолик, В. О. Лепеев. – Гродно, 2017. – С. 215–217.

ANALYSIS OF THE FREQUENCY AND STRUCTURE OF THE REASONS FEMALE INFERTILITY

Rinkevich E.P, Pribushenya O.V., Kamlyuk A.M., Dus' I.L.

*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Presents data on assisted reproductive technologies for women with infertility of various etiologies. The problem of infertility is one of the most important problems of modern medicine. Infertility is considered to be a marriage in which there is no pregnancy for 1 year of regular sexual life without contraception. Infertility occurs due to various pathological processes in the reproductive system of women and men. The etiological and pathogenetical factors of infertility should be considered in the context of its various forms.

Key words: assisted reproductive technologies, female infertility, infertility factors

Поступила 18.09.19

ЭНДОМЕТРИОЗ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Савицкая В. М.², Коршикова Р.Л.¹, Акулич Н.С.¹, Вербицкая М.С.¹,
Ярошевич Т.В.², Гузей И.А.², Волчок Н.В.²

¹ ГУ «Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

² УЗ «2 городской клинический роддом г. Минска»

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены особенности течения беременности, родов у женщин с установленным до беременности диагнозом генитального эндометриоза. Проанализирован исход родов при данной патологии, оценена кровопотеря в родах по сравнению с контрольной группой исследования. Ретроспективно изучены клинико-анамнестические, лабораторные, морфометрические показатели у женщин с эндометриозом в анамнезе.

Ключевые слова: беременные, эндометриоз, кровопотеря, невынашивание.

Введение. Эндометриоз – распространённое гинекологическое заболевание, при котором клетки эндометрия разрастаются за пределами этого слоя. Развивается у женщин репродуктивного возраста. Поскольку эндометриозная ткань имеет рецепторы к гормонам, в ней возникают те же изменения, что и в нормальном эндометрии, проявляющиеся ежемесячными кровотечениями. Эти небольшие кровотечения приводят к воспалению в окружающих тканях и вызывают основные проявления заболевания: боль, увеличение объёма органа, бесплодие. Симптомы эндометриоза зависят от расположения его очагов [1].

Различают генитальный (в пределах половых органов – матки, яичников) и экстрагенитальный (вне половой системы – пупок, кишечник и т. д.) эндометриоз [2].

Эндометриоз не признает возрастных, расовых и социально-экономических различий. Однако чаще его все-таки обнаруживают у женщин между 19 и 40 годами, и, хотя, по данным разных авторов, его распространенность варьирует от 12 до 50 % среди женщин репродуктивного возраста, это заболевание стабильно занимает второе-третье место в структуре так называемых «женских» болезней [3, 4, 5].

Единой теории происхождения эндометриоза на сегодняшний день нет. Однако большинство ученых все-таки рассматривают эндометриоз как заболевание, причем, как заболевание всего организма женщины в целом. Имеющиеся теории довольно сложны и во многом, видимо, дополняют друг друга. Отмечается несомненное значение нарушения гормональной регуляции, наследственности, нарушений системы иммунного контроля в организме, неблагоприятного воздействия факторов внешней среды (экологическая обстановка). Возможно своего рода «расселение» ткани эндометрия из полости матки по кровеносным или лимфатическим сосудам, перенос эндометрия на брюшину и другие органы во время хирургических вмешательств, перемещение клеток эндометрия во время менструации по маточным трубам в брюшную полость и их «закрепление» на брюшине и т.д. В каком бы месте не появился эндометриозный очаг, он будет вести себя подобно эндометрию – то есть подвергаться циклическим изменениям, вплоть до регулярных кровотечений. Более того, эндометриозный очаг может проникать вглубь здоровых тканей, вызывать вокруг себя воспалительную реакцию, что, в конечном итоге, приводит к образованию спаек. Столь сложные и разнообразные механизмы развития этого заболевания и обуславливают его различные клинические проявления.

Половина всех случаев эндометриоза сопровождается бесплодием. Однако беременность все же возможна. Если она наступает, нормально развивается, то это, как

правило, благоприятным образом сказывается на течении заболевания. В то же время, прерывание беременности, вызывая гормональную «бурю» в организме, может способствовать ухудшению течения эндометриоза. Дело в том, что во время беременности происходит серьезная гормональная перестройка организма, отсутствует циклическая выработка гормонов, поддерживающая активное состояние эндометриоидных очагов. Эндометриоз на время как бы засыпает: несколько уменьшаются размеры очагов, значительно снижается их активность. Поэтому многие годы беременность считалась и считается методом естественного лечения этого заболевания. Но это затишье может быть временным, лишь до восстановления овуляции, особенно если очаги эндометриоза крупные или имеет место киста яичника [1, 5].

Среди всех случаев женского бесплодия на долю эндометриоза приходится около 25–40 %, что существенно снижает репродуктивную функцию популяции [3, 4]. Ни медикаментозное лечение, ни радикальное лечение не гарантируют полного излечения.

Цель исследования: изучить особенности течения беременности и исход родов у женщин с эндометриозом в анамнезе, оценить кровопотерю в родах.

Задачи исследования:

- изучить клинико-анамнестические, лабораторные, морфометрические показатели у женщин с эндометриозом в анамнезе;
- изучить особенности течения беременности при эндометриозе по сравнению с течением беременности у здоровых женщин (контрольная группа);
- изучить особенности исхода родов при эндометриозе по сравнению с исходом родов у здоровых женщин (контрольная группа);
- оценить кровопотерю в родах у женщин с эндометриозом;
- исследовать особенности гематологических показателей крови, липидного спектра у женщин с эндометриозом.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 63 историй родов за 2017 г. на базе УЗ «1 ГКБ» г. Минска. Нами было сформировано 2 группы обследуемых пациентов: 1 – основная группа (составили 28 пациенток с подтвержденным диагнозом эндометриоз в анамнезе), 2 – контрольная группа (35 пациенток без диагноза эндометриоз, т.е. практически здоровые женщины). Проведен анализ особенностей течения беременности и родов. Для решения поставленных задач использовалась учебная и научная литература. Для исследования отбирались истории рожениц с диагностированным генитальным эндометриозом, при этом исключались случаи клинических проявлений онкологических заболеваний, тяжелых соматических заболеваний и преэклампсии.

Результаты исследования и обсуждение. Возраст беременных колебался от 19 до 41 года и составил в среднем $28,2 \pm 1,1$ года (возраст беременных основной составил $34 \pm 4,96$, а контрольной – $25 \pm 3,2$) года.

При анализе массо-ростовых соотношений у обследованных женщин отклонений от популяционных норм не выявлено, средняя масса тела перед наступлением беременности $68,4 \pm 1,9$ кг, средний рост $167,6 \pm 0,9$ см. Все они имели правильный тип телосложения.

В ходе проведенного научного исследования выявлено, что 25 % беременных с эндометриозом – первородящие (7 пациенток), 28,6 % – повторнородящие (8 пациенток), у 46,4 % роды по счету были третьи и более (12 пациенток).

При анализе репродуктивной функции выявлены следующие осложнения беременности: самопроизвольный выкидыш в анамнезе у 47,7 % – 13 женщин, причем среди повторно беременных самопроизвольный выкидыш встречался у 28,6 % случаев – 8 человек, у 14,2 % – 4 пациенткам выставлен диагноз «Привычное невынашивание беременности», что свидетельствует о несомненной роли эндометриоза как

отягощающего фактора при данных видах патологии. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица – 1 Осложнения предыдущих беременностей у обследуемых пациенток

Осложнения беременности	Основная группа, n = 28	Контрольная группа, n = 35
Самопроизвольный выкидыш	(4) – 14,2 %	(3) – 8,6 %
Преждевременные роды	(3) – 10,7 %	(1) – 2,9 %
Неразвивающаяся беременность	(8) – 28,6 %	–
Привычное невынашивание	(1) – 4,8 %	–

У 71,4 % женщин проводилась гормональная поддержка во время беременности согласно протоколам МЗ РБ (дюфастон, сустен или утрожестан). Дюфастон назначался женщинам в основном в сроке до 19 недель беременности, с последующим переходом на сустен или утрожестан до 34 недель беременности, дозировка препаратов зависела от степени угрозы прерывания беременности. Учитывался анамнез: проводилась ли ранее гормональная поддержка (от 200 мг до максимальной дозировки 600 мг в сутки с постепенной отменой препарата после 30 недель беременности, если явления угрозы купировались).

При сборе анамнеза у обследованных пациенток учитывалось наличие экстрагенитальной патологии. Нами выявлено, что в основной группе экстрагенитальная патология диагностирована у 28 беременных, из которых заболевания мочевыделительной системы были самыми распространенными и составили 66 %, заболевания лор-органов 25 %, заболевания органов пищеварения 6 %.

В контрольной группе экстрагенитальная патология была диагностирована у 4 беременных, из которых заболевания лор-органов и заболевания мочевыделительной системы встречались у 13 % женщин поровну.

Особое внимание при обследовании уделялось наличию гинекологической патологии. У 28 беременных из основной группы при обследовании выявлены гинекологические заболевания, из которых кольпит составил 47 %, эрозия шейки матки 33 %. В контрольной группе гинекологические заболевания выявлены у 3 беременных, эрозия шейки матки 20 %.

Был проанализирован спектр имеющейся урогенитальной инфекции. Нами установлено, что наиболее часто встречались микст-инфекции: уреоплазма и микоплазма; уреоплазма и кандиды; микоплазма и гарднереллы; ВПГ 1, 2 типа и ВПЧ 16, 18 типа; хламидии и ВПЧ 16,18 типа.

Заболевания инфекционно-воспалительного характера (ОРЗ, ринит) наиболее часто встречались в основной группе – 83 %, также часто встречалась: угроза прерывания беременности в 1 триместре – 67 %; обострение цистита, пиелонефрита, кольпит – по 63 %; угроза преждевременных родов в 47 %; обострение герпес-вирусной инфекции у 23 %; угроза прерывания беременности во 2 триместре в 17 % случаях.

В контрольной группе осложнения встречались значительно реже (ОРВИ, рвота беременных (13 %, соответственно).

По результатам проведенного исследования мы можем сказать, что у женщин с эндометриозом чаще всего встречается угроза прерывания беременности, кольпит. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица – 2 Осложнения беременности обследованных пациентов

Осложнения беременности	Основная группа n = 28		Контрольная группа n = 35	
	Число	Процент	Число	Процент
Угроза прерывания беременности	7	25 %	3	8,6 %
Анемия лёгкой степени	6	21,4 %	8	22,9 %
Кольпит	18	64,2 %	17	48,6 %

При анализе родов выявлено, что в основной группе частота своевременных родов составила 46,3 %, частота преждевременных родов у пациенток – 24 %, частота кесарева сечения – 53,6 %, что, по-видимому, связано с исходным неблагоприятным фоном и наибольшей частотой осложнений гестационного периода у пациенток с эндометриозом в анамнезе. В контрольной группе частота своевременных родов составила 93 %, преждевременных родов – 7 %, частота кесарева сечения – 25,7 %, роды через естественные родовые пути произошли у 74,3 % пациенток. Преждевременное излитие околоплодных вод было у 10,7 % беременных основной группы и 2,8 % беременных контрольной группы.

Следующим этапом нашей работы явилась оценка кровотечения в родах.

Согласно литературным данным, эндометриоз увеличивает вероятность кровотечения во второй половине беременности. Обычно данная патология вызвана предлежанием плаценты или преждевременной отслойкой нормально- или низко расположенной плаценты.

При оценке кровопотери в родах (через естественные родовые пути или путем операции кесарево сечение) у женщин из обеих групп мы не получили достоверных различий (что подтверждается теорией о том, что беременность является одним из методов лечения эндометриоза). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка кровопотери в родах

Группы	Роды через естественные родовые пути, n = 46	Роды путем операции кесарево сечение, n = 24
Основная группа	290±30 мл	610±150 мл
Контрольная группа	280±30 мл	640±130 мл

Состояние детей при срочных родах в обеих группах достоверно не отличалось, дети рождались в удовлетворительном состоянии, с оценкой по Апгар 8/8 баллов – 40 новорожденных, 8/9 баллов – 30 новорожденных.

Среди детей от матерей из основной группы у 7,1 % была диагностирована врожденная пневмония, у 3,6 % морфофункциональная незрелость. Эти показатели значительно не отличаются от данных у женщин, не страдающих эндометриозом.

Одной из задач исследования у нас было определение особенностей гематологических показателей крови, липидного спектра у женщин с эндометриозом. При анализе результатов в обеих группах достоверных различий мы не получили, кроме повышенного уровня в крови холестерина, но он был одинаково повышен в обеих группах 6,6±0,67ммоль/л.

Выводы:

1. Частота встречаемости эндометриоза невелика среди беременных, рожениц и родильниц в сравнении с другими гинекологическими заболеваниями в проведенных нами исследованиях, что подтверждается литературными данными.

2. В случае наступления беременности эндометриоз увеличивает вероятность выкидышей и развития угрозы прерывания беременности в разные периоды гестации, в связи с чем назначается гормональная поддержка беременности.

3. Беременность не может рассматриваться в качестве возможной терапии эндометриоза, так как приводит лишь к временным исчезновениям симптомов эндометриоза и возможному возвращению их после родов и лактации. Поэтому пациентка не должна быть упущена из виду врача после родоразрешения в связи с возможным развитием осложнений в последующем.

4. В силу этих обстоятельств каждая женщина с эндометриозом подлежит диспансерному наблюдению и должна получать медикаментозную поддержку, а не пускать свою беременность на самотёк. В противном случае она с высокой вероятностью может прерваться в первом триместре.

Согласно литературным данным, а также подтвержденным и нашими исследованиями, высокая частота выкидышей при эндометриозе связана главным образом с двумя факторами:

1. Повышение сократительной активности миометрия, что вызвано усиленным образованием простагландинов $F_{2\alpha}$ в очагах эндометриоза.

2. Частой сопутствующей недостаточностью лютеиновой фазы (в связи с этим назначается гормональная поддержка беременности).

Литература

1. Бурлеев В.А., Лец Н.И. Роль брюшины в патогенезе наружно-генитального эндометриоза // Проблемы репродукции – 2001. – №1 – С.24–30.

2. Дамиров М.М., Слюсарь Н.Н., Шабанов А.М., Сяч Н.И., Полетова Т.Н., Бабков К.В., Бойчук В.С. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении больных аденомиозом // Акушерство и гинекология – 2003. – №1 С.34–37.

3. Кудрина Е.А., Ищенко А.И., Гадаева И.В., Шадыев А.Х., Коган Е.А. Молекулярно-биологические характеристики наружного генитального эндометриоза // Акушерство и гинекология – 2000. – №6 – С.24–27.

4. Кузмичев Л.Н., Леонов Б.В., Смольникова В.Ю., Киндарова Л.Б., Беляева А.А. Эндометриоз: этиология и патогенез, проблема бесплодия и современные пути ее решения в программе экстракорпорального оплодотворения // Акушерство и гинекология – 2001. – №2 – С.8–11.

5. Филонова Л.В., Александрова Н.Н., Брусницина В.Ю., Чистякова Г.Н., Мазуров А.Д. Способ доклинической диагностики генитального эндометриоза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – №1 – С.69–72.

ENDOMETRIOSIS: FEATURES OF THE PREGNANCY AND BIRTH OF PERMIT

**Savickaya V. M.², Korshikova R. L.¹, Akulich N. S.¹, Verbitskaya M.S.¹,
Yaroshevich T.V.², Guzey I.A.², Volchok N.V.²**

¹ *Belarusian state medical University, Minsk, Republic of Belarus,*

² *GKRD Minsk, Republic of Belarus*

Resume. This article presents the features of the course of pregnancy, childbirth in women with a diagnosis of genital endometriosis established before pregnancy. The outcome of labor in this pathology is analyzed, blood loss in childbirth is estimated in comparison with the control group of the study. Clinical, anamnestic, laboratory, morphometric parameters in women with endometriosis in history were retrospectively studied.

Key words: pregnant women, endometriosis, blood loss, miscarriage.

Поступила 10.09.2019

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН, ПРЕРВАВШИХ БЕРЕМЕННОСТЬ В РАЗЛИЧНОМ ВОЗРАСТНОМ ПЕРИОДЕ

Сидоренко В. Н.¹, Аринчина Н. Г.²

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

² *УО «Белорусский государственный университет физической культуры»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Статья посвящена психологическим особенностям женщин, прервавших беременность в возрасте 17–20 лет и в возрасте старше 20 лет. Оценивали состояние 80 женщин, имевших недавний опыт прерывания беременности. Изучали социальные характеристики женщин и их семейное положение, а также особенности мотивации для сохранения беременности. У женщин более молодого возраста отмечалось, в целом, негативное отношение к наступившей (преждевременно для них) беременности, которая у большинства явилась случайной, нежеланной на фоне низкого уровня

показателя личностной зрелости – низкой психологической и психофизиологической готовности к материнству.

Ключевые слова: женщины, прерывание беременности, возраст, мотивация к сохранению беременности.

Введение. Проблема аборта является чрезвычайно актуальной в связи с негативным влиянием на состояние репродуктивного здоровья и демографические показатели. Ежегодно в мире более 75 млн. женщин сталкивается с проблемой нежеланной беременности. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодное количество случаев прерывания беременности по миру (включая нелегальные) составляет более 55 миллионов. Это значит, что более 20 % беременностей заканчивается абортом. При расчете на тысячу женщин: 28 потенциальных матерей отказывается от рождения ребенка. Только одна женщина из десяти до 45 лет ни разу не делала аборт. Каждая пятая беременность заканчивается избавлением от плода. Каждый пятый аборт совершается девушкой от 10 до 18 лет [1, 2, 3, 4]. Ежегодно в Беларуси не рождается около 30 000 детей. По данным статистики аборт в мире 75 % девушек, вступивших в половую активность до 20 лет, прерывают первую беременность, 10 % из них остаются бесплодными. Установлено, что частота осложнений у впервые забеременевших и решившихся на аборт женщин достигает 45 %, в среднем же этот показатель составляет 28 %. Любой аборт представляет собой серьезную психологическую нагрузку на женщину и ее родных. Известны случаи, когда искусственный аборт становился причиной развития депрессивного состояния, попыток суицида [5, 6, 7]. К сожалению, не всегда беременность наступает в тот момент, когда она осознана и желанна. В современном мире очень часто молодые девушки, вовремя не подумавшие о контрацепции или мало информированные о ней, вынуждены прерывать беременность. При этом чаще всего они не представляют всей опасности и последствий этого поступка.

Цель исследования: выявить психологические особенности женщин, прервавших беременность в различные возрастные периоды.

Материалы и методы исследования. Обследовано 80 женщин. Средний возраст обследуемых составил $22,4 \pm 2,5$ лет. Исследование было проведено на базе женских консультаций г. Минска. Все обследуемые имели недавний опыт прерывания беременности.

Была использована авторская анкета, позволяющая оценить социальные характеристики женщин, а также особенности их семейного положения.

Применяли методику исследования мотивов сохранения беременности (МИМСБ) Л. Н. Рабовалюк [8].

Все обследуемые женщины были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли женщины, возраст которых составлял от 17 до 20 лет ($n = 31$ %); во 2-ю группу вошли женщины, возраст которых был старше 20 лет ($n = 69$ %).

Для оценки достоверности различий количественных показателей применяли t – критерий Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. Женщины первой группы имели преимущественно профессионально-техническое образование – 56 % и средне – специальное – 36 %. Только 8 % женщин имели высшее образование.

Семейное положение женщин этой группы было следующим: в зарегистрированном браке состояло 54 %; в гражданском браке – 20 %; одинокими были 26 %. Были удовлетворены своим семейным положением 62 % женщин. Имели детей 48 % женщин этой группы. Возраст первой беременности большинства женщин был до 18 лет. Репродуктивные установки женщин были следующие: желание иметь более двух детей – 32 %; иметь двух детей – 42 %; иметь одного ребёнка – 18 %; не иметь детей – 8 %. Репродуктивные возможности их родителей были следующие: имели двух детей – 58 %; имели одного ребёнка – 42 %.

Основными причинами прерывания беременности у женщин этой группы было затруднительное экономическое положение – 45 %; ранний возраст – 23 %; медицинские показания – 17 %; нежелание иметь детей – 15 %.

Важно отметить, что женщины этой группы не использовали методы контрацепции в 80 % случаев. Женщины, применявшие контрацепцию, использовали, как правило, малоэффективный метод – прерванный половой акт – 8 %, а также презервативы – 6 %; гормональные контрацептивы – 6 %.

Женщины второй группы значительно чаще имели высшее образование – 48 %; среднее специальное – 50 %; профессионально-техническое – 2 %. Семейное положение женщин этой группы было следующим: в зарегистрированном браке состояло – 60 %; в гражданском браке – 28 %; одинокими были – 12 %. Были удовлетворены своим семейным положением – 88 % женщин и 12 % – не удовлетворены. Имели детей 76 % женщин этой группы. Возраст первой беременности большинства женщин был оптимальным для рождения детей – старше 18 лет (92 %).

Репродуктивные установки женщин этой группы были следующими: желание иметь более 2 детей – 22 %; 2 детей – 66 %; 1 ребёнка – 12 %. В родительской семье более 2 детей имели 10 %; 2 детей – 58 %; 1 ребёнка – 32 %. Репродуктивные установки женщин второй группы были выше, чем в родительской семье.

Причины прерывания беременности у женщин второй группы были следующими: медицинские показания – 52 %; затруднительное экономическое положение – 15 %; нежелание в это время иметь детей – 33 % (есть уже дети).

Женщины этой группы значительно чаще применяли контрацепцию – 62 % по сравнению с женщинами первой группы.

Чаще всего женщины второй группы применяли прерванный половой акт – 34 %; оральные методы контрацепции – 22 %; презерватив – 6 %.

Таким образом, было выявлено, что женщины первой группы (17–20 лет) имели более низкий уровень образования, чаще были одиночками. Они имели ранний возраст первой беременности; их репродуктивные установки были несколько ниже, чем у женщин более старшего возраста. Прерывание беременности у молодых женщин происходило чаще из-за финансовых проблем (у более старших женщин – по медицинским показаниям). Женщины первой группы значительно реже применяли способы контрацепции, при этом практически не использовали современные средства контрацепции по сравнению с женщинами второй группы (которые также использовали их недостаточно).

Показатели мотивов возможного сохранения беременности у обследованных женщин представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели мотивов возможного сохранения беременности у обследуемых женщин

Наименование показателей	Обследуемые, n=50	
	1 группа	2 группа
1. Уровень субъективной тревожности	18,12±0,52	18,36±0,52
2. Готовность к материнству	21,40±1,16	21,08±1,15
3. Субъективное ощущение ограничения свободы	18,92±0,93	27,88±1,09*
4. Влияние беременности на здоровье	19,20±1,03	18,09±0,62
5. Оценка неготовности к материнству	33,56±1,05	27,54±0,75*
6. Социальная направленность беременности	29,39±1,46	30,36±1,30
7. Степень реализации себя в ребенке	30,44±1,09	24,44±0,88*
8. Влияние беременности на сохранение отношений в семье	16,92±1,19	15,24±0,83
9. Страхи беременности	19,20±0,62	15,16±0,84*

Примечание: * отмечена достоверность отличий, p<0,05.

У женщин первой группы были выявлены следующие особенности мотивации к сохранению беременности. Согласно этому опроснику можно отметить, что наступившая беременность у большинства обследуемых была случайной, не запланированной, этого ребёнка не хотели. Уровень субъективной тревожности по поводу финансовых затруднений, ожидаемых при появлении ребёнка, был средним; уровень психофизиологической готовности стать матерью – низкий; уровень субъективного ощущения ограничения свободы из-за беременности – низкий; уровень негативных переживаний, связанных с беременностью – средний; очень низкий уровень готовности к материнству; средний уровень социальной направленности для сохранения беременности (для социального одобрения); средняя степень желания реализовать свои мечты в будущем ребёнке, тенденция к сохранению отношений с партнёром даже путём манипулирования беременностью; средний уровень страхов и компенсация их при помощи беременности.

У женщин второй группы были выявлены следующие особенности мотивации к сохранению беременности. Наступившая беременность у 52 % женщин была желанной; уровень субъективной тревожности по поводу возможных финансовых затруднений из-за рождения ребёнка был средний; уровень психофизиологической готовности стать матерью – низкий; уровень ощущения ограничения свободы из-за беременности – низкий; уровень негативных переживаний из-за состояния здоровья – низкий; средний уровень социальной направленности для сохранения беременности; средняя степень желания реализовать свои мечты и планы в ребёнке; тенденция к сохранению отношений с партнёром, даже путём манипулирования беременностью; низкий уровень страхов, связанных с беременностью.

Выявлены следующие достоверные отличия мотивации к сохранению беременности у обследованных женщин в зависимости от возраста: у более молодых женщин отмечалась достоверно более высокая готовность к сохранению беременности; более низкий уровень ощущения ограничения свободы в связи с беременностью; более высокая степень желания реализоваться в ребёнке; ниже уровень страхов и необходимости компенсировать эти страхи при помощи беременности, по сравнению с женщинами более старшего возраста.

Таким образом, у женщин более молодого возраста отмечалось, в целом, негативное отношение к наступившей (преждевременно для них) беременности, которая у большинства явилась случайной, нежеланной на фоне низкого уровня показателя личностной зрелости – низкой психологической и психофизиологической готовности к материнству; в условиях сложных финансовых проблем и высокого уровня страхов, связанных с беременностью. У женщин более старшего возраста отмечалось более положительное отношение к наступившей, в большинстве случаев, желанной беременности, которую они были вынуждены прервать по медицинским показаниям в 52 % случаев, а также по экономическим причинам вследствие наличия нескольких детей.

Для улучшения демографической обстановки в стране, необходимо развивать и совершенствовать службы комплексной помощи при кризисной беременности. Кроме посещения кабинетов преабортного консультирования, у женщины должна быть уверенность в возможности длительной поддержки – социальной, экономической, психологической, юридической и др.

Литература

1. Баранов, А.Н. Аборт: междисциплинарный взгляд /А.Н. Баранов, А.Л. Санников, Н.Н. Сизюхина // Экология человека. – 2006. – №6. – С. 49–55.
2. Фролова, О.Г. Аборт (медико-социальные и клинические аспекты) / О. Г. Фролова [и др.].– М.: Триада. – X,2003. – С.23–59.
3. Гинекология по Эмилю Новаку /под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. – М.: Практика, 2002. – 892с.

4. World Health Organization. Unsafe abortion: global and regional estimates of incidence of and mortality due to unsafe abortion with a listing of available country data. – Geneva : World Health Organization, 1998. – (WHO/ RHR/01.9).

5. Сидоренко, В.Н. Особенности психологического состояния девушек после перенесенной операции аборт [Текст]: тез. IX съезда акушеров, гинекологов и неонатологов Республики Беларусь «Инновации в акушерстве, гинекологии и неонатологии» (Минск, 15–16 нояб. 2012 г.) / В.Н. Сидоренко, Н.Г. Аринчина, В.И. Дунай // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: международный научно-практический журнал. – 2012. – N 5. – С. 206–209.

6. Альбицкий, В.Ю. Репродуктивное здоровье и поведение женщин России / В.Ю. Альбицкий, А. Н. Юсупова, Е.И. Шарапова [и др.]. – Казань, 2001.-С.247.

7. Можейко, Л.Ф. Ранние и отдалённые последствия искусственного прерывания беременности в период полового созревания /Л.Ф. Можейко, Е.В. Новикова // Медицинский журнал: научно-практический рецензируемый журнал.–2010.-№1.-С. 11–14.

8. Методика «Исследования мотивов сохранения беременности» (МИМСБ). (Рабовалюк Л.Н., 2012 г.) [Электронный ресурс] – режим доступа:<https://moluch.ru/archive/41/4918/>

PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF WOMEN WHO TERMINATED PREGNANCY IN VARIOUS PERIODS

Sidorenko V.N.¹, Arinchina N.G.²

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

²*Belorussian State University of Physical Education, Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. The article is devoted to the peculiarities of women who interrupted pregnancy in the age of 17–20 years and over the age of 20 years. The condition of 80 women who had recent experience of abortion was assessed. They studied the social characteristics of women and their marital status, as well as the motivation for preserving pregnancy (Rabovulyuk, L.N.). Women of a younger age noted, in general, a negative attitude toward the coming (prematurely for them) pregnancy, which in the majority was accidental, undesirable against the background of a low level of personal maturity – low psychological and psychophysiological readiness for motherhood.

Key words: women, abortion, age, motivation to maintain pregnancy.

Поступила 05.09.2019

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ МАЛОГО РАЗМЕРА

Смирнова Т.А., Жукович А.С.

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

Резюме. В статье представлен ретроспективный анализ историй болезни пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников. Всем женщинам было выполнено лапароскопическое удаление эндометриоидных кист. По данным лапароскопии выявлено преобладание эндометриоидных кист малых размеров (<3 см) – 53 % случаев. Показана необходимость изменения тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с малыми эндометриоидными кистами яичников согласно современным тенденциям. Актуальны вопросы расширения применения гормональной

терапии в связи с возможным снижением овариального резерва при хирургическом удалении кисты.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, гормональная терапия, диеногест, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Введение. Эндометриоз – хроническое гормонозависимое заболевание, при котором очаги эндометрия появляются за пределами нормального расположения. Наиболее часто эндометриозом поражаются яичники в форме эндометриодных кист [1]. Клинически эндометриоидные кисты проявляются выраженным болевым синдромом, нарушением репродуктивной функции и бесплодием. Бессимптомное течение эндометриоидных кист обуславливает позднюю диагностику и распространенность эндометриоидного процесса.

Современные методы лечения направлены на улучшение качества жизни женщин, наступление беременности и успешного её вынашивания [1]. Хирургическое удаление эндометриоидных кист до сегодняшнего дня остаётся ведущим методом лечения [2, 3]. Недостатками метода являются частое послеоперационное рецидивирование эндометриоза и снижение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста [2]. В настоящее время клинический интерес представляют вопросы применения гормональной терапии. Консервативная терапия рекомендуется при эндометриоидных кистах малого размера и болевом синдроме. Препараты выбора – прогестагены (диеногест) и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона [3, 4].

Современные схемы гормональной терапии эндометриоидных кист включают применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (Люприд Депо, Люкрид Депо, Декапил Депо) в виде подкожных инъекций 1 раз в 28 дней (в первые дни начала менструального цикла). В связи с неблагоприятным воздействием на костную ткань длительность применения не более 6 месяцев под контролем денситометрии. После окончания курса агонистов гонадотропин-рилизинг гормона возможно длительное применение диеногеста – до нескольких лет курсами по 3–6 месяцев [3, 4].

Цель работы: изучить клиническое течение и тактику лечения эндометриоидных кист малого размера у наблюдаемой группы пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. Проведён ретроспективный анализ 45 историй болезни пациенток репродуктивного возраста, оперированных по поводу эндометриоидных кист яичников в УЗ «5 ГКБ» г. Минска. Во всех случаях диагноз эндометриоидной кисты был подтвержден морфологически. Проведён анализ анамнестических данных, клинического течения эндометриоидных кист, лапароскопической картины и данных о применении гормональной терапии до и после оперативного вмешательства. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст женщин составил $32 \pm 1,2$ года (от 18 до 44 лет). В возрасте до 36 лет находилось 69 % пациенток.

В 40 % случаев пациентки поступили в стационар в экстренном порядке. У данных женщин причиной проведения экстренной лапароскопии стал разрыв эндометриоидной кисты. Госпитализированы для планового оперативного вмешательства 60 % пациенток.

При анализе клинического течения у всех экстренно поступивших пациенток выявлен выраженный болевой синдром на стороне локализации эндометриодной кисты. Клинические проявления наблюдались у 63 % женщин, поступивших в плановом порядке. Жалобы на периодические тянущие боли внизу живота предъявляли 47 %, дисменорею – 18 %, обильность менструаций – 9 % (миома матки в сопутствующей патологии), диспареунию – 2 %. Бессимптомное течение наблюдалось у 37 % плановых пациенток (см. рисунок 1).

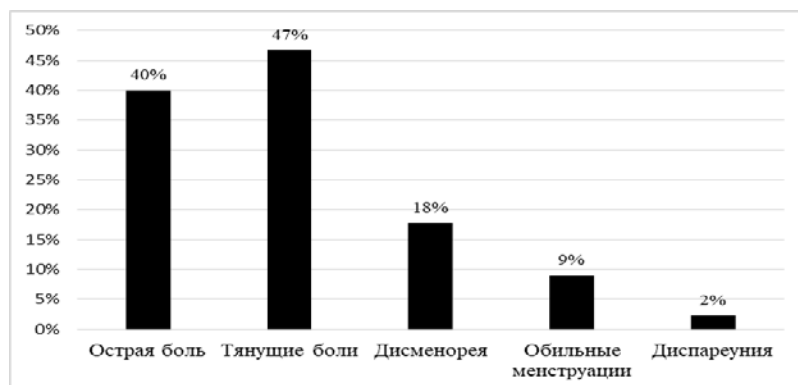


Рисунок 1 – Клинические проявления эндометриоидных кист

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, что у 57 % женщин репродуктивного возраста беременность отсутствовала. Диагноз «Первичное бесплодие» был выставлен 8,9 % женщинам данной группы. Роды в анамнезе имели 31,1 % женщин: одни – у 24,4 %, двое – у 6,7 %. Патологическая беременность в анамнезе встретилась у 20 % женщин (см. табл. 1).

Таблица 1 – Структура патологической беременности

Самопроизвольные выкидыши	11,1 %
Неразвивающаяся беременность	6,7 %
Внематочная беременность	2,2 %
Всего	20 % (n=9)

Сопутствующая генитальная патология была выявлена у 67 % пациенток. Наиболее часто встретилась миома матки – 31 %. У 29 % женщин была эрозия шейки матки, 24,5 % – хроническое воспаление органов половой системы, функциональные кисты – 11 %, первичное бесплодие – 6,7 %, вторичное бесплодие – 8,9 %.

Сопутствующая экстрагенитальная патология была выявлена у 29 % пациенток. Среди экстрагенитальной патологии: хронический гастрит – 18 %, анемия лёгкой степени – 8,9 %, гипотериоз – 6,7 %.

Оперативные вмешательства по поводу гинекологических заболеваний выполнялись у 31 % пациенток, среди них цистэктомия эндометриоидных кист – 22 % пациенток.

Хирургическое лечение было выполнено в следующем объёме: цистэктомия – 89 %, резекция яичников – 9 %, аднексэктомия – 2 %.

Согласно лапароскопической картине 15 % эндометриоидных кист имели двустороннюю локализацию, в 57 % – обе кисты менее 4 см. В группе пациенток, у которых произошёл разрыв кисты, преобладал средний размер кист (3–6 см), а в группе плановых пациенток – малый размер кист (до 3 см) (см. табл.2).

Таблица 2 – Размеры кист, выявленных при лапароскопии

Размеры кист	Экстренная лапароскопия	Плановая лапароскопия	Всего
Менее 3 см (малые)	45 %	59 %	53 %
От 3 до 6 см	50 %	30 %	38 %
Более 6 см	5 %	11 %	9 %

Генерализованный эндометриоидный процесс выявлен у 45 % в виде эндометриоидных очагов на брюшине, маточно-крестцовых связках – 29 %, яичниках – 16 %.

При анализе тактики лечения эндометриоидных кист выявлено, что лишь 15 % пациенток принимали гормональную терапию до хирургического удаления кисты.

До поступления в стационар по экстренным показаниям у 28 % пациенток уже была диагностирована эндометриоидная киста.

На амбулаторном этапе гормональная терапия проводилась комбинированными оральными контрацептивами – n=3 и дюфастоном n=2. В 85 % случаев на амбулаторном этапе гормональная терапия не применялась.

Гормональные препараты в качестве противорецидивной послеоперационной терапии рекомендованы при выписке 86,7 % пациенток: диеногест – 77,8 %, дюфастон – 6,7 %, комбинированный оральные контрацептив.

Выводы.

1. Болевой синдром и нарушение менструальной функции – наиболее частые клинические проявления эндометриоидных кист яичников – в 63 % случаев. Наиболее частая сопутствующая экстрагенитальная патология – миома матки – у 31 % женщин.

2. Кисты малых размеров (до 3 см) выявлены при лапароскопии у 50 % пациенток. В 15 % случаев были обнаружены кисты двусторонней локализации. Распространение эндометриоидного процесса с вовлечением брюшины, маточно-крестцовых связок произошло у 45 % женщин.

3. Для 22 % данное хирургическое лечение стало повторным в связи с рецидивом эндометриоидной кисты. На амбулаторном этапе гормональную терапию применяли 15 % пациенток в виде комбинированных оральные контрацептивов и диеногеста.

4. Целесообразно расширение применения гормональной терапии и уменьшение – хирургического метода лечения эндометриоидных кист с целью предотвращения снижения овариального резерва и рецидивирования кист у женщин репродуктивного возраста. Пациенток с малыми кистами (до 3 см) и в послеоперационном периоде рекомендуется вести консервативным способом с учётом современных тенденций. Препараты выбора – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона и диеногест.

Литература

1. Анненкова Е.И. Версии и контраверсии лечения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 6, №3. С. 97–104.
2. Елисеенко Л.Н., Дивакова Т.С. Влияние хирургического лечения эндометриом на функциональное состояние яичника // *Охрана материнства и детства*. 2017. № 2. С. 38–42.
3. Giudice, L.C. and Kao, L. Endometriosis. *Lancet*. 2004; 364: 1789–1799.
4. Izabela Nowak-Psiorz, Sylwester M. Cieciewicz, Agnieszka Brodowska, Andrzej Starczewski. Treatment of ovarian endometrial cysts in the context of recurrence and fertility. *Adv Clin Exp Med*. 2019; 28 (3).
5. Павловская М.А., Гутикова Л.В., Костяхин А.Е., Кулешова Л.В. Тактика ведения женщин с эндометриоидными кистами яичников с использованием диеногеста. «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа» 2017, 7 (2): 295–296.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF ENDOMETRIOID SMALL DIAMETER OVARIAN CYSTS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

T.A. Smirnova, H.S. Zhukovich

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. The article presents a retrospective analysis of medical histories of women of reproductive age with ovarian endometrioid cysts. Laparoscopic removal of endometrioid cysts was performed in all cases. Predominance of endometrioid cysts of small size (<3 cm) – 53 % of cases – was revealed during laparoscopy. As a result, the necessity of changing the management of women of reproductive age with small endometrioid ovarian cysts is established. The issues of expanding the use of hormonal therapy are relevant because of the reduction of ovarian reserve after surgical removal of cysts.

Keywords: ovarian endometrioid cysts, hormone therapy, dienogest, gonadotropin-releasing hormone agonists.

Поступила 10.06.2019

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Тесакова М.Л., Небышинец Л.М., Грудницкая Е.Н.,
Мельник Е.В., Малолеткина О.Л.

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

Резюме. В группе физиологических самопроизвольных родов выявлена сильная обратная зависимость между уровнем общих гликозаминогликанов (ГАГ) в цервикальной слизи и пиковой систолической скоростью кровотока в артериях стромы шейки матки, а также тенденция к сильной обратной корреляционной зависимости между уровнями общих ГАГ и конечной диастолической скоростью кровотока в артериях стромы шейки. В подгруппе индуцированных родов с неблагоприятным исходом родов для матери и плода никаких корреляционных зависимостей между уровнями общих ГАГ и пиковой систолической и конечной диастолической скоростью кровотока в артериях стромы шейки матки установлено не было.

Ключевые слова: доношенная беременность, общие ГАГ, ультразвуковые параметры шейки матки.

Введение. В физиологическом акушерстве «размягчение» шейки матки – изменение её структуры – является одним из клинических признаков, указывающих на завершение гестационного периода. Структурным компонентом шейки матки является соединительная ткань, на которую приходится 85–90 % всего объема. Соединительная ткань шейки матки представлена эластиновыми, коллагеновыми волокнами (80–90 %) и межучточным веществом (протеины и ГАГ 80–90 %) [1, 2, 3]. Основными клеточными элементами стромы шейки матки у небеременных женщин являются фиброциты, в то время как у беременных преобладают макрофаги, тучные клетки и полиморфноядерные лейкоциты [4].

Показано, что о повышении метаболической активности в структурах шейки матки при наступлении беременности можно судить по уровням общих ГАГ в цервикальной слизи и крови женщин, концентрации которых постепенно нарастают к сроку доношенной беременности [5].

На сегодняшний день известно, что накануне родов изменения происходят не только в соединительнотканном остове шейки матки, но и в цервикальной слизи, основным источником выработки которой является цилиндрический эпителий, выстилающий канал шейки матки [1]. Основой цервикальной слизи является гидрогель, включающий компоненты высокой и низкой плотности: электролиты, органические составляющие и растворимые белки, а также лейкоциты.

Было установлено, что с наступлением беременности происходит изменение активности метаболических процессов в соединительной ткани шейки матки. В цервикальной слизи увеличивается содержание общих ГАГ, повышается активность ферментов. В сыворотке крови также возрастает активность ферментов, изменяется фракционный состав ГАГ, но уровень общих ГАГ не изменяется. При сравнении содержания общих ГАГ в сыворотке крови и цервикальном секрете оказалось, что степень увеличения их уровня значительно выше в цервикальной слизи, чем в сыворотке крови [2, 5, 6].

Низкие показатели общих гликозаминогликанов в цервикальной слизи связаны с низким уровнем белково-углеводных соединений, образующихся в ней в процессе «созревания» шейки матки в результате расщепления основного вещества стромы и в результате продукции их клетками стромы. Таким образом, низкие показатели общих

ГАГ в цервикальной слизи свидетельствуют о низкой метаболической активности соединительной ткани шейки матки, характерной для отсутствия процессов «созревания» последней [7].

В толще шейки матки имеется значительное количество сосудов, в том числе синусоидальных, которые во время беременности формируют цервикальное сосудистое сплетение и превращают шейку матки в кавернозное тело [3, 8]. При этом активация кровотока в сосудистом контуре шейки матки является одним из важнейших элементов процесса ее «созревания» [9]. В связи с этим, в результате изучения ультразвуковых параметров шейки матки показано, что при отсутствии кавернозноподобной трансформации сосудов стромы шейки матки, характерной для процессов её «созревания», не происходит замедления кровотока, и наблюдаются высокие значения конечной диастолической скорости в артериях стромы шейки матки [10].

Таким образом, поскольку и уровень общих ГАГ, и ультразвуковые параметры шейки матки могут применяться в качестве критериев оценки готовности организма беременной к родам, представляют интерес данные об их взаимозависимости.

Цель исследования: изучить корреляцию уровня общих гликозаминогликанов в цервикальной слизи (как показателей метаболизма соединительной ткани шейки матки) и ультразвуковых параметров шейки матки (как показателей формирования сосудистого сплетения) при доношенной беременности накануне физиологических самопроизвольных и индуцированных родов.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 30 женщин с доношенной беременностью в сроке гестации 37–42 недели в возрасте от 19 до 38 лет. Контрольную группу составили 10 беременных женщин с самопроизвольным началом родовой деятельности. Основную группу составили 20 беременных женщин с показаниями для индукции родов. После оценки клинического течения и исхода индуцированных родов исследуемые группы были разделены на подгруппу А (n=8) – с неблагоприятным исходом родов для матери и плода (роды завершились операцией кесарева сечения, либо наблюдался дистресс плода, асфиксия новорожденного) и подгруппу Б (n=12) – с благоприятным исходом родов для матери и плода (роды прошли через естественные родовые пути без случаев дистресса плода и асфиксии новорожденного). В цервикальной слизи проводилось определение общих ГАГ биохимическим методом, предложенным Н. Greiling в 1961 г. При трансвагинальной эхографии шейки матки накануне родов оценивали: длину ее сомкнутой части, угол зависимые (Ps, MD) и угол независимые (IP, S/D) показатели кровотока в артериях стромы шейки матки на 3 уровне шеечной перфузии согласно классификации, предложенной М.Н. Булановым.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8,0». Применяли непараметрические методы с использованием критерия Спирмена. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Мы изучили зависимость между содержанием общих ГАГ в цервикальной слизи и длиной сомкнутой части шейки матки, показателями скорости кровотока в артериях стромы шейки матки (Ps, MD, IP, S/D) при доношенной беременности накануне физиологических самопроизвольных и индуцированных родов. Оказалось, что в группе физиологических самопроизвольных родов наблюдалась достоверная обратная сильная корреляционная зависимость между уровнями общих ГАГ в цервикальной слизи и пиковой систолической скоростью кровотока в артериях стромы шейки матки: $rs = -0,83$, $p = 0,04$, а также тенденция к сильной обратной корреляционной зависимости между уровнями общих ГАГ и конечной диастолической скоростью кровотока в артериях стромы шейки матки: $rs = -0,9$, $p = 0,053$. В подгруппе Б основной группы (благоприятный исход родов для матери и плода) сохранялась тенденция к умеренной обратной корреляционной зависимости содержания общих ГАГ в цервикальной слизи и Ps кровотока в артериях

стромы шейки матки: $rs=-0,64$, $p=0,06$. В то время как, в подгруппе А основной группы (с неблагоприятным исходом родов для матери и плода) никаких корреляционных зависимостей между уровнями общих ГАГ и пиковой систолической (PS) и конечной диастолической (MD) скоростью кровотока в артериях стромы шейки матки установлено не было.

Таким образом, полученные нами данные указывают на обратную зависимость между уровнем в цервикальной слизи общих ГАГ, отражающих местные иммунобиохимические процессы в шейке матки, связанные с подготовкой организма к родам, и пиковой систолической и конечной диастолической скоростями кровотока в артериях стромы шейки матки, характеризующихся наличием кавернозноподобной трансформации сосудов, характерной для процессов «созревания» шейки матки. Вследствие этого происходит замедление кровотока, и наблюдаются низкие значения Ps и MD [13]. В подгруппе Б основной группы эти зависимости имели тенденцию к сохранению (в частности, между уровнями общих ГАГ и Ps), что в целом, свидетельствовало о наличии гестационной перестройки шейки матки у женщин этой подгруппы, что и способствовало у них благоприятному исходу индуцированных родов для матери и плода. Отсутствие взаимосвязи между содержанием общих ГАГ в цервикальной слизи и ультразвуковыми параметрами шейки матки у женщин подгруппы А в сочетании с низкими значениями ГАГ (подгруппа А – 1,45 (0,24–2,64) г/л; контроль – 7,0 (2,53–10,7) г/л, (Me, 25 %–75 %), $p<0,05$), подтверждает отсутствие у этих беременных процессов «созревания» шейки матки при доношенной беременности, что и определило неблагоприятный исход индуцированных родов для матери и плода.

Выводы:

1. При физиологических самопроизвольных родах наблюдается достоверная обратная сильная корреляционная зависимость между уровнями общих ГАГ в цервикальной слизи и пиковой систолической скоростью кровотока в артериях стромы шейки матки, а также тенденция к сильной обратной корреляционной зависимости между уровнями общих ГАГ и конечной диастолической скоростью кровотока в артериях стромы шейки матки.

2. Уровень общих ГАГ в цервикальной слизи и скорость кровотока в артериях стромы шейки матки можно рассматривать как абсолютные взаимоопределяющие показатели морфологической и функциональной перестройки шейки матки при физиологической готовности к родам.

3. В случае прогноза неблагоприятного исхода индуцированных родов для матери и плода никаких корреляционных зависимостей между уровнями общих ГАГ и пиковой систолической (PS) и конечной диастолической (MD) скоростью кровотока в артериях стромы шейки матки не отмечено.

Литература

1. Афанасьев, Ю.И. Эпителиальные ткани / Ю.И. Афанасьев // Гистология, цитология и эмбриология: учебник / Н.А. Юрина [и др.]; под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – М., 2002. – Гл. 6. – С. 138–155.
2. Биохимические аспекты созревания шейки матки / Воскресенский С. Л., Кириленко В. П. [и др.] // Медицинские новости. – 2003. – № 7. – С. 3–7.
3. Воскресенский, С.Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория / С.Л. Воскресенский. – Минск: ПК ООО «ПОЛИБИГ», 1996. – 186 с.
4. Лейкоцитарный состав цервикальной слизи у беременных женщин накануне срочных родов / С.Л. Воскресенский, А.Ч. Федорков [и др.] // Репродуктивное здоровье восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 28–35
5. Биохимические изменения в шейке матки на протяжении беременности и родов / В.П. Кириленко [и др.] // Научно-практический журнал. Репр. здор. в Бел. – 2010. – № 2. – С. 35–43.
6. Кириленко, В.П. Уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови и цервикальной слизи во время беременности / В.П. Кириленко, С.Л. Воскресенский // Настоящее и будущее последипломного

образования: материалы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию БелМАПО, Минск, 19–20 окт. 2006г.: в 2 т. / Редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2006. – Т.2. – С.169–171.

7. Тесакова, М.Л. Прогнозирование осложнений индуцированных родов по уровням общих гликозаминогликанов в цервикальном секрете / М.Л. Тесакова, Небышинец, О.Л. Малолеткина, Е.В. Мельник, В.П. Кириленко, Т.А. Сержан // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2014 – № 2 – С. 96–102.

8. Мягкова М.А. // Архив патологии. – 1988. – Т. 50, вып. 2. – С. 43–49.

9. Воскресенский С.Л. Значение физиологического прелиминарного периода для родоразрешения // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: Материалы съезда в 2 т. – Гродно, 2002. – Т. 1. – С. 55–59.

10. Тесакова, М.Л. Ультразвуковая характеристика параметров шейки матки накануне самопроизвольных и индуцированных родов / М.Л. Тесакова, Л.М. Небышинец, О.Л. Малолеткина, Е.В. Мельник, И.Г. Шорох // Охрана материнства и детства. – 2012 – № 2 – С. 12–15.

INDICATORS OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM AND ULTRASOUND PARAMETERS OF THE CERVIX IN FULL-TERM PREGNANCY

**Tesakova M.L., Nebyshynets L.M., Grudnickaya E.N.,
Melnik E.V. Maloletkina O.L.**

Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Republic of Belarus

Summary. Strong inverse relationship between the level of the general glycosaminoglycans in cervical mucus and the peak systolic velocity of blood flow in the arteries of the stroma of the cervix, and the tendency to strong inverse correlation between the levels of general glycosaminoglycans and end-diastolic velocity of blood flow in the arteries of the stroma of the cervix were revealed in the group of spontaneous physiological births. No correlation was established between the levels of total glycosaminoglycans and peak systolic and final diastolic blood flow rates in the arteries of the cervical stroma in the subgroup of induced labor with an unfavorable outcome of labor for the mother and fetus.

Keywords: full-term pregnancy, total glycosaminoglycans, ultrasound parameters of the cervix.

Поступила 02.09.2019

ГИСТЕРЭКТОМИИ ПРИ АКУШЕРСКИХ КРИТИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ

Теслова О.А.¹, Курлович И.В.²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»

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

Резюме. В настоящем исследовании впервые представлены результаты изучения структуры хирургических вмешательств на матке при акушерских критических случаях, а также причины акушерских критических случаев, повлекших гистерэктомию в организациях здравоохранения трех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи Республики Беларусь.

Ключевые слова: акушерские критические случаи, гистерэктомия, органосохраняющая тактика.

Введение. Акушерские критические случаи (далее – АКС) – термин, тождественный понятию «материнские около потери» («maternal near miss»), которое

по определению Всемирной организации здравоохранения включает клинические случаи, при которых пациентки едва не погибли (едва выжили) в результате тяжелых осложнений, возникших во время беременности, родов и 42 дней после прекращения беременности [1, 2, 3]. Идентификаторами АКС могут служить клинические критерии, лабораторные показатели и вмешательства, произведенные пациентке. Одним из вмешательств – индикаторов АКС является гистерэктомия.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.08.2017 № 959 «О создании и некоторых вопросах деятельности республиканской комиссии по анализу критических случаев при оказании медицинской помощи в акушерстве и гинекологии» к АКС отнесены случаи акушерских гистерэктомий, не обусловленных миомой матки.

Цель работы. Изучить структуру хирургических вмешательств на матке при АКС и установить причины АКС, повлекшие гистерэктомию в организациях здравоохранения трех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи.

Материалы и методы исследования. Проведена экспертиза медицинской документации 55 АКС, произошедших в организациях здравоохранения (далее – ОЗ) трех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи (далее – технологических уровней) Республики Беларусь за 1,5-летний период (в 2018 году и в первой половине 2019 года). Для анализа данных применены методы описательной статистики.

Из представленных АКС в одном случае беременность была пролонгирована и пациентка была выписана из ОЗ до момента родоразрешения, в связи с чем была исключена из последующего анализа.

В 54 АКС беременности были завершены: в 12 (22,2 %) случаях – вагинальными родами, в 40 (74,1 %) случаях – кесаревым сечением, в 2 (3,7 %) случаях произведено прерывание беременности гестационным сроком до 22 недель.

Результаты исследования и обсуждение. Структура проведенных хирургических вмешательств на матке при АКС включала: введение внутриматочного баллона Бакри – 9 (16,7 %) случаев; наложение компрессионных швов на матку по В-Lynch – 7 (13,0 %) случаев; деваскуляризацию матки – 14 (25,9 %) случаев; гистерэктомию – 28 (51,9 %) случаев; метропластику – 1 (1,9 %) случай.

Структура дополнительных вмешательств включала: дренирование брюшной полости – 17 (31,5 %) случаев; аднексэктомию – 4 (7,4 %) случая. Релапаротомия или лапаротомия после родов произведена в 10 (18,5 %) случаях.

При анализе структуры проведенных хирургических вмешательств при АКС в ОЗ трех технологических уровней установлено, что АКС сопровождали 66,7 % экстренных и 11,1 % плановых операций кесарева сечения в ОЗ I технологического уровня. В ОЗ II технологического уровня АКС сопровождали 50,0 % всех операций кесарева сечения, произведенных в экстренном порядке и 21,4 % – в плановом порядке. В ОЗ III технологического уровня соответствующие частоты составили 48,4 % и 25,8 %. Примечательно, что общая частота взаимосвязи кесарева сечения с АКС практически не отличалась при сравнении технологических уровней и составила 77,8 %, 71,4 % и 74,2 % для ОЗ I, II и III технологического уровня соответственно.

Органосохраняющие хирургические вмешательства, включающие введение внутриматочного баллона Бакри и хирургическую деваскуляризацию матки, проводились чаще в ОЗ III технологического уровня, в то время как релапаротомии или лапаротомии после родов с последующим удалением матки были чаще проведены в ОЗ II технологического уровня (таблица 1).

Таблица 1 – Структура проведенных хирургических вмешательств при акушерских критических случаях в организациях здравоохранения трех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи

Хирургическое вмешательство	Технологический уровень ОЗ		
	I (n=9)	II (n=14)	III (n=31)
Введение внутриматочного баллона Бакри	–	2 (14,3 %)	7 (22,6 %)
Наложение компрессионных швов по B-Lynch	–	5 (35,7 %)	2 (6,5 %)
Деваскуляризация матки	1 (11,1 %)	3 (21,4 %)	10 (32,3 %)
Гистерэктомия	4 (44,4 %)	9 (64,3 %)	15 (48,4 %)
Релапаротомия или лапаротомия после родов	1 (11,1 %)	5 (35,7 %)	4 (12,9 %)

Наиболее частой причиной АКС, повлекшей гистерэктомию, явилось послеродовое кровотечение – 12 (42,9 %) случаев, на втором месте – вращение (приращение) плаценты – 11 (39,3 %) случаев (таблица 2). В то же время, в ОЗ III технологического уровня в 6 (54,5 %) из 11 случаев послеродовых кровотечений органосохраняющая тактика ведения оказалась успешной, чего не наблюдалось в ОЗ I и II технологических уровней. При вращении (приращении плаценты) ни одно из органосохраняющих вмешательств не оказалось эффективным.

При преждевременной отслойке плаценты в большинстве – 4 (80,0 %) случаев удалось сохранить матку, как в 2 (66,6 %) АКС, обусловленных гематомами таза.

В изученных АКС не потребовалось радикальных хирургических вмешательств на матке при наличии у пациенток тяжелой преэклампсии, эклампсии, внутримозговых кровоизлияний, периферических тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии, а также инфекционных заболеваний, не затрагивающих матку.

В обоих случаях, когда причиной АКС явился эндометрит, произведена гистерэктомия. Эмболия околоплодными водами определяла прогноз для сохранения матки объемом кровотечения и ДВС-синдромом.

Таблица 2 – Структура причин АКС, повлекших гистерэктомию в организациях здравоохранения трех технологических уровней оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи

Группы причин АКС	Гистерэктомия в ОЗ технологических уровней (n=28)			Органосохраняющая тактика в ОЗ технологических уровней (n=26 %)		
	I (n=4)	II (n=9)	III (n=15)	I (n=5)	II (n=8)	III (n=13)
Послеродовое кровотечение	1 (25,0 %)	6 (66,7 %)	5 (33,3 %)	–	–	6 (46,2 %)
Вращение (приращение) плаценты	1 (25,0 %)	2 (22,2 %)	8 (53,3 %)	–	–	–
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	–	–	1 (6,7 %)	1 (20,0 %)	2 (25,0 %)	1 (7,7 %)
Гематома таза	–	1 (11,1 %)	–	–	1 (12,5 %)	1 (7,7 %)
Инфекционно-септические заболевания*	–	–	–	1 (20,0 %)	–	2 (15,4 %)
Метроэндометрит	2 (50,0 %)	–	–	–	–	–
Периферические тромбозы и ТЭЛА	–	–	–	1 (20,0 %)	–	1 (7,7 %)
Эмболия околоплодными водами	–	–	1 (6,7 %)	–	1 (12,5 %)	–
Тяжелая преэклампсия, эклампсия и внутримозговые кровоизлияния	–	–	–	2 (40,0 %)	4 (50,0 %)	2 (15,4 %)

Примечание: * – исключая матку.

Заключение. На основании проведенного исследования установлено, что проведение кесарева сечения сопровождается более 70 % всех АКС. Наиболее частыми причинами АКС являются послеродовые кровотечения и вращение (приращение) плаценты. Наиболее эффективной органосохраняющей операцией при АКС является деваскуляризация матки. Органосохраняющая тактика ведения пациенток с АКС не является эффективной в случае вращающегося (приращенного) плаценты. Применение современных технологий при оказании медицинской помощи пациенткам с тяжелой преэклампсией, эклампсией, внутримозговыми кровоизлияниями, периферическими тромбозами и тромбоэмболией легочной артерии позволяют избежать гистерэктомии.

Литература

1. Beyond the numbers : reviewing maternal deaths and complications to make pregnancy safer. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data : World Health Organization. ISBN 92 4 159183 8
2. Geller S., Rosenberg D., Cox S. et al. Defining a conceptual framework for near-miss maternal morbidity. J Am Med Womens Assoc. 2002; 57: 135–139.
3. Pattinson R.C., Hall M.H. Near misses: a useful adjunct to maternal death enquiries. Br Med Bull. 2003; 67: 231–243.

HYSTERECTOMY IN MATERNAL NEARMISS CASES

Teslova O.A.¹, Kurlovich I.V.²

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

² *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. This study presents the structure of surgical interventions on the uterus in maternal nearmiss cases, as well as the causes of maternal nearmiss that entailed hysterectomy in three technological levels healthcare organizations of obstetrical, gynecological and perinatal care of the Republic of Belarus.

Keywords. Maternal nearmiss cases, hysterectomy, organ-preserving tactics.

Поступила 02.10.2019

ТРАНСПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ

Ткаченко О.В., Курлович И.В.

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

Резюме. Представлены результаты внедрения комплекса мероприятий по медицинской профилактике, диагностике и лечению трансплантат-ассоциированных осложнений беременности у женщин с трансплантированной почкой. С современных позиций представлены важность медицинской профилактики и своевременной диагностики ренальных осложнений, эффективность разработанной схемы профилактики и лечения по результатам сравнения удельного веса ренальных осложнений, особенностей азотистого обмена и уродинамики у пациентов групп ретроспективного и проспективного этапов исследования.

Ключевые слова: беременность, трансплантация почки, трансплантат-ассоциированные осложнения беременности, диагностика, медицинская профилактика, лечение.

Введение. Согласно последнему пересмотру «Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America», опубликованному издательством Oxford University Press, не лечение бессимптомной бактериурии, а профилактика инфекций мочевых путей является обязательным условием ведения пациентов с почечным трансплантатом [1]. Многоцентровое 20-летнее популяционное исследование, проведенное Central and Northern Adelaide Renal and Transplantation Services Королевского госпиталя Аделаиды (Royal Adelaide Hospital (RAH)) доказывает неблагоприятное влияние почечной патологии на исходы беременности и родов, и удельный вес осложнений беременности: женщины с урологическими заболеваниями и пиелонефритом имеют повышенный риск преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, внутриутробных инфекций. Вместе с тем, проанализировав течение беременности у более 1300 женщин с почечной патологией, исследователи отмечают важность тщательного планирования беременности и осуществления своевременного мониторинга состояния таких пациентов весь период гестации [2–5]. Ранее в нашей стране отсутствовали рекомендации по планированию и ведению беременности у пациентов с трансплантированной почкой. В настоящее время нами разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Методы медицинской профилактики, диагностики и лечения осложнений беременности у женщин с гломерулярными болезнями и трансплантированной почкой» (утверждена 28.12.2018 г., регистрационный №215–1218), освещающая вопросы планирования беременности, медицинской профилактики, диагностики и лечения осложнений беременности у реципиентов почечного трансплантата. Схемы медицинской профилактики осложнений беременности включают в себя мероприятия по группам гестационных осложнений, в том числе трансплантат-ассоциированных осложнений, оказывающих непосредственное влияние на течение и исход беременности.

Цель работы: проанализировать структуру и удельный вес ренальных осложнений беременности у пациентов с трансплантированной почкой, оценить эффективность внедрения комплекса мероприятий по медицинской профилактике, диагностике и лечению трансплантат-ассоциированных осложнений беременности у женщин с трансплантированной почкой.

Материалы и методы исследования. Проведен сравнительный анализ особенностей азотистого обмена, уродинамики и удельного веса трансплантат-ассоциированных осложнений у беременных с трансплантированной почкой, проходивших стационарное лечение в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» с 2008 по 2015 гг. по стандартным схемам наблюдения беременных клинического протокола и у пациентов, проходивших стационарное лечение в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» с 2016 по 2019 гг. и наблюдавшихся согласно разработанному нами комплексу мероприятий по медицинской профилактике, диагностике и лечению осложнений беременности у женщин с трансплантированной почкой.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами статистики малых групп с использованием программы STATISTICA 10. За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. При сравнительном анализе удельного веса ренальных осложнений беременности у пациентов группы проспективного этапа исследования достоверно реже наблюдались пиелонефрит беременных и бессимптомная бактериурия, а также полностью отсутствовало рецидивирование данной патологии. Кроме того, выявление бессимптомной бактериурии происходило на более ранней стадии, что сопровождалось отсутствием необходимости назначения повторного курса лечения. Проведение медицинской профилактики инфекций мочевых путей позволило увеличить срок манифестации пиелонефрита беременных и

бессимптомной бактериурии с 12 недель в ретроспективной группе до 25 и 22 недель в проспективной группе соответственно, а также предотвратить развитие рефлюса-трансплантата, обратимого нарушения азотвыделительной функции и дисфункции почечного трансплантата в послеродовом периоде, данные представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

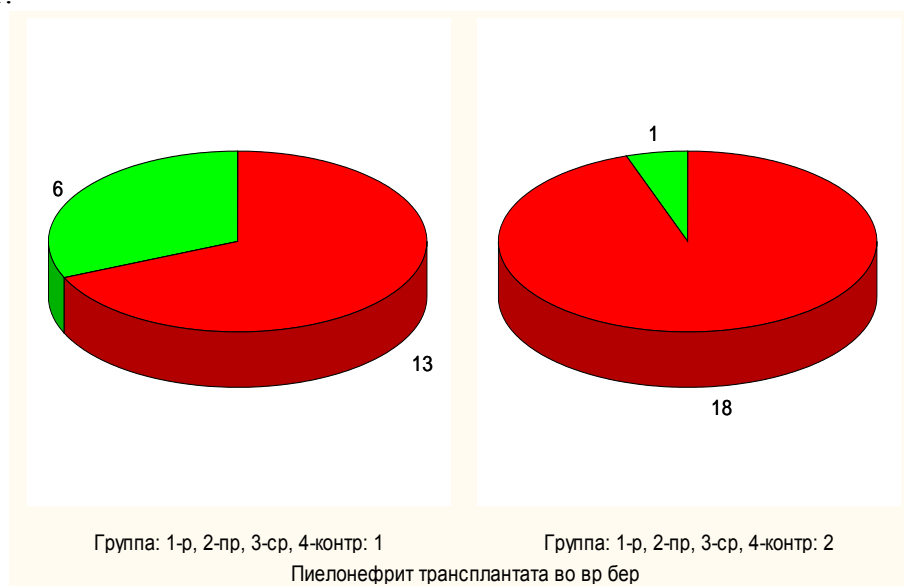


Рисунок 1 – Удельный вес пиелонефрита трансплантата у беременных ретро- и проспективного этапа исследования

Таблица 1 – Трансплантат-ассоциированные осложнения у пациентов 1 и 2 групп

Трансплантат-ассоциированные осложнения	Количество беременных группы 1	Количество беременных группы 2	Достоверность различий
Пиелонефрит трансплантата	6	1	$F_{1-2}=0,2$ $p=0,007$
Рецидивирование пиелонефрита	3	0	$F_{1-2}=0,3$ $p=0,000$
Срок манифестации пиелонефрита, нед.	12	25	$F_{1-2}=0,1$ $p=0,000$
Бессимптомная бактериурия	4	3	$F_{1-2}=0,6$ $p=0,039$
Срок манифестации ББУ, нед.	12	22	$F_{1-2}=0,2$ $p=0,000$
Рефлюс-трансплантата	1	0	$F_{1-2}=0,4$ $p=0,023$
Обратимое нарушение азотвыделительной функции	3	0	$F_{1-2}=0,1$ $p=0,016$
Дисфункция почечного трансплантата в послеродовом периоде	2	0	$F_{1-2}=0,3$ $p=0,008$

Назначение лекарственных средств, схемы медицинской профилактики ренальной дисфункции, в том числе лекарственных средств, оказывающих ангиопротекторное действие по отношению к капиллярам клубочков, лекарственных средств с антиоксидантным, антисептическим и диуретическим эффектом, способствовало уменьшению азотемии и нефропротекторному эффекту. Средняя концентрация креатинина, мочевины и мочевой кислоты в группе пациентов, наблюдавшихся по разработанной нами схеме достоверно ниже средней концентрации указанных

азотистых продуктов в группе пациентов, наблюдавшихся по стандартным схемам ведения беременных. Результаты представлены в таблице 2 и на рисунках 2–4.

Таблица 2 – Показатели азотистого обмена у пациентов 1 и 2 групп

Показатели	Группа 1 (Me Q ₂₅ –Q ₇₅)	Группа 2 (Me Q ₂₅ –Q ₇₅)	Статистическая значимость результатов
Креатинин (Crea)	122,0 (108,0–148,1)	99,9 (86,9–112,0)	U=81,0 , p=0,018
Мочевина (Urea)	8,1 (7,4–12,1)	6,2 (4,8–8,2)	U=61,5 , p=0,003
Мочевая кислота (Uric Acid)	505,7 (455,0–622,0)	404,7 (369,4–457,0)	U=30,0 , p=0,021

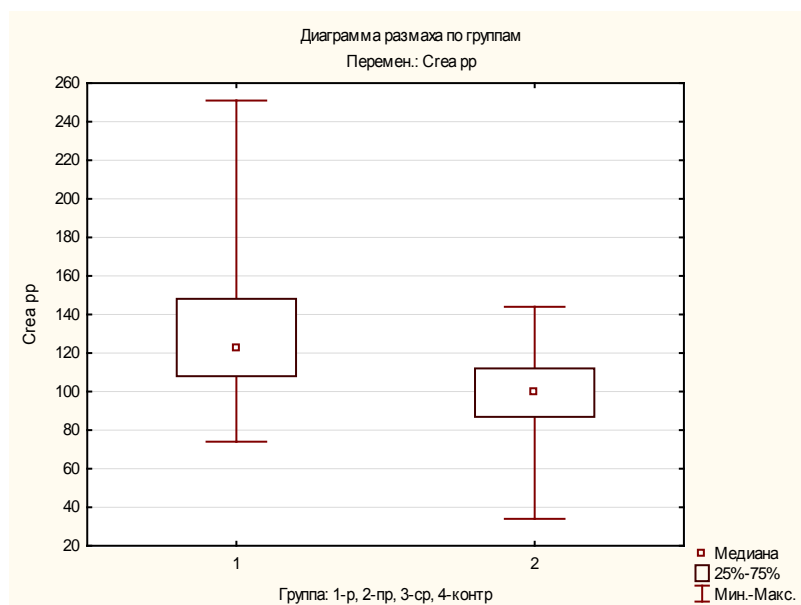


Рисунок 2 – Концентрация креатинина в сыворотке крови у пациентов ретро- и проспективного этапа исследования



Рисунок 3 – Концентрация мочевины в сыворотке крови у пациентов ретро- и проспективного этапа исследования

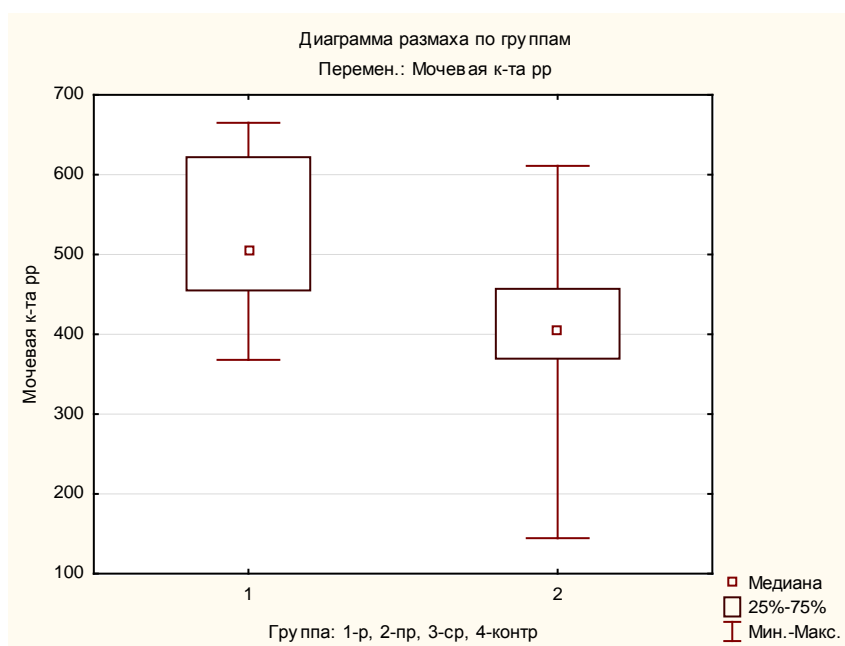


Рисунок 4 – Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови у пациентов ретро- и проспективного этапа исследования

Заключение. Проведение комплекса мероприятий по медицинской профилактике, диагностике и лечению осложнений беременности у женщин с трансплантированной почкой способствовало снижению удельного веса трансплантат-ассоциированных осложнений, улучшению функционирования трансплантата, оптимизации показателей уродинамики и азотистого обмена. Выявлены значимые различия по:

1. удельному весу осложнений инфекционно-воспалительного характера: у пациентов группы проспективного этапа исследования достоверно реже наблюдались пиелонефрит беременных и бессимптомная бактериурия, $F_{1-2}=0,2$, $p=0,007$; полностью отсутствовало рецидивирование данной патологии; срок манифестации пиелонефрита беременных и бессимптомной бактериурии был увеличен с 12 недель в ретроспективной группе до 25 и 22 недель в проспективной группе соответственно;

2. уровню показателей азотистого обмена: медиана (Me Q25–Q75) концентрации креатинина у пациентов проспективной группы составила 99,9 (86,9–112,0) мкмоль/л, что достоверно ниже, чем у пациентов ретроспективной группы – 122,0 (108,0–148,1) мкмоль/л, $U=81,0$, $p=0,018$; медиана концентрации мочевины – 6,2 (4,8–8,2) ммоль/л достоверно ниже, чем 8,1 (7,4–12,1) ммоль/л у пациентов ретроспективной группы, $U=61,5$, $p=0,003$; медиана концентрации мочевой кислоты – 404,7 (369,4–457,0) мкмоль/л достоверно ниже, чем 505,7 (455,0–622,0) мкмоль/л у пациентов ретроспективной группы, $U=30,0$, $p=0,021$.

Перечисленные изменения способствовали пролонгированию беременности в условиях метаболического и фильтрационного гомеостаза, что способствовало снижению удельного веса осложнений беременности и смещению срока родоразрешения к категории доношенной беременности.

Литература

1. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America / L. E. Nicolle [et all.] // Clin Infect Dis. – 2019. – № 68(10). – P. 1611–1615.
2. The Spectrum of Adverse Pregnancy Outcomes Based on Kidney Disease Diagnoses: A 20-year Population Study / A. Fitzpatrick [et all.] // Am J Nephrol. – 2019. – № 49 (5) – P. 400–409.

3. A best-practice position statement on pregnancy after kidney transplantation: focusing on the unsolved questions / G. Cabiddu [et all.] // J. Nephrol. – 2018. – № 4. – P. 187–191.

4. Preeclampsia and long-term renal function in women who underwent kidney transplantation / V. Vannevel [et all.] // Obstet. Gynecol. – 2018. – № 131 (1) – P. 57–62.

5. Shah, P.B. Preeclampsia risks in kidney donors and recipients / P. B. Shah, M. Samra, M. A. Josephson // Curr. Hypertens. Rep. – 2018. – № 20 (7). – P. 59–62.

TRANSPLANT-ASSOCIATED PREGNANCY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH KIDNEY TRANSPLANT

Tkachenko O.V., Kurlovich I.V.

Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The results of the implementation of a set of measures for the medical prevention, diagnosis and treatment of transplant-associated pregnancy complications in women with kidney transplantation are presented. The importance of medical prevention and timely diagnosis of renal complications, the effectiveness of the developed scheme of prevention and treatment based on the results of comparison of the specific weight of renal complications, peculiarities of nitrogen metabolism and urodynamics in patients of retrospective and prospective stages of the study are presented from modern positions.

Keywords: pregnancy, kidney transplant, transplant-associated pregnancy complications, diagnosis, medical prevention, treatment.

Поступила 04.10.2019

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С УЧЕТОМ ПРАКТИКОПРИМЕНЕНИЯ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА

Шилова С.Д., Паюк И.И.

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

Резюме. Проведен эпидемиологический и системно-структурный анализ абсолютных и относительных показателей частоты многоплодных беременностей в Республике Беларусь, за период 2008–2018 гг. Установлено, что правовое ограничение на количество эмбрионов, переносимых в матку пациентки при применении вспомогательных репродуктивных технологий, позволило уменьшить частоту появления двоен и троен. В 2015 г. у каждой четвертой женщины (26,77 %), беременность, наступившая в результате ВРТ не закончилась родами, к 2018 г. данный показатель отмечался наиболее минимальным 1,08 %. Частота многоплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ, к 2018 г. уменьшилась на 22,71 %, что существенно оказало влияние на состояние здоровья новорожденных детей.

Ключевые слова: многоплодие, вспомогательные репродуктивные технологии.

Введение. Человек, его жизнь и здоровье являются наивысшими социальными ценностями государства, обозначенными Конституцией Республики Беларусь.

Анализ количественных и качественных характеристик населения за последнее десятилетие свидетельствует о том, что современная демографическая ситуация в Республике Беларусь, несмотря на положительные сдвиги, характеризуется процессом естественной убыли населения, старением населения и снижением рождаемости, что

представляет потенциальную угрозу устойчивому развитию государства и национальной безопасности [1].

Особое беспокойство вызывает состояние репродуктивного здоровья, что является составной частью общего здоровья нации и занимает центральное место в развитии человека.

Укрепление здоровья нации, минимизация заболеваемости и формирование в обществе прочных устоев здорового образа жизни одна из задач современного здравоохранения.

Развитие перинатальных технологий в сочетании с реорганизацией перинатальной помощи позволило улучшить основные показатели, характеризующие состояние здоровья женщин и детей. Благодаря проводимому комплексу мероприятий по охране репродуктивного здоровья, начиная с 2003 г., в Республике наблюдалась тенденция увеличения рождаемости до 2015 г. Вместе с тем, за последние три года отмечается снижение показателя рождаемости в 1,3 раза.

По данным Всемирной организации здравоохранения на планете каждая четвертая – пятая пара страдает бесплодием, при этом 59 % приходится на мужское бесплодие и 41 % – на женское. Удельный вес бесплодных супружеских пар в Республике Беларусь составляет 14,5–15 %. В связи с этим, когда длительное лечение бесплодия безрезультатно, на помощь приходят вспомогательные репродуктивные технологии [2].

В соответствии со статьей 23 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435–XII «О здравоохранении» (в редакции от 21 октября 2016 г.) вспомогательные репродуктивные технологии применяются в организациях здравоохранения в порядке, установленном законодательством Республики Беларусь о вспомогательных репродуктивных технологиях [3].

Законодательство Республики Беларусь о вспомогательных репродуктивных технологиях определено Законом Республики Беларусь «О вспомогательных репродуктивных технологиях» от 7 января 2012 г. № 341-3, порядок проведения вспомогательных репродуктивных технологий установлен постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 июня 2012 г. № 54 «О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» (в редакции от 8 февраля 2016 г.).

В законе установлено ограничение на количество эмбрионов, переносимых в матку пациентки при применении вспомогательных репродуктивных технологий.

Установление таких ограничений продиктовано объективными причинами. Многоплодная беременность очень часто становится причиной преждевременных родов, рождением детей с низкой и чрезвычайно низкой массой тела новорожденного, и, как следствие, развитие неврологических и дыхательных расстройств, слепоты и т.д.

Цель работы: провести эпидемиологический анализ многоплодия в Республике Беларусь за 2008–2018 гг.

Материалы и методы исследования. Эпидемиологический анализ проведен за период 2008–2018 гг. на основании нормативно-правовых документов Министерства здравоохранения и статистики Республики Беларусь [4]. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel с расчетом показателя многоплодия на 1000 родов, а также с расчетом удельного веса (%) по формуле:

Удельный вес = число многоплодных беременностей * 100 / число родов.

Результаты исследования и обсуждение. Частота многоплодных беременностей с 2002 по 2018 гг. на 1000 родов в Республике Беларусь увеличилась в 1,3 раза. Как видно из рисунка 1, с 2012 г. отмечается относительно стабильный уровень многоплодных беременностей и данный показатель с 2012 по 2018 гг. находится в диапазоне 10,01–10,88 на 1000 родов.

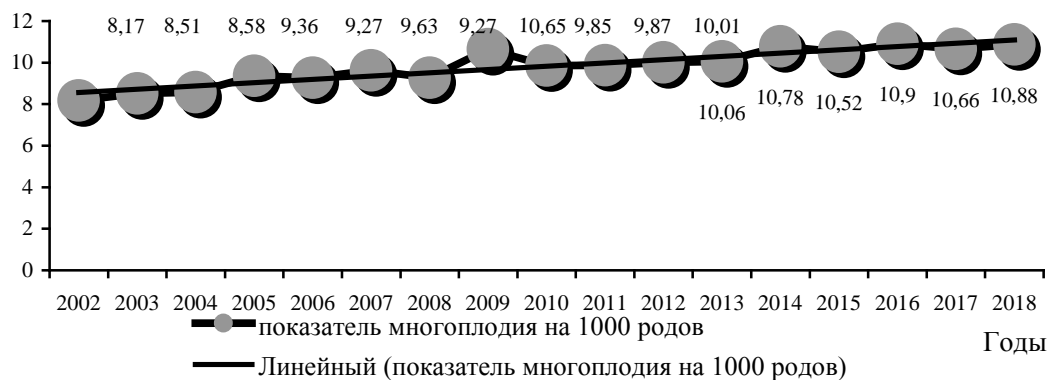


Рисунок 1 – Показатель многоплодия за период 2002–2018 гг. на 1000 родов

На рисунке 2 видно, что при этом отрицательный темп прироста многоплодия регистрировался последние два года.

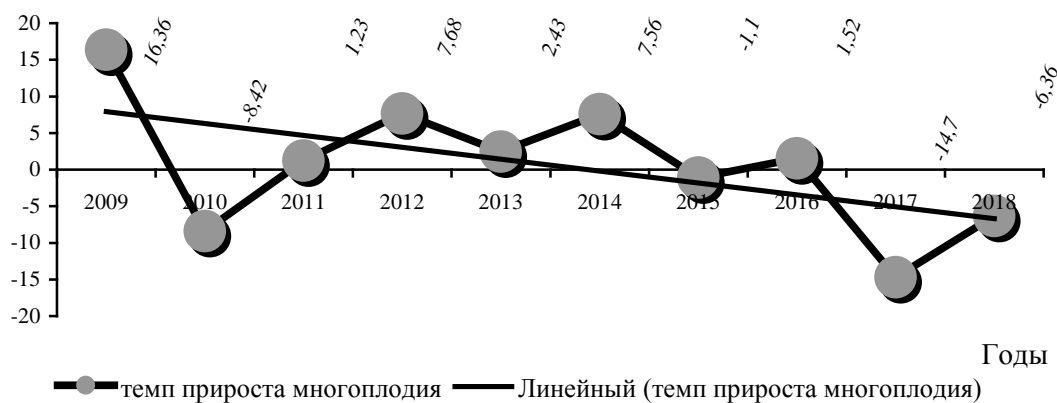


Рисунок 2 – Темп прироста многоплодия за период 2008–2018 гг. (на 1000 родов)

Частота двоен в 2008 г. составила 9,09 на 1000 родов, к 2016 г. данный показатель увеличился в 1,4 раза, в период с 2016 по 2018 гг. частота двоен уменьшилась до 1,29 на 1000 родов. Частота троен за период 2008–2012 гг. увеличилась в 2,3 раза, за период 2012–2018 гг. данный показатель уменьшился в 3,5 раза, что видно из рисунка 3.

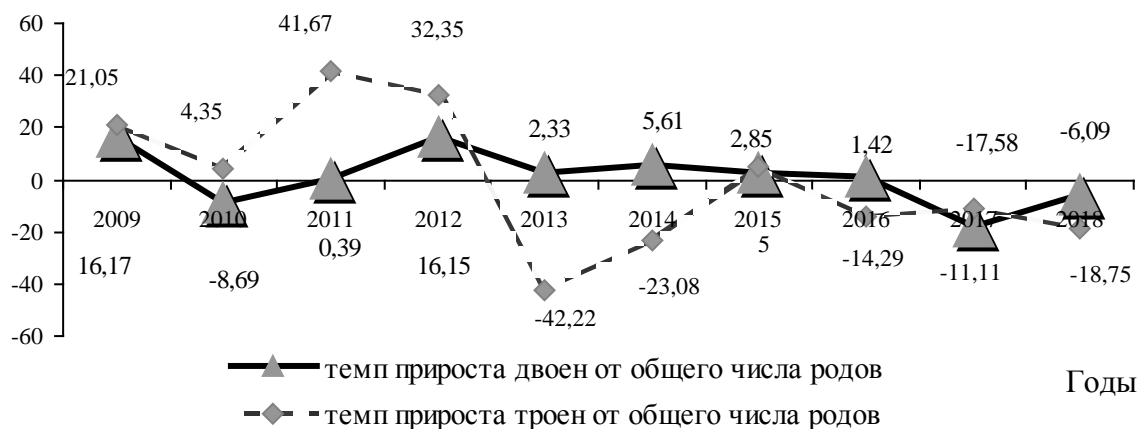


Рисунок 3 – Прирост двоен от общего числа родов за период 2008–2018 гг.

С 2012 г. после принятия Закона Республики Беларусь «О вспомогательных репродуктивных технологиях» в статистическую форму 1 – беременные введены дополнительные показатели: беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, из них родами в срок, многоплодными, преждевременными родами. Принято родов у женщин, беременность у которых наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом, в Республике Беларусь женщины, беременность у которых наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий, находятся под постоянным наблюдением акушер-гинекологов и репродуктологов. В 2012 г. у 731 женщины беременность наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Рисунок 4 демонстрирует, что число беременностей, наступивших в результате ВРТ к 2015 г., увеличилось в 1,73 раза и составило 1270, вместе с тем к 2018 г. данный показатель уменьшился в 1,38 раз и составил 918 беременностей.

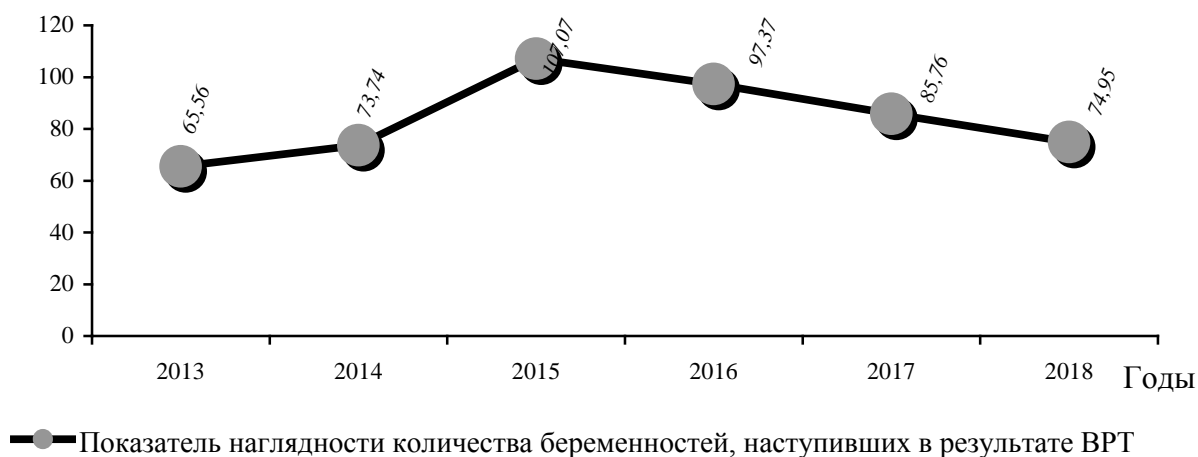


Рисунок 4 – Показатель наглядности беременностей, наступивших в результате применения ВРТ за 2013–2018 гг.

Число родов у женщин, беременность у которых наступила в результате ВРТ представлено на рисунке 5.

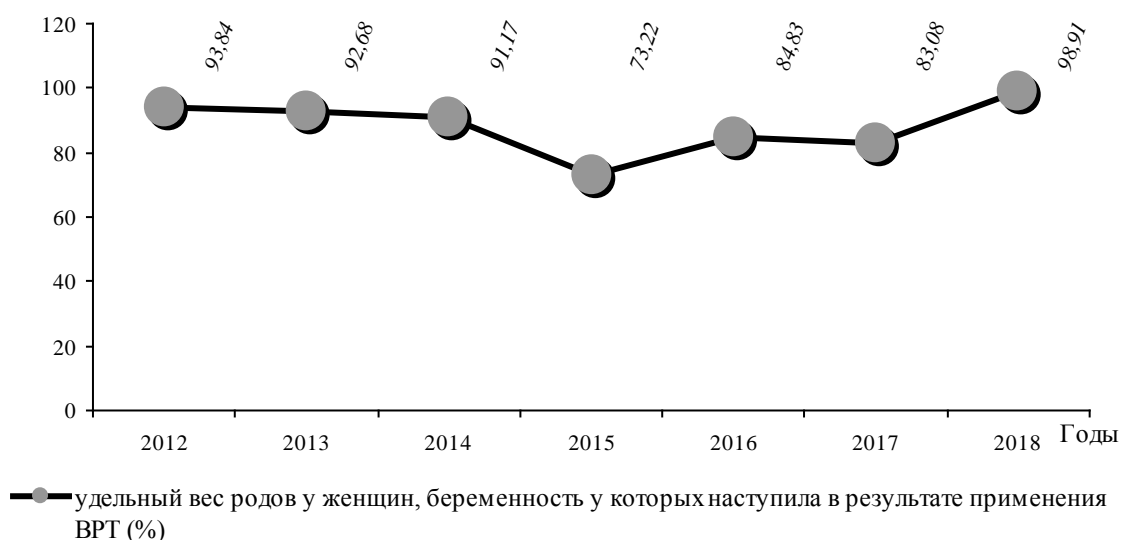


Рисунок 5 – Удельный вес родов у женщин, беременность у которых наступила в результате применения ВРТ за 2012–2018 гг.

Обращает на себя внимание, что не все беременности, наступившие в результате ВРТ, заканчиваются родами, что продемонстрировано на рисунке 6. В 2012 г. у 6,15 % женщин роды не наступили. Наиболее высокий показатель незавершения беременности родами был в 2015 г. и регистрировался у каждой четвертой женщины (26,77 %). В 2018 г. данный показатель отмечался наиболее низким 1,08 %.

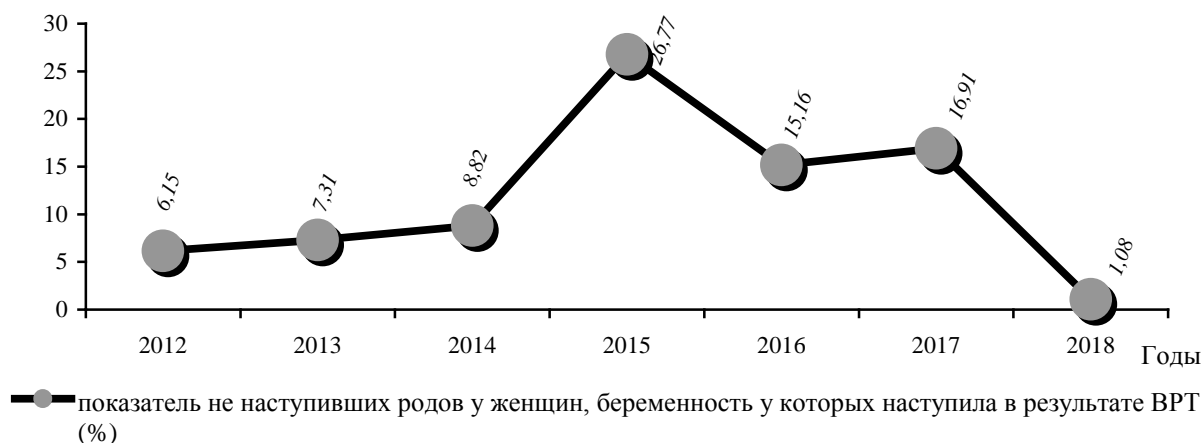


Рисунок 6 – Показатель не наступивших родов у женщин, беременность у которых наступила в результате применения ВРТ за 2012–2018 гг.

В 2012 г. у каждой четвертой женщины беременность, наступившая в результате ВРТ, заканчивалась преждевременными родами. Минимальный показатель уровня преждевременных родов регистрировался в 2015 г. В 2018 г. в 13,39 % случаев, беременность заканчивалась преждевременными родами, что видно из рисунка 7.

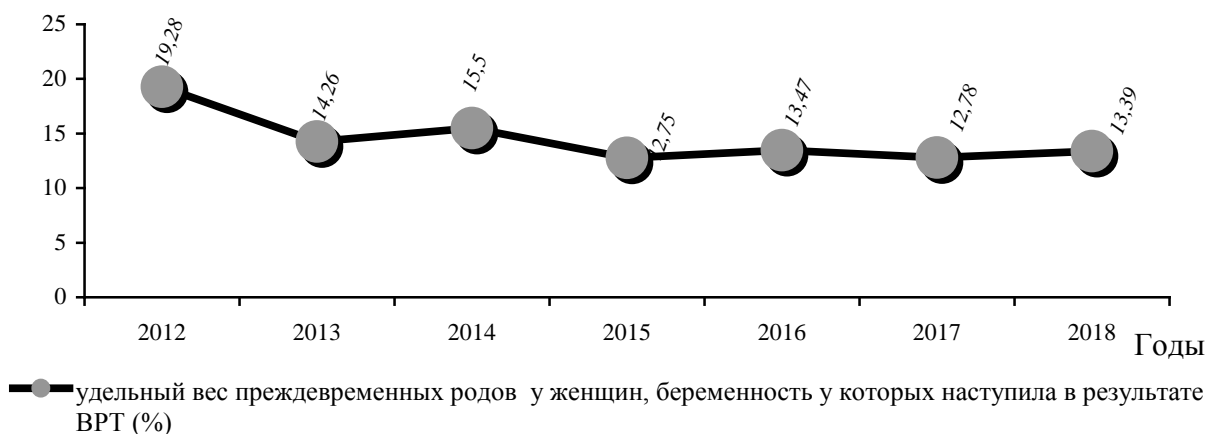


Рисунок 7 – Удельный вес преждевременных родов у женщин, беременность у которых наступила в результате применения ВРТ за 2012–2018 гг.

Беременность, наступившая в результате применения ВРТ, в большинстве случаев являлась многоплодной. Частота многоплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ, в 2012 г. составила 83,68 % и уменьшилась на 22,71 % к 2018 г.

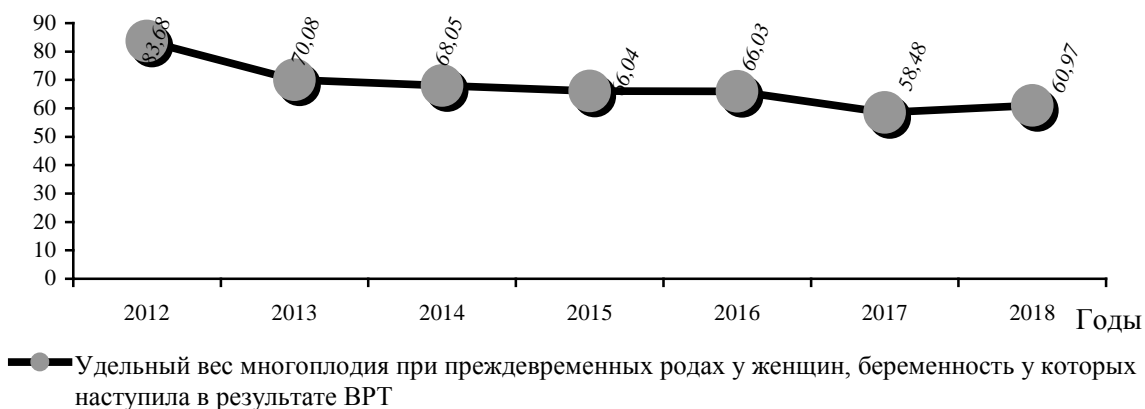


Рисунок 8 – Удельный вес многоплодия при преждевременных родах у женщин, беременность которых наступила в результате ВРТ 2012–2018 гг.

При ранжировании методов вспомогательных репродуктивных технологий в большинстве случаев женщинам с целью лечения бесплодия применялось экстракорпоральное оплодотворение. Инсеминация спермой мужа/донора использовалась в десятки раз реже. Удельный вес экстракорпорального оплодотворения и инсеминации спермой мужа/донора представлен на рисунке 9.

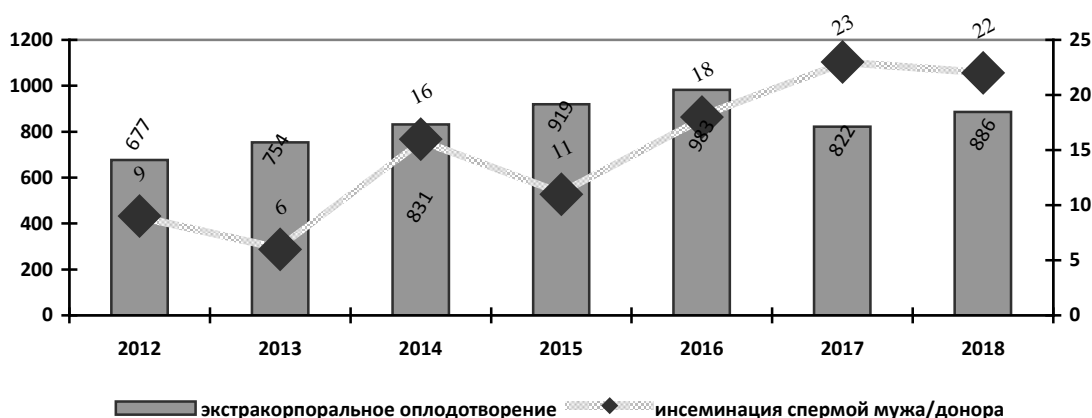


Рисунок 9 – Абсолютное количество случаев экстракорпорального оплодотворения и инсеминации спермой мужа/донора

Выводы. Правовое ограничение на количество эмбрионов, переносимых в матку пациентки при применении вспомогательных репродуктивных технологий, позволило уменьшить частоту появления двоен и троен.

Число беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий, к 2018 г. составило 918, при этом число родов в 2018 г. было 98,91 %, в 1,08 % случаев беременность, наступившая в результате ВРТ, не завершилась родами.

Беременность, наступившая в результате применения ВРТ, в большинстве случаев являлась многоплодной. Частота многоплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ, к 2018 г. уменьшилась на 22,71 %, что улучшает качество здоровья новорожденных детей.

При ранжировании методов вспомогательных репродуктивных технологий в большинстве случаев женщинам с целью лечения бесплодия применялось экстракорпоральное оплодотворения. Инсеминация спермой мужа/донора использовалась в десятки раз реже.

Литература

1. Шилова, С.Д. Новые медицинские технологии в репродукции и их законодательное обеспечение / С.Д. Шилова // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 1 (19). – С. 8–10.
2. Айламазян, Э.К. Эпидемиология бесплодия в семье / Э.К. Айламазян, Т.И. Устинкина, И.Г. Баласанян // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 4. – С. 46–49.
3. Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435–XII (в редакции от 21 октября 2016) «О здравоохранении».
4. Форма №32 (отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам), а с 2011–2018 гг. на основании Постановления Министерства статистики и анализа Республики Беларусь от 15.11.2011 №309 «Об утверждении форма государственной статистической отчетности 1 – помощь беременным (Минздрав) «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам».

ANALYSIS OF THE FREQUENCY OF MULTIPLE-PREGNANT PREGNANCY: TAKING INTO ACCOUNT PRACTICE APPLICATION OF LEGISLATION

Shilova S.D., Payuk I.I.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Summary. An epidemiological and system-structural analysis of absolute and relative indicators of the frequency of multiple pregnancies in the Republic of Belarus for the period 2008 – 2018 was conducted. In 2015, one out of every four women (26.77%), the pregnancy resulting from ART did not end in childbirth, by 2018 this indicator had the most minimal 1.08%. The frequency of multiple pregnancies resulting from the use of ART by 2018 decreased by 22.71%, which significantly had an impact on the health of newborn babies.

Key words: multiple pregnancy, assisted reproductive technologies.

Поступила 10.06.2019

ПРОБЛЕМА ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Хворик Н.В.

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

Резюме. Представлена структура причин и клинических проявлений гипергонадотропных состояний позднего репродуктивного возраста. Наиболее часто у женщин в возрасте 36–42 лет, ранее оперированных на органах малого таза, наблюдаются изменения характерные для гипергонадотропного состояния. Определенные клинические проявления в виде лабильности ФСГ, прямых и косвенных признаков снижения овариального резерва, позволяет вовремя назначить соответствующую терапию. Своевременная диагностика и индивидуальный подход позволяет избежать симптомов гипозестрогении, связанных с ними осложнений.

Ключевые слова: репродуктивный возраст; овариальный резерв; повреждающие факторы; оперативные вмешательства.

Введение. Современной и актуальной проблемой последних десятилетий являются аспекты снижения овариального резерва у женщин старшего репродуктивного возраста. Увеличение средней продолжительности жизни, тенденция

откладывать рождение потомства на поздний репродуктивный период определяют актуальность медицинских и социальных проблем данного временного промежутка жизни женщины. В свою очередь возраст определяет благополучие репродуктивной функции. Уже в 27–28 лет появляются первые признаки угасания репродуктивной функции, когда начинают повышаться базальные уровни гонадотропинов. К 45 годам репродуктивная способность приближается к нулю, а к 55 годам угасает гормональная функция. Скорость процессов старения репродуктивной системы определяется взаимодействием генетических факторов и многообразным влиянием окружающей среды [1, 4]. Прекращение функционирования яичников у женщин в возрасте до 40 лет является проявлением преждевременной овариальной недостаточности. Основными клинико-лабораторными симптомами являются аменорея, повышенная концентрация гонадотропных гормонов в крови, гипозэстрогения и ее последствия. Достаточно давно выстроена аутоиммунная природа преждевременной овариальной недостаточности, как изолированного ее проявления, так и в составе аутоиммунных полигландулярных синдромов [2]. Интересным является факт, что при вирусных инфекциях, особенно часто рецидивирующих вариантах их течения, происходит активация клеточного звена иммунитета, увеличивается выработка антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса не только клетками иммунной системы, но и клетками эпителия яичника, что приводит к выработке антиовариальных антител [1, 2, 4]. Женщины с инфекционными процессами в репродуктивной системе, вызванными уреа- и микоплазмами, составляют группу риска по развитию преждевременной овариальной недостаточности [3].

Условно предложено выделять этапы и критерии функционирования репродуктивной системы (Stages of reproductive aging workshop – STRAW), когда менструальный переход начинается с изменений в продолжительности менструального цикла и монотонного увеличения уровня ФСГ. В обновленной системе STRAW+10 (2011г.) этапом функционирования является стадия –3b, которая характеризуется регулярным менструальным циклом и нормальным уровнем ФСГ в ранней фолликулярной фазе, –3a – укорочение менструального цикла и повышенный уровень ФСГ. Уточненные критерии определяют вступление в ранний менструальный переход проявлениями вариабельных по длине менструальных циклов с разницей 7 и более дней с последующим сохранением этой разницы хотя бы 1 раз в течение 10 циклов. При этом вспомогательными критериями служат повышенные и изменчивые уровни ФСГ, низкие уровни антимюллера гормона, а также низкое количество антральных фолликулов [4].

Целью исследования явилось структурирование причин и клинических проявлений гипергонадотропных состояний у женщин позднего репродуктивного возраста.

Материалы и методы исследования. Нами обследованы 42 пациентки с клиническими и лабораторными критериями гипергонадотропной овариальной недостаточности. Возраст колебался от 36 до 42 лет, в среднем составил $37,3 \pm 2,2$ года. Для сравнения включены 18 женщин, которые были сопоставимы по возрасту и проходили профилактическое обследование. Критериями включения пациенток в исследование явились: нарушения менструального цикла и клинические проявления дефицита эстрогенов, уровень ФСГ в сыворотке крови более 25 мМЕ/л хотя бы в однократном определении (исследование уровня ФСГ проводилось дважды в соответствии с критериями Европейского общества репродукции и эмбриологии человека, 2015 г.), эпизодическая или стабильная аменорея у женщин моложе 42 лет. Критериями исключения явились пациентки, имеющие установленный диагноз склерополикисто́за яичников, гиперпролактинемию, аменорею центрального генеза.

Диагноз овариальной недостаточности устанавливался на основании анамнестических, клинико-лабораторных данных и методов инструментального

обследования. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы оценивалось на основании определения гормонального статуса, включающее уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ). Исследование проводилось методом иммуноферментного анализа с определением концентраций в плазме крови. Выполнялось трансвагинальное ультразвуковое исследование, позволяющее оценить объем яичника, количество фолликулов, патологию матки.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0». Для описания полученных результатов изучаемых явлений рассчитывали показатели частоты изучаемых явлений (р) со статистической ошибкой (Sp), среднюю арифметическую (M) и ошибку средней арифметической (m).

Результаты исследования и обсуждение. Среди обследованных пациенток почти все имели высшее образование – 92,9 %, средне-специальное – 7,1 %. Вредные привычки в виде курения в анамнезе отмечали 16,7% женщин. При обращении пациенток основными предъявляемыми жалобами явились нарушения менструального цикла, которые встречались в 73,8 % случаев. Олигоменорея имела место в 77,4 %, укорочение менструального цикла отмечалось в 87,1 % случаев, тогда как аменорея диагностирована у 12,9 % женщин. Субъективные симптомы истощения функции яичников в виде «приливов» жара, снижения либидо, головных болей, повышенной утомляемости, нарушений сна, сухости влагалища предъявляли 76,2 % женщин.

Средний возраст наступления менархе составил $13,4 \pm 0,5$ лет. Начало половой жизни пациентки отмечали в среднем с $19,1 \pm 1,4$ года. В большинстве случаев (92,9 %) после менархе отмечался регулярный менструальный цикл длительностью $28,9 \pm 2,5$ дня. Анализ показателей репродуктивной функции показал, что большая часть женщин – 95,2 % имели роды, однако у 2 пациенток (4,8 %) репродуктивные планы были не реализованы. У 85,7 % в анамнезе двое родов, в 7,1 % случаев – трое, в 2,4 % – пациентка имела одного ребенка. Аборты отмечены у 28,6% женщин. У 8 (19 %) пациенток в анамнезе присутствовали безуспешные попытки ЭКО.

Гормональное исследование, проведенное в раннюю фолликулярную фазу установило, что колебания уровней ФСГ составило от 9 до 38 мМЕ/л. Среднее значение – $28,6 \pm 7,4$ мМЕ/л. При наличии менструального цикла проводилось исследование последовательно дважды и колебания гормона при повторном определении составили от 25 до 49 мМЕ/л. В случаях, когда женщины имели аменорею, гормональное исследование проведено однократно и содержание ФСГ соответствовало гипергонадотропному состоянию. Колебания уровня гормона составили от 52 до 105,5 мМЕ/л. Сравнивая показатель ФСГ с уровнями у пациенток контрольной группы – $8,6 \pm 1,8$ мМЕ/л, мы получили значимые различия ($p < 0,001$). В случаях, когда менструальный цикл имел продолжительность 21 день и менее, уровень ФСГ не превышал 12 мМЕ/л. Однако в последующем ановуляторном цикле, длительность которого составляла более 36 дней, уровень ФСГ у большинства женщин соответствовал гипергонадотропным значениям достигая 52 мМЕ/л. Содержание ЛГ в раннюю фолликулярную фазу у женщин основной группы соответствовало $18,8 \pm 8,1$ мМЕ/л, тогда как в контрольной группе значения составили – $5,1 \pm 1,9$ мМЕ/л ($p < 0,001$). Определяя коэффициент ЛГ/ФСГ, который составил $0,62 \pm 0,2$ в основной группе, а в контрольной – $0,58 \pm 0,5$, нами не отмечено значимых различий, что свидетельствует о взаимозависимых гормональных колебаниях в базальных уровнях гомонов. Нами установлено, что уровень эстрадиола не имел достоверных различий с контрольной группой и составил $45,8 \pm 8,8$ пг/мл и $48,9 \pm 8,1$ пг/мл, соответственно. Отсутствие различий связано с определением базальных уровней содержания гормона в крови. Также не выявлено достоверных различий при сравнении уровня пролактина у женщин обеих групп ($p > 0,05$). Уровень АМГ у всех пациенток был снижен

и соответствовал $0,26 \pm 0,13$ нг/мл, тогда как в контрольной группе он составил – $1,2 \pm 0,86$ нг/мл.

Выводы. На современном этапе вопросы овариальной недостаточности у женщин приобретают особую актуальность в связи с современными аспектами снижения овариального резерва, тенденцией откладывать рождение потомства на поздний репродуктивный период, что требует разработки новых критериев и комплексного подхода к решению данной проблемы.

Литература

1. Петров, И. А. Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование) / И.А. Петров [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 9(4). – С. 6–17.
2. Соснова, Е. А. Эмболизация маточных артерий при миоме матки у пациенток репродуктивного возраста и её роль в формировании аутоиммунного оофорита /Е.А. Соснова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2016. – № 3(2). – С. 81–87.
3. Назаренко, Т. А. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия / Т.А. Назаренко [и др.] // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2005. – №1. – С. 36–39.
4. The menopausal transition. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine // Fertil. Steril. – 2008. – Vol.90. – P.61–65.

OVARIAL FAILURE IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE

Hvoric N.V.

Grodno state medical university, Grodno, Republic of Belarus

Summary. The analysis and the structure of the causes and clinical manifestations of hypergonadotropic condition of late reproductive age are presented. Most often in women aged 36–42 years, previously operated on the pelvic organs, there are changes characteristic of the hypergonadotropic condition. In % these changes occur idiopathic. Certain clinical manifestations in the form of lability of FSH, direct and indirect signs of decreased ovarian reserve, allows time to prescribe appropriate therapy. Timely diagnosis and individual approach to avoid symptoms of hypoestrogenia, related complications.

Key words: reproductive age; ovarian reserve; damaging factors; surgical interventions.

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ СИНДРОМАМИ

Белькевич А.Г.

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

Резюме. В настоящее время все более активно идет поиск неинвазивных методов диагностики заболевания почек, в частности новых биомаркеров повреждения и его уровня. Такими маркерами нам представляются KIM-1 (молекула повреждения почки), TGF- β 1 (трансформирующий фактор роста β 1), RBP (ретинол-связывающий белок) и β 2-МГ (β 2 – микроглобулин), результаты по определению которых представлены в данной статье. Внедрение KIM-1, TGF- β 1, RBP и β 2-МГ в клиническую практику существенно расширит возможности диагностики болезней почек, позволит проводить неинвазивный мониторинг прогрессирования, а также контроль эффективности нефропротективной терапии.

Ключевые слова: почки, повреждение, маркеры, моча, сыворотка.

Введение. К наследственным болезням с поражением почек относятся такие заболевания как наследственный нефрит и тубулопатии. Частота наследственного нефрита составляет 1:5000 [1, 2], точных данных для тубулопатий нет, однако необходимо отметить, что в Республиканском центре детской нефрологии и заместительной почечной терапии (ЗПТ) г. Минска наблюдается 65 пациентов, что составляет 0,0035 %. Несмотря на достаточно невысокую распространенность, наследственные синдромы имеют важное значение. В частности, наследственный нефрит служит причиной 1 % всех случаев хронической болезни почек (ХБП) в Европе. 2,3 % всех случаев почечной трансплантации выполняются пациентам с диагнозом наследственный нефрит [1]. По данным Республиканского центра детской нефрологии и ЗПТ в структуре причин, приводящих к ХБП, наследственные синдромы составляют около 15 % и занимают 3 место. Именно поэтому внедрение новых биомаркеров в клиническую практику позволит своевременно диагностировать повреждение почек и его уровень, проводить мониторинг прогрессирования и контроль эффективности назначенной терапии.

Цель работы: определить концентрацию KIM-1, TGF- β 1, RBP и β 2-МГ для диагностики повреждения почки у пациентов с наследственным нефритом и тубулопатиями.

Материалы и методы исследования. Данные маркеры определены у 88 пациентов, находившихся на стационарном лечении во 2-й городской детской клинической больнице г. Минска за период с 2017 по 2019 гг. Все пациенты разделены на группы: 1-ю (основную) составили пациенты с наследственным нефритом (n=19), 2-ю (основную) – пациенты с тубулопатиями (n=16), 3-ю (сравнения) – пациенты с острой почечной недостаточностью в стадии исхода (n=18), 4-ю (сравнения) – пациенты с урологическими заболеваниями (n=14). В группу контроля (5-я) включены условно здоровые дети (n=21). Все группы сопоставимы по полу и возрасту. Определение данных маркеров проводилось методом иммуноферментного анализа.

Статистические методы обработки данных включали определение медианы (Me) и межквартильного размаха (25–75 процентиля). Проведен сравнительный анализ показателей в сыворотке и моче у пациентов в 2 основных группах (по U-критерию Манна-Уитни), между 2 основными группами (по U-критерию Манна-Уитни), основными группами, группами сравнения и контроля (по критерию Краскела-Уоллиса). За уровень статистической значимости принимали вероятность $p < 0,05$ (95 % уровень доверия). Для корреляции показателей с сывороточным креатинином и скоростью клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Шварца (pСКФ), использовался критерий Спирмена (r). Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение.

Определение концентрации КИМ-1.

При сравнении концентрации КИМ-1 в образцах сыворотки и мочи у пациентов как 1-й, так и 2-й групп достоверно значимых различий по U-критерию Манна-Уитни не установлено ($p=1$ для обеих групп). При проведении корреляционного анализа связи между уровнем КИМ-1 в сыворотке и моче для пациентов с тубулопатиями и наследственным нефритом не выявлено ($r=0,06$; $p=0,819$ и $r=0,17$; $p=0,498$, соответственно). При сравнении концентрации сывороточного и мочевого КИМ-1 пациентов 1-й группы с пациентами 2-й группы достоверно значимых различий не выявлено ($p=0,724$ и $p=1$, соответственно). Однако необходимо отметить, что в 1-й группе концентрация КИМ-1 в сыворотке достигла максимального уровня (20 нг/мл) у 3 пациентов, при этом в моче данный показатель оставался в пределах диапазона измерений (0–20 нг/мл); во 2-й группе сывороточный КИМ-1 достиг максимального уровня у 2 пациентов, мочевой – у 1. Максимальный уровень КИМ-1 отмечался у 4 пациентов из 5, которые наблюдались с диагнозом ХБП и получали: посиндромную терапию (1 пациент), ЗПТ методом гемодиализа (1 пациент), 2 – выполнена трансплантация почки. При проведении сравнительного анализа концентрации КИМ-1 между основными группами, группами сравнения и контроля достоверно значимых различий не выявлено ($p_{1-3}=0,736$, $p_{1-4}=0,991$, $p_{1-5}=0,896$, $p_{2-3}=1$, $p_{2-4}=0,441$, $p_{2-5}=0,896$ для сывороточного и $p_{1-3}=1$, $p_{1-4}=1$, $p_{1-5}=1$, $p_{2-3}=1$, $p_{2-4}=1$, $p_{2-5}=1$ для мочевого КИМ-1).

Наиболее важными показателями для диагностики почечной недостаточности являются креатинин сыворотки крови и pСКФ, уровни которых для пациентов 2 основных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Концентрация креатинина крови и pСКФ у пациентов с наследственными синдромами с поражением почек

Признак	Уровни креатинина крови и pСКФ в основных группах		Достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни
	1-я (n=19)	2-я (n=16)	
Креатинин, мкмоль/л, Me (25–75 процентиля)	68 (62–94)	71 (62–93)	$p=1$
pСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Me (25–75 процентиля)	90 (73–104)	74 (60–81)	$p=1$

Достоверно значимых различий в уровнях креатинина и pСКФ для пациентов в 2 основных группах не установлено ($p=1$ для обеих групп). Однако необходимо отметить, что у 2 пациентов из 1-й группы и у 3 пациентов из 2-й группы имелось одновременное повышение креатинина и снижение pСКФ по сравнению с нормой. Все 5 пациентов наблюдались с диагнозом ХБП, 4 из них получали ЗПТ, 1 – посиндромную терапию.

Для выявления связи и ее силы между уровнями креатинина, pСКФ и концентрацией сывороточного и мочевого КИМ-1 проведен корреляционный анализ.

Таблица 2 – Взаимосвязь концентрации КИМ-1 в сыворотке крови с уровнями креатинина и рСКФ в основных группах

Признак	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=16)	
	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Креатинин, мкмоль/л	-0,09	0,70	0,25	0,354
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	-0,08	0,748	-0,32	0,224

Таблица 3 – Взаимосвязь концентрации КИМ-1 в моче с уровнями креатинина и рСКФ в основных группах

Признак	1-я группа (n=19)		2-я группа (n=16)	
	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p
Креатинин, мкмоль/л	-0,05	0,826	0,05	0,858
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	0,1	0,671	-0,14	0,611

Как видно из таблиц 2 и 3, связи между уровнями креатинина, рСКФ и концентрацией КИМ-1 в сыворотке и моче не выявлено. Однако у 1 пациента из 1-й группы отмечено одновременное повышение концентрации сывороточного КИМ-1, креатинина и снижение рСКФ и у 1 пациента из 2-й группы – одновременное повышение концентрации мочевого КИМ-1, креатинина и снижение рСКФ.

Определение концентрации RBP.

При сравнении концентрации RBP в образцах сыворотки и мочи у пациентов как 1-й, так и 2-й групп достоверно значимых различий по U-критерию Манна-Уитни не установлено (p=1 для обеих групп). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая сильная связь между уровнем RBP в сыворотке и моче у пациентов с тубулопатиями (r=0,76; p=0,001), для наследственного нефрита связи не установлено (r=0,4; p=0,086). Сопоставление концентраций сывороточного и мочевого RBP пациентов 1-й группы со 2-й достоверно значимых различий также не выявило (p=1).

В 1-й группе концентрация RBP в моче достигла максимального уровня (5000 нг/мл) у 2 пациентов, при этом в сыворотке данный показатель оставался в пределах диапазона измерений (39,06–5000 нг/мл); во 2-й группе мочевого RBP достиг максимального уровня у 4 пациентов при показателях в крови в пределах диапазона измерений. 4 пациента из 6, у которых отмечался максимальный уровень RBP в моче, наблюдались с диагнозом ХБП и получали: посиндромную терапию (1 пациент), ЗПТ (1 пациент), 2 – выполнена трансплантация почки.

При проведении сравнительного анализа концентрации сывороточного и мочевого RBP между основными группами, группами сравнения и контроля существенных различий не выявлено (p_{1-3,4,5}=1, p_{2-3,4,5}=1, как для сывороточного, так и мочевого RBP).

Уровни креатинина сыворотки крови и рСКФ для пациентов 2 основных групп представлены в таблице 1. Достоверно значимых различий в уровнях креатинина и рСКФ для пациентов в 2 основных группах не установлено (p=1 для обеих групп). Однако у 2 пациентов из 1-й группы и у 3 из 2-й группы имелось одновременное повышение креатинина и снижение рСКФ по сравнению с возрастной нормой.

5 пациентов наблюдались с диагнозом ХБП, 4 из них получали ЗПТ, 1 – посиндромную терапию.

Для выявления связи и ее силы между уровнями креатинина, рСКФ и концентрацией сывороточного и мочевого RBP проведен корреляционный анализ. Установлена прямая сильная связь между уровнем креатинина и сывороточного RBP ($r=0,78$; $p=0,0001$) и обратная слабая корреляция между уровнем рСКФ и RBP в сыворотке ($r=-0,5$; $p=0,031$) для пациентов 1-й группы, для 2-й группы связи не выявлено. Ассоциации между уровнями креатинина, рСКФ и концентрацией RBP в моче не выявлено для обеих групп.

Для выявления связи и ее силы между уровнями суточной протеинурии и мочевого RBP проведен корреляционный анализ. Установлена прямая умеренная связь между данными показателями для 2-й группы ($r=0,53$; $p=0,035$), для 1-й – ассоциации не выявлено ($r=0,37$; $p=0,188$).

Определение концентрации $\beta 2$ -МГ.

При сравнении концентрации $\beta 2$ -МГ в образцах сыворотки и мочи у пациентов как 1-й, так и 2-й групп установлены достоверно значимые различия по U-критерию Манна-Уитни ($p=0,013$ и $p=0,014$, соответственно). При проведении корреляционного анализа выявлена прямая умеренная связь между уровнем $\beta 2$ -МГ в сыворотке и моче у пациентов с тубулопатиями ($r=0,73$; $p=0,001$) и наследственным нефритом ($r=0,58$; $p=0,009$).

Сопоставление концентраций сывороточного и мочевого $\beta 2$ -МГ пациентов 1-й группы со 2-й достоверно значимых различий не выявило ($p=1$ и $p=0,594$, соответственно).

В 1-й группе концентрация $\beta 2$ -МГ в моче достигла максимального уровня (12 нг/мл) у 3 пациентов, в сыворотке – у 1; во 2-й группе мочевого $\beta 2$ -МГ достиг максимального уровня у 6 пациентов при норме в крови. У 6 пациентов из 9 отмечался максимальный уровень $\beta 2$ -МГ в моче, наблюдались с диагнозом ХБП и получали посиндромную терапию (2 пациента) и ЗПТ (4 пациента).

При проведении сравнительного анализа концентрации сывороточного и мочевого $\beta 2$ -МГ между основными группами, группами сравнения и контроля существенных различий не выявлено ($p_{1-3,4,5}=1$, $p_{2-3,4,5}=1$ для сывороточного и $p_{1-3}=0,262$, $p_{1-4,5}=1$, $p_{2-3}=1$, $p_{2-4,5}=1$ для мочевого $\beta 2$ -МГ).

Достоверно значимых различий в уровнях креатинина и рСКФ для пациентов в 2 основных группах не установлено (таблица 1). Однако у 2 пациентов из 1-й группы и у 3 из 2-й группы имелось одновременное повышение креатинина и снижение рСКФ по сравнению с возрастной нормой. 5 пациентов наблюдались с диагнозом ХБП, 4 из них получали ЗПТ, 1 – посиндромную терапию. При проведении корреляционного анализа установлена прямая умеренная связь между уровнем креатинина и сывороточного $\beta 2$ -МГ ($r=0,63$; $p=0,009$) и обратная слабая корреляция между уровнем рСКФ и $\beta 2$ -МГ в сыворотке ($r=-0,61$; $p=0,012$) для пациентов 2-й группы. Выявлена прямая умеренная связь между уровнем креатинина и мочевого $\beta 2$ -МГ ($r=0,5$; $p=0,048$) и обратная слабая корреляция между уровнем рСКФ и $\beta 2$ -МГ в моче ($r=-0,58$; $p=0,019$) для пациентов 2-й группы. Корреляции между данными показателями для 1-й группы не установлено.

Для выявления связи и ее силы между уровнями суточной протеинурии и мочевого $\beta 2$ -МГ проведен корреляционный анализ. Установлена прямая умеренная связь между данными показателями для 2-й группы ($r=0,65$; $p=0,006$), для 1-й – ассоциации не выявлено ($r=0,4$; $p=0,162$).

Определение концентрации TGF- $\beta 1$.

При сравнении концентрации TGF- $\beta 1$ в образцах сыворотки и мочи у пациентов как 1-й, так и 2-й групп достоверно значимых различий по U-критерию Манна-Уитни не установлено ($p=1$ для обеих групп). При проведении корреляционного анализа связи между уровнем TGF- $\beta 1$ в сыворотке и моче у пациентов с тубулопатиями

и наследственным нефритом не выявлено ($r=0,07$, $p=0,765$ и $r=0,01$, $p=0,935$, соответственно).

Сопоставление концентраций сывороточного и мочевого TGF- β 1 пациентов 1-й группы со 2-й достоверно значимых различий не выявило ($p=1$).

В 1-й группе отмечено повышение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови у 1 пациента – 610 пг/мл (диапазон измерений 3,35–600 пг/мл). Данный пациент наблюдается с диагнозом ХБП и получает ЗПТ методом гемодиализа.

При проведении сравнительного анализа концентрации сывороточного и мочевого TGF- β 1 между основными группами, группами сравнения и контроля существенных различий не выявлено ($p_{1-3,5}=1$, $p_{1-4}=0,999$, $p_{2-3,5}=1$, $p_{2-4}=0,999$ для сывороточного и $p_{1-3,4}=1$, $p_{1-5}=0,88$, $p_{2-3,4}=1$, $p_{2-5}=0,92$ для мочевого TGF- β 1).

Достоверно значимых различий в уровнях креатинина и рСКФ для пациентов в 2 основных группах не установлено (таблица 1). Однако у 2 пациентов из 1-й группы и у 3 из 2-й группы имелось одновременное повышение креатинина и снижение рСКФ по сравнению с возрастной нормой. 5 пациентов наблюдались с диагнозом ХБП, 4 из них получали ЗПТ, 1 – посиндромную терапию. При проведении корреляционного анализа установлена обратная слабая связь между уровнем креатинина и сывороточного TGF- β 1 ($r=-0,54$; $p=0,018$), обратная слабая связь между уровнем креатинина и мочевого TGF- β 1 ($r=-0,59$; $p=0,008$) и прямая умеренная корреляция между уровнем рСКФ и TGF- β 1 в моче ($r=0,61$; $p=0,005$) для пациентов 2-й группы. Для пациентов 1-й группы ассоциации не выявлены.

Выводы:

1. KIM-1 и RBP не информативны для диагностики тубулопатий и наследственного нефрита у пациентов с сохранными функциями почек, но данные показатели могут быть использованы для постановки диагноза ХБП и мониторинга прогрессирования.

2. У 9 пациентов из основных групп (6 с диагнозом тубулопатия и 3 – с наследственным нефритом) отмечен максимальный уровень β 2-МГ в моче, 6 из них наблюдались с диагнозом ХБП 4–5 стадии. Полученные результаты дают возможность применения β 2-МГ для не инвазивной диагностики заболеваний почек с повреждением канальцевого аппарата и мониторинга прогрессирования ХБП у данных пациентов.

3. Необходимо отметить, что TGF- β 1 не информативен для диагностики наследственного нефрита и тубулопатий. Полученные результаты можно объяснить тем, что в развитии данных заболеваний отсутствует иммунный механизм, при котором синтезируется TGF- β 1 и повышается его уровень в сыворотке крови.

Литература

1. Длин, В.В. Нефропатии с синдромом гематурии у детей [Текст]: монография/В.В. Длин, М.С. Игнатова; под ред. В.В. Длин, М.С. Игнатовой. – М.: Оверлей, 2016. – 120 с.
2. Папаян, А.В. Клиническая нефрология детского возраста [Текст]: рук. для врачей / А.В. Папаян, Н.Д. Савенкова; под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. – СПб: «Левша. Санкт-Петербург», 2008. – 600 с.

NEW BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF KIDNEY INJURY IN CHILDREN WITH HEREDITARY SYNDROMES

Belkevich A.G.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Summary. The search for non-invasive methods of diagnosis of kidney disease and new biomarkers of injury is very important today. Such markers as KIM-1 (kidney damage molecule), TGF- β 1 (transforming growth factor β 1), RBP (retinol-binding protein) and

β 2–MG (β 2 – microglobulin) are presented in this article. The introduction of KIM-1, TGF- β 1, RBP and β 2–MG into clinical practice will increase the possibilities of diagnosis of kidney diseases will allow to do non-invasive monitoring of progression and control effectiveness of nephroprotective therapy.

Keywords: kidney, injury, markers, urine, serum.

Поступила 09.09.2019

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ И ТКАНЯМИ

Вильчук К.У., Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Крамко Д.А.

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

Резюме. Изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета у 20 детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями. Выявлено снижение основных популяций Т-лимфоцитов на фоне повышенного абсолютного числа иммунокомпетентных клеток. Повышение процентного соотношения натуральных киллеров у этих детей является основным защитным фактором, компенсирующим снижение функциональной активности клеточного звена иммунной системы. Дети, рожденные от матерей с трансплантированными органами, должны быть выделены в отдельную группу диспансерного наблюдения.

Ключевые слова: гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, дети, трансплантированные органы и ткани.

Введение. В последние годы в связи со значительными успехами трансплантологии отмечается рост числа детей, родившихся от женщин с трансплантированными органами и тканями. Значимое место в защите организма ребенка от инфекций занимает иммунная система. Известно, что развитие иммунной системы плода и прием матерью иммуносупрессантов, сопряжен с иммунодепрессией у новорожденного ребенка, в частности, со снижением функциональной активности Т-лимфоцитов [1–6]. Выраженность иммунного ответа у таких детей определяет сопротивляемость организма инфекциям, клиническое течение и исход заболеваний, поэтому изучение механизмов иммунодепрессии у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, является чрезвычайно важным.

На сегодняшний день остаются недостаточно изученными вопросы функционального состояния иммунной системы у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами, связи иммунного статуса и заболеваемости у данной группы детей в течение первых лет жизни. Изучение этих вопросов представляет собой научный и практический интерес, так как имеет конечной целью не только выявление определенных закономерностей развития иммунной системы у данной группы детей, но и дифференцированный подход к иммунокорректирующей терапии.

Материалы и методы исследования. Обследованы 20 детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями в возрасте от 1 года до 6 лет, которые проходили обследование на базе кабинета катamnестического наблюдения ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Оценка клеточного состава (иммунофенотипирование) лимфоцитов крови выполнялась методом проточной цитофлуориметрии. Для оценки иммунологического

статуса проведено определение абсолютного и относительного количество Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), Т-супрессоров (CD8+), В-лимфоцитов (CD19+), естественных киллеров (CD56+) с помощью моноклональных антител методом непрямой иммунофлюоресценции.

Гуморальный иммунитет определяли по уровню иммуноглобулинов классов G, M, A в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Для величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD), максимальные и минимальные значения признака.

Результаты исследования и обсуждение. Показатели клеточного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели клеточного иммунитета у исследуемых детей

Показатели	(M±SD)
Т-лимфоциты % (CD3+)	64,86±7,22
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,71±0,75
Т хелперы/индукторы % (CD4+CD3+)	36,45±6,39
Т хелперы/индукторы (CD4+CD3+), 10 ⁹ /л	0,99±0,53
Цитотоксичные клетки % (CD8+CD3+)	21,79±6,85
Цитотоксичные клетки (CD8+CD3+), 10 ⁹ /л	0,57±0,35
Соотношение Тх/Тс, (CD4+CD8+)	1,83±0,77
В-лимфоциты % (CD19+)	20,95±6,8
В-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,56±0,34
Естественные киллеры % (CD3–CD56+)	10,65±5,51
Естественные киллеры (CD3–CD56+), 10 ⁹ /л	0,27±0,21

Проанализировано состояние клеточного иммунитета у 20 пациентов в возрасте от 1 года до 8 лет. Гиперреактивность клеточного звена иммунитета обнаружена у 2 детей в возрасте 3 месяцев. В динамике в возрасте 6 месяцев выявленные изменения сохранялись. Этим пациентам противопоказана плановая иммунопрофилактика (вакцинация) до 1,5 лет.

Иммунодефицитное состояние клеточного иммунитета зафиксировано у 6 пациентов (пациенты в возрасте 1, 3, 5 лет). По данным иммунограммы у исследуемых детей обнаружено снижение Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD4+), цитотоксичных клеток (CD8+), В-лимфоцитов (CD19+) и естественных киллеров (CD56+).

Дисбаланс по клеточному звену иммунитета зафиксирован у 8 детей. У исследуемых пациентов на фоне сниженного абсолютного числа Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+) отмечалось повышение числа В-лимфоцитов (CD19+) и естественных киллеров (CD56+).

У детей с выявленным дисбалансом процентное содержание Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD4+) было снижено, а количество натуральных киллеров (CD56+) – повышено, что свидетельствует о повышении цитотоксического потенциала клеток.

Необходимо отметить значимое снижение клеток в общем пуле лимфоцитов из субпопуляции клеток с хелперно-индукторными свойствами у детей с иммунодефицитным состоянием клеточного иммунитета. Это указывает на угнетение процессов ранней активации клеток и свидетельствует о сдвиге баланса иммунокомпетентных клеток в пользу системной супрессии. Снижение процентного

содержания Т-хелперов и их активированных субпопуляций является тем фоном, который может обуславливать частоту инфицирования детей бактериями и вирусами.

Таким образом, наличие выявленных изменений представляет собой нарушение активации факторов адаптивного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями. Это проявлялось снижением основных популяций Т-лимфоцитов на фоне повышенного абсолютного числа иммунокомпетентных клеток, что обусловлено нарушением в развитии тимуса. Повышение процентного соотношения натуральных киллеров у детей с выявленным дисбалансом является основным защитным фактором, компенсирующим снижение функциональной активности клеточного звена иммунной системы.

Выявленные нарушения клеточного иммунитета у детей первого года жизни свидетельствуют о повреждении иммунных механизмов адаптации уже к моменту рождения, что приводит к формированию неадекватного иммунного ответа у детей на ранних этапах развития.

Указанные изменения клеточного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, дают возможность выделить этих пациентов в группу риска по развитию инфекционной и иммунопатологии. Выявленные нарушения клеточного иммунитета являются основанием для назначения детям, рожденным от матерей с трансплантированными органами и тканями, ультразвукового исследования для выявления патологии тимуса.

Показатели гуморального иммунитета у исследуемых детей представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Иммуноглобулины класса А, М, G у исследуемых детей

Показатели	(M±SD)
Ig A, (g/l)	0,39±0,29
Ig M, (g/l)	0,79±0,25
Ig G, (g/l)	7,33±3,07

Среди исследуемых детей в половине случаев (8 пациентов) выявлены крайне низкие уровни секреторного иммуноглобулина А. Это свидетельствует о том, что система местного иммунитета остается крайне незрелой. У детей отмечаются склонность к повторным вирусным и бактериально-воспалительным заболеваниям органов дыхания, усиливаются проявления иммунодиатеза (атопический, аутоаллергический). Сниженные уровни иммуноглобулина А могут рассматриваться как фактор риска формирования многих хронических заболеваний полигенной природы, аллергической патологии.

В четырех случаях отмечены низкие уровни иммуноглобулина G и недостаточное формирование иммунологической памяти. У 4 детей первого года жизни иммуноглобулин G находился на нижней границе нормы.

Заключение. Наличие выявленных изменений представляет собой нарушение активации факторов адаптивного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями. Это проявлялось снижением основных популяций Т-лимфоцитов на фоне повышенного абсолютного числа иммунокомпетентных клеток. Повышение процентного соотношения натуральных киллеров у детей с выявленным дисбалансом является основным защитным фактором, компенсирующим снижение функциональной активности клеточного звена иммунной системы.

Полученные нами данные указывают на измененную иммунологическую реактивность детей, рожденных от матерей с трансплантатами. Внутриутробное развитие на фоне приема иммуносупрессантов вызывает раннюю перестройку иммунной системы, с возможным последующим нарушением ее функции вплоть до

развития вторичной иммунологической недостаточности и обуславливает склонность к развитию инфекционных и аллергических реакций у этих детей.

Гуморальный иммунитет у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, характеризуется незрелостью и слабым типом иммунного ответа.

Выявленные нарушения клеточного и гуморального иммунитета у детей, рожденных от матерей, регулярно принимающих иммуносупрессанты, свидетельствуют о повреждении иммунных механизмов адаптации уже к моменту рождения, что приводит к формированию неадекватного иммунного ответа на самых ранних этапах развития.

Дети, рожденные от матерей с трансплантированными органами, должны быть выделены в отдельную группу диспансерного наблюдения. Программа диспансерного наблюдения и медицинской реабилитации детей в каждом конкретном случае должна быть составлена с учетом конкретных этиологических и патогенетических особенностей и провоцирующих факторов.

Литература

1. Хаитов, Р.М. Иммунология: атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 624 с.
2. Хаитов, Р.М. Иммунология: учебник / Р.М. Хаитов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 320 с.
3. Хаитов, Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2001. – N4. – С. 4–6.
4. Ormandy, L.A. Increased Populations of Regulatory T Cells in Peripheral Blood of Patients with Hepatocellular Carcinoma / L.A. Ormandy, T. Hillemann, H. Wedemeyer [et al.] // J. Cancer Res. – 2005. – Vol. 65, N 6. – P. 2457–2464.
5. Sakaguchi, S. Naturally arising FoxP3-expressing CD4+CD25+ regulatory T cells in immunological tolerance to self- and non-self / S. Sakaguchi // Nature Immunol. – 2005. – Vol. 6, N 4. – P. 345–352.
6. Romagnani, S. Regulation of the T cell response / S. Romagnani // Clin. Exp. Allergy. – 2006. – Vol. 36. – P. 1357–1366.
7. Хайдуков, С.В. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (метод многоцветного цитометрического анализа) / Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян А.А., Черешнев В.А. // Мед. иммунология. – 2009. – Т. 11 (2–3). – С. 227–238.

PECULIARITIES OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY IN CHILDREN BORN FROM MOTHERS WITH TRANSPLANTED BODIES AND TISSUES

Vilchuk K.U., Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Kramko D.A.

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

Summary. The state of cellular and humoral immunity in 20 children born to mothers with transplanted organs and tissues was studied. A decrease in the main populations of T-lymphocytes was revealed against the background of an increased absolute number of immunocompetent cells. An increase in the percentage of natural killers in these children is the main protective factor that compensates for the decrease in the functional activity of the cellular component of the immune system. Children born to mothers with transplanted organs should be allocated to a separate dispensary observation group.

Key words: humoral immunity, cellular immunity, children, transplanted organs and tissues.

Поступила 17.09.2019

ИНФЕКЦИОННАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Гнедько Т.В.^{1,2}, Берестень С.А.²

¹Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

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

Резюме. Показатель инфекционной заболеваемости среди недоношенных новорожденных в родовспомогательных учреждениях достоверно снижался с 2010 г. ($R^2=0,77$). Наиболее распространенными нозологическими формами в структуре инфекционной заболеваемости были инфекции, специфичные для перинатального периода, которые достоверно увеличились ($R^2=0,65$) к 2017 г. и составили 112,47 на 1000 живорожденных по сравнению с показателем 2007 г. (39,06 ‰). За анализируемый период отмечалось снижение заболеваемости врожденной пневмонией ($R^2=0,7$ с 2009 г.) и сепсисом ($R^2=0,6$ с 2010 г.).

Ключевые слова: недоношенные, инфекционная заболеваемость.

Введение. Инфекционно-воспалительные заболевания у новорожденных детей занимают ведущее место в структуре младенческой смертности с увеличением в последние годы доли внутриутробных инфекций [1–4]. По данным разных авторов, распространенность внутриутробных инфекций составляет от 1:1800 до 1:100 живорожденных [5]. Особенно часто инфекционные заболевания возникают у недоношенных новорожденных, что в значительной степени определяет спектр современных технологий для их выхаживания, диагностики и лечения [4–5].

Цель работы: оценить динамику показателей инфекционной заболеваемости среди недоношенных новорожденных детей в Республике Беларусь.

Материалы и методы исследования. Проведен эпидемиологический анализ абсолютных и относительных показателей инфекционно-воспалительных заболеваний среди недоношенных новорожденных детей в организациях родовспоможения Республики Беларусь за 2007–2017 гг. по данным государственной статистической отчетности с расчетом относительных показателей на 1000 живорожденных детей, удельного веса среди общего числа заболеваний, темпов роста и прироста на основе абсолютных данных государственной статистической отчетности. За 2007–2010 гг. использовалась Форма № 32 «Отчет о медицинской помощи беременным роженицам и родильницам», за 2011–2017 гг. – Форма 1 – помощь беременным – динамика показателя оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 . Приведение динамического ряда уровня заболеваемости к одному основанию выполнено путем вычисления показателей наглядности. За исходную величину принималось значение первого показателя за 2007 г. Темп роста (убыли) рассчитывался как отношение каждого последующего уровня к предыдущему и определялся в процентах. Темп прироста (убыли) рассчитывался по отношению абсолютного прироста или убыли последующего уровня к предыдущему и выражался в процентах. Структуру инфекционных заболеваний составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по международной классификации болезней – 10: острые респираторные инфекции (J20–J22), пневмония (J12–J18), инфекции кожи и подкожной клетчатки (L00–L08), врожденная пневмония (P23), инфекции, специфичные для перинатального периода (P35, P37–P39), сепсис (P36). Результаты обследования обработаны с использованием программного обеспечения Windows-XP, Excel-10.

Результаты исследования и обсуждение. Относительный показатель инфекционной заболеваемости у недоношенных новорожденных детей, включающий

острые респираторные инфекции, пневмонию, инфекции кожи и подкожной клетчатки, врожденную пневмонию, инфекции, специфичные для перинатального периода, сепсис в родовспомогательных учреждениях и отделениях регистрировался на стабильном уровне за анализируемый промежуток времени. Достоверное его снижение отмечалось с 2010 г. ($R^2=0,77$).

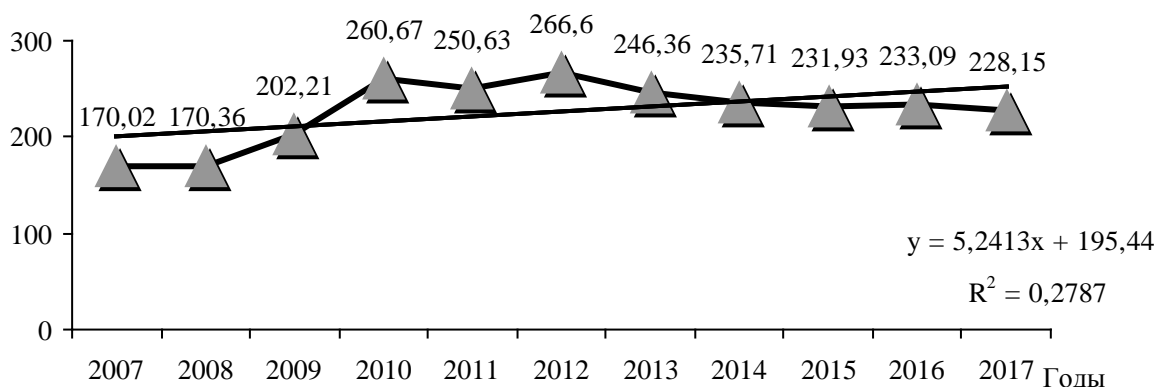


Рисунок 1 – Динамика показателя инфекционной заболеваемости (%) среди недоношенных детей в Республике Беларусь за 2007–2017 гг.

При оценке интенсивности изменения уровня динамического ряда с расчетом показателя темпа роста было установлено, что его наибольшее значение регистрировалось в 2010 г. (127,65 ‰), наименьшее – в 2017 г. (85,44 ‰).

Положительные значения темпа прироста регистрировались в 2008–2012 гг., годах, а отрицательные – в 2013–2017 гг., что представлено на рисунке 2.

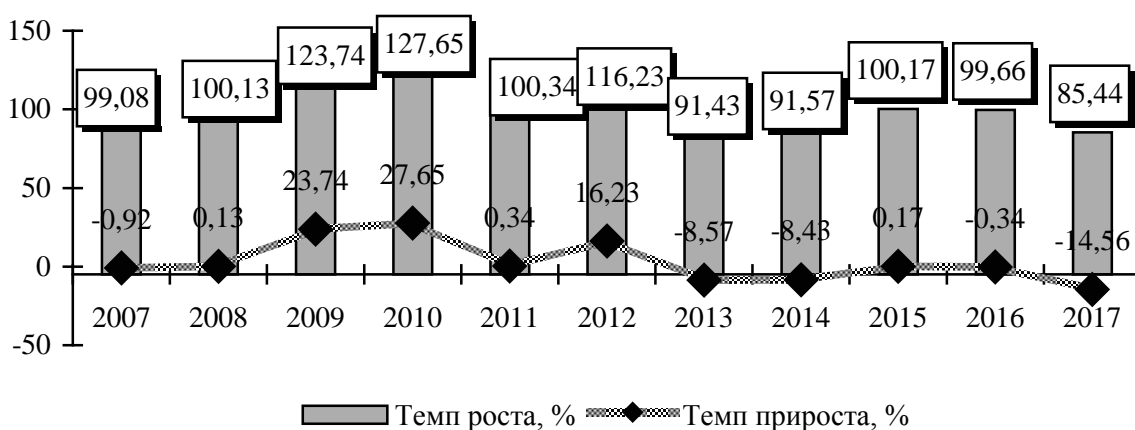


Рисунок 2 – Показатель темпа роста и темпа прироста инфекционной заболеваемости среди недоношенных новорожденных в Республике Беларусь за 2007–2017 гг.

Снижение темпа прироста инфекционной заболеваемости среди недоношенных новорожденных за последние годы характеризует благоприятные изменения в состоянии здоровья детей данной категории.

К приобретенным заболеваниям у новорожденных относятся острые респираторные инфекции, пневмонии, инфекции кожи и подкожной клетчатки, сепсис.

При анализе частоты острых респираторных инфекций у недоношенных новорожденных на 1000 родившихся живыми за анализируемый период времени установлено ее максимальное значение (1,09 ‰) в 2010 г., с 2012–2017 гг. данное заболевание не регистрировалось, что представлено на рисунке 3.

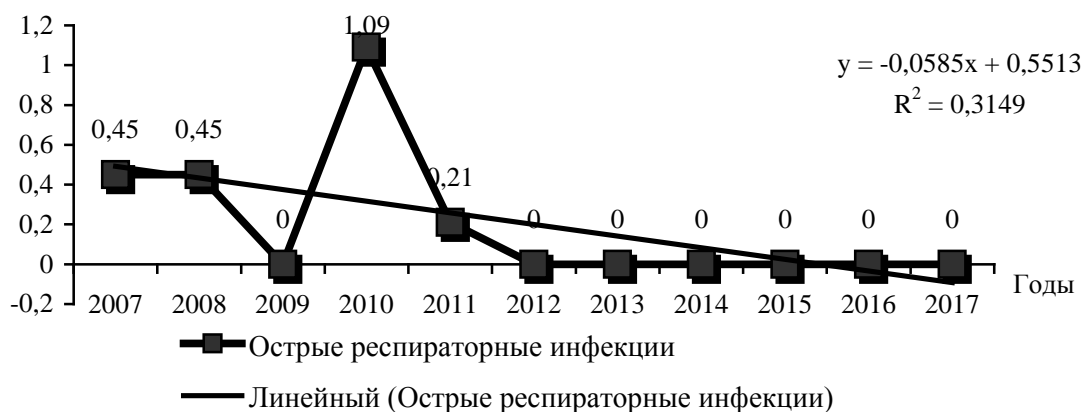


Рисунок 3 – Заболеваемость недоношенных новорожденных (‰) острыми респираторными инфекциями в Республике Беларусь

Как видно на рисунке 4, наибольший относительный показатель пневмонии среди недоношенных новорожденных за анализируемый период отмечался в 2007 г. (1,35 ‰), в 2017 г. не регистрировался.

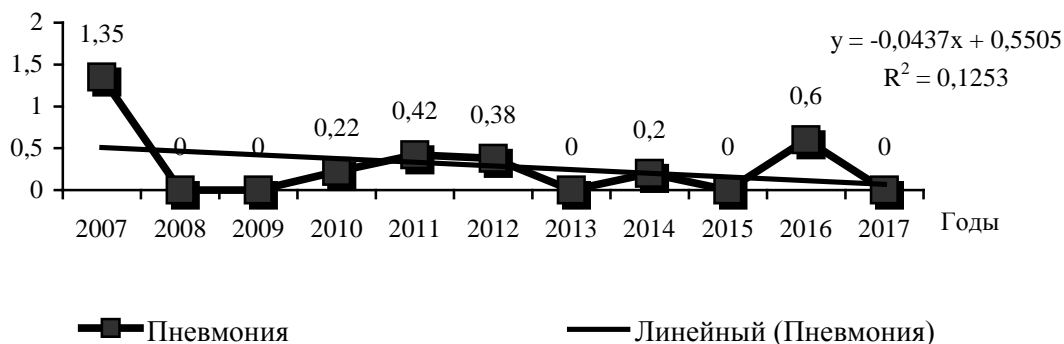


Рисунок 4 – Заболеваемость недоношенных новорожденных (‰) пневмонией в Республике Беларусь

Врожденная пневмония диагностируется у ребенка сразу после его рождения или на протяжении первых трех суток жизни. Показатель заболеваемости врожденной пневмонией в Республике Беларусь за десятилетний период оставался на стабильном уровне ($R^2=0,11$) и колебался от минимального значения 113,39 ‰ в 2017 г. до максимального – 151,46 ‰ в 2010 г., что отображено на рисунке 5. Достоверное снижение данной патологии регистрировалось с 2009 г. ($R^2=0,7$).

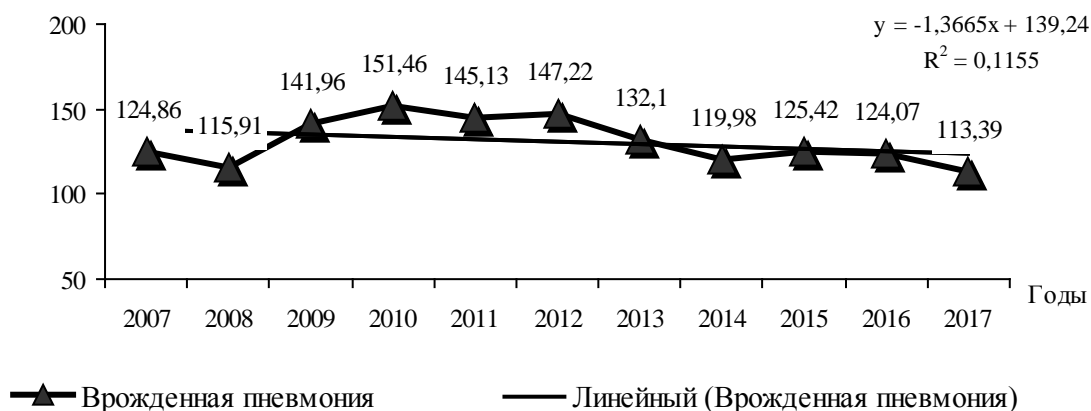


Рисунок 5 – Заболеваемость врожденной пневмонией (%) среди недоношенных новорожденных в Республике Беларусь

Частота инфекций кожи и подкожной клетчатки у недоношенных новорожденных к 2017 г. не регистрировалась, что отражено на рисунке 6.



Рисунок 6 – Заболеваемость недоношенных новорожденных инфекциями кожи и подкожной клетчатки (%) в Республике Беларусь

Структура инфекционных заболеваний, специфичных для перинатального периода, включала врожденные вирусные и паразитарные инфекции, омфалит, неонатальный инфекционный мастит, конъюнктивит и дакриоцистит, внутриамниотическую инфекцию плода, неонатальную инфекцию мочевых путей, кожных покровов и другие неуточненные нозологические формы [6]. Частота регистрации данных заболеваний достоверно увеличилась ($R^2=0,65$) к 2017 г. и составила 112,47 на 1000 живорожденных по сравнению с показателем 2007 г. (39,06 %), что показано на рисунке 7.

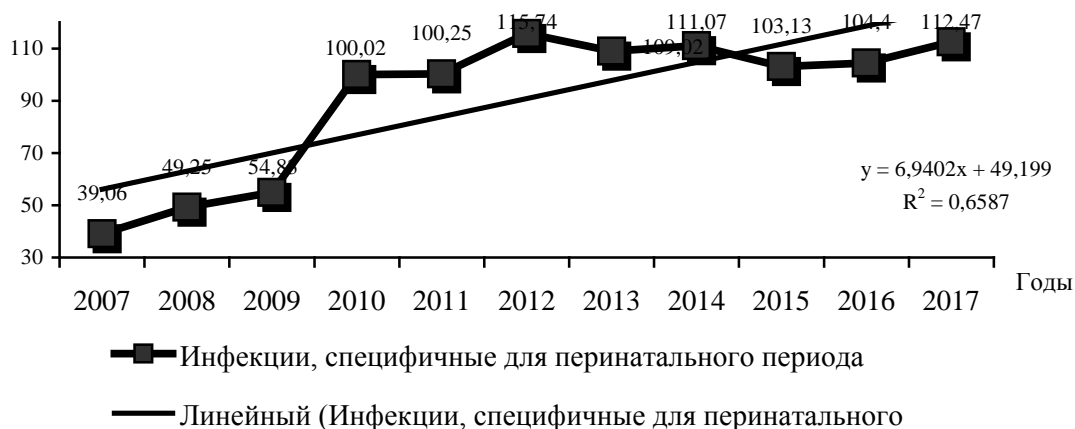


Рисунок 7 – Заболеваемость недоношенных новорожденных инфекциями, специфичными для перинатального периода (%) в Республике Беларусь

Сепсис новорожденного относится к заболеваниям с клиническими проявлениями полиорганной недостаточности тяжелой степени и высокой летальностью.

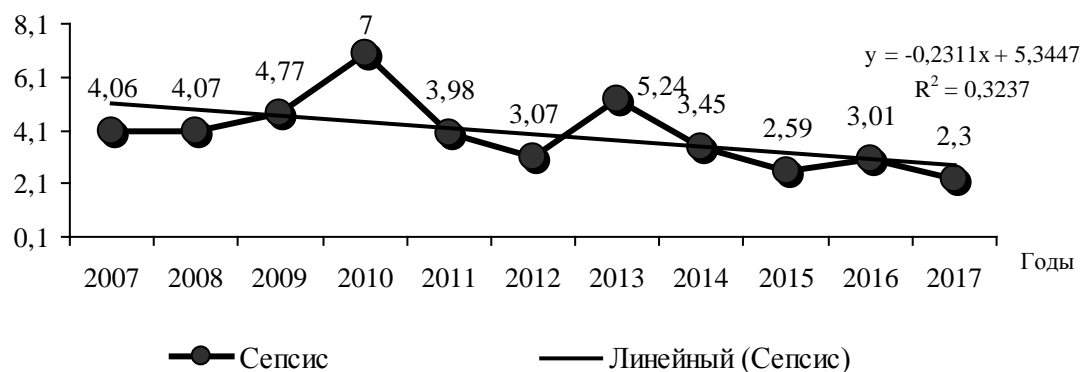


Рисунок 8 – Заболеваемость сепсисом новорожденных (%) в Республике Беларусь

Как видно на рисунке 8, частота сепсиса у новорожденных в динамике анализируемого периода имела направленность на снижение, значимое регистрировалось с 2010 г. ($R^2=0,6$).

Выводы. Таким образом, показатель инфекционной заболеваемости среди недоношенных новорожденных в родовспомогательных учреждениях достоверно снижался с 2010 г. ($R^2=0,77$). Наиболее распространенными нозологическими формами в структуре инфекционной заболеваемости были инфекции, специфичные для перинатального периода, которые достоверно увеличились ($R^2=0,65$) к 2017 г. и составили 112,47 на 1000 живорожденных по сравнению с показателем 2007 г. (39,06 %). За анализируемый период отмечалось достоверное снижение заболеваемостью врожденной пневмонией ($R^2=0,7$ с 2009 г.) и сепсисом ($R^2=0,6$ с 2010 г.).

Литература

1. Внутритропные инфекции и патология новорожденных / Под редакцией К.В. Орехова / – М.: Медпрактика. – М. – 2002. – с. 252.
2. Крючко, А.С. Кардиальные проявления цитомегаловирусной инфекции у новорожденных // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 4. – С. 15–19.

3. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под редакцией Володина Н.Н., Антонова А.Г., Базаровой М.В и др. М: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2002. – с. 53.

4. Ткаченко, А.К. Современные аспекты клиники, диагностики, лечения внутриутробных инфекций у новорожденных // Учебно-методическое пособие. – Мн.; БГМУ. – 2007. – с. 66.

5. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учебное пособие в 2 т. – Мн.: МЕДпресс-информ. – 2004. – с. 640.

6. Международная классификация болезней – [Электронный ресурс]. URL:<http://mkb-10.com>.

INFECTIOUS MORBIDITY OF PREMATURE IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Hnedzko T.V.^{1,2}, Beresten S.A.²

¹*National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The rate of infectious morbidity among preterm infants in obstetric institutions has been significantly reduced since 2010 ($R_2 = 0,77$). The most common nosological forms in the structure of infectious morbidity were infections specific for the perinatal period, which significantly increased ($R_2 = 0,65$) by 2017 and amounted to 112,47 per 1000 live births compared with the 2007 figure (39,06 ‰). During the analyzed period, there was a significant decrease in the incidence of congenital pneumonia ($R_2 = 0,7$ from 2009) and sepsis ($R_2 = 0,6$ from 2010).

Key words: premature infectious morbidity.

Поступила 26.08.2019

МНОГОЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ РОЖДЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Гнедько Т.В.^{1,2}, Берестень С.А.²

¹*Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь*

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

Резюме. При ретроспективном анализе частоты рождения недоношенных детей в Республике Беларусь за 14-летний период установлен достоверный рост абсолютного числа и доли младенцев с очень низкой массой тела (1000–1499 г) при рождении на фоне стабильных уровней относительного количества недоношенных детей, рожденных с массой тела 500–999 г.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные.

Введение. Сохранение жизни и качества здоровья новорожденных является актуальной проблемой для формирования трудоспособного населения любого государства. От своевременного и качественного проведения лечебно-профилактических мероприятий недоношенным детям, являющимся группой риска, в значительной степени зависит сохранение и укрепление здоровья детского населения [2, 3, 7]. Критериями успеха перинатальной медицины необходимо считать не только непосредственное выхаживание недоношенного ребенка, но и возможность его дальнейшего нормального развития и адаптации в современном обществе, полноценное участие в общественной деятельности [1, 8].

Кроме того, в более старшем возрасте дети, родившиеся недоношенными, составляют группу риска по так называемым хроническим неинфекционным заболеваниям: диабету, ожирению, артериальной гипертензии [1, 5, 6].

Несмотря на совершенствование методов интенсивной терапии и респираторной поддержки при выхаживании недоношенных детей сохраняется вероятность высокой смертности и инвалидизации, особенно для недоношенных с экстремально низкой массой тела при рождении [1, 4, 9].

Цель работы: провести анализ многолетней динамики частоты рождения недоношенных детей в Республике Беларусь.

Материалы и методы исследования. Проведен эпидемиологический анализ абсолютного и относительного количества живорожденных недоношенных детей в Республике Беларусь за период 2005–2018 гг. Анализ проведен за период 2005–2010 гг. по данным статистической формы отчетности Форма №32 «Отчет о медицинской помощи беременным роженицам и родильницам», за 2011–2018 гг. по данным государственной статистической отчетности «Форма 1 – помощь беременным (Министерство здравоохранения) «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам»». Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel с расчетом абсолютного показателя рождаемости, а также с расчетом удельного веса (%) общей рождаемости этой группы младенцев. Для характеристики величины роста в относительных показателях использовался темп роста, который был рассчитан как процентное отношение абсолютного прироста к предыдущему уровню ряда. Динамика показателя оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 .

Результаты исследования и обсуждение. Наименьшее количество недоношенных младенцев за анализируемый период родилось в 2005 г. (4154 ребенка), наибольшее – в 2012 г. (5210 младенцев). Данные об уровне рождаемости недоношенных детей представлены на рисунке 1 и свидетельствовали о ее стабильности за анализируемый период.

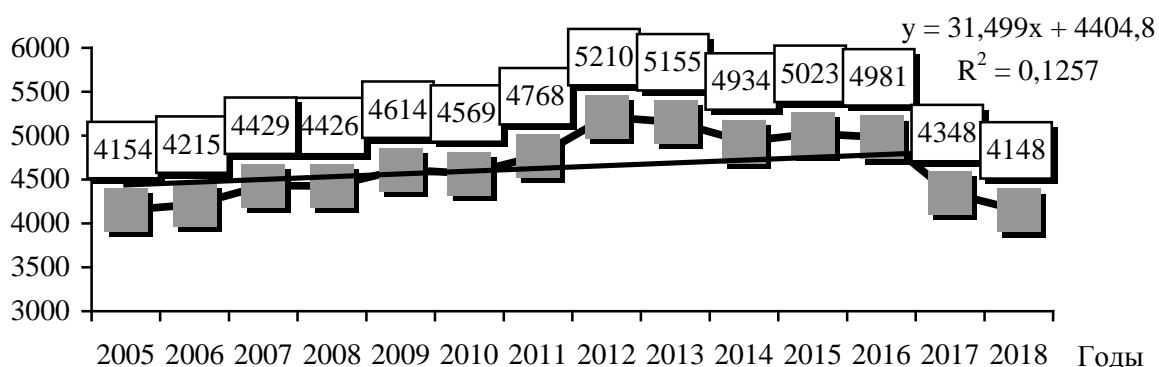


Рисунок 1 – Показатель абсолютного количества живорожденных недоношенных детей в Республике Беларусь за период 2005–2018 гг.

Были проанализированы темп роста и прироста (убыли) абсолютного числа недоношенных детей за 2005–2018 гг. Как видно на рисунке 2, минимальный темп роста данного показателя регистрировался в 2017 г. – 87,29 %, максимальный – в 2012 г. (109,27%). Положительные значения темпа прироста (убыли) регистрировались в 2005–2007, 2009, 2011, 2012, 2015 гг., а отрицательные – в 2008, 2010, 2013, 2014, 2016–2018 гг.

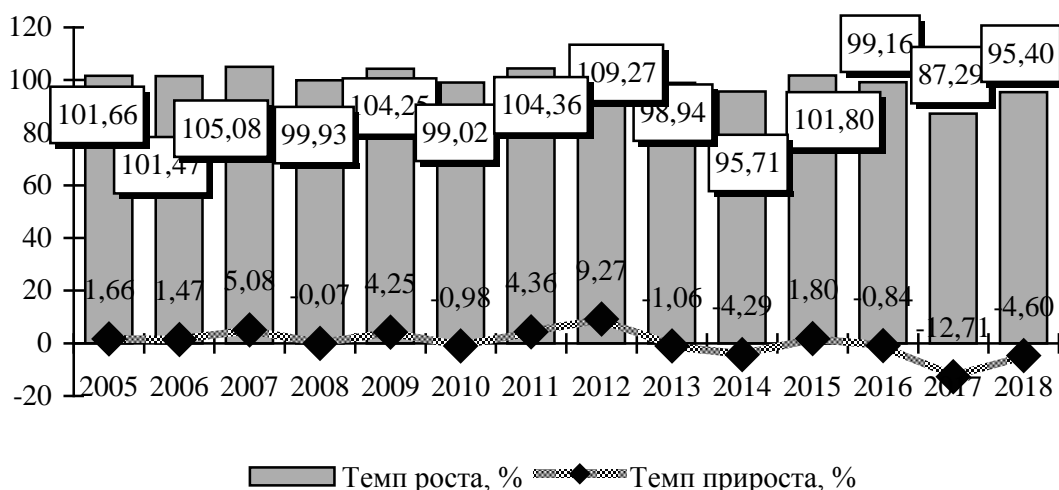


Рисунок 2 – Темп роста и прироста абсолютного числа живорожденных недоношенных детей в Республике Беларусь за 2005–2018 гг.

Проведен анализ относительного количества живорожденных недоношенных детей в Республике Беларусь за период 2005–2018 гг. Оценка динамики удельного веса недоношенных детей проведена методом построения тренда с расчетом величины достоверности аппроксимации (R^2). В 2008 г. родилось наименьшее число недоношенных детей в Республике Беларусь (4,1%), больше всего – в 2005 г. (4,6%). При выравнивании динамического ряда достоверных изменений в 14-летней динамике доли недоношенных детей среди живорожденных не установлено ($R^2=0,07$), что представлено на рисунке 3.

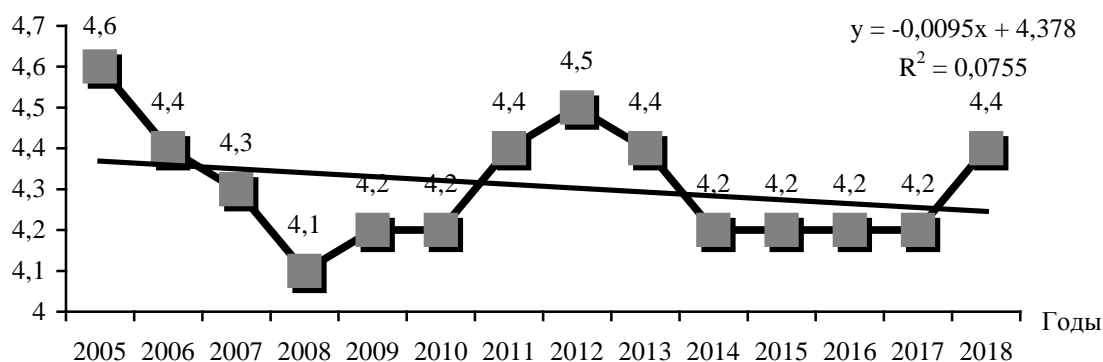


Рисунок 3 – Относительный показатель (%) рождения недоношенных младенцев в Республике Беларусь за 2005–2018 гг.

Проанализировано абсолютное количество живорожденных недоношенных детей в Республике Беларусь за период 2005–2018 гг. с учетом их массы тела при рождении (500–999 г, 1000–1499 г) по данным государственной статистической отчетности.

Наименьшее абсолютное количество недоношенных новорожденных в Республике Беларусь с массой тела при рождении 500–999 г регистрировалось в 2005 г. (201 ребенок), наибольшее – в 2012 г. (282 ребенка). Достоверных изменений за анализируемый период абсолютного числа детей с массой тела при рождении 500–999 г не установлено ($R^2=0,05$), что представлено на рисунке 4.

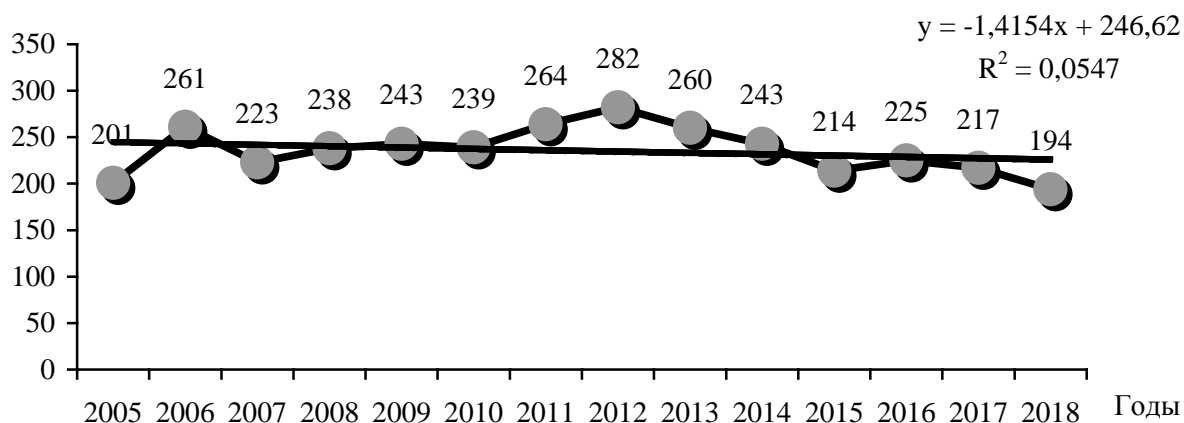


Рисунок 4 – Абсолютное количество живорожденных детей с массой тела 500–999 г за 2005–2018 гг. в Республике Беларусь

Проведен анализ относительного количества живорожденных недоношенных детей в Республике Беларусь с массой тела при рождении 500–999 г за период 2005–2018 гг. Наименьшая частота рождения недоношенных младенцев с массой тела при рождении 500–999 г регистрировалась в 2015 г. (4,3 %), наиболее высокой была в 2006 г. (6,4 %), что представлено на рисунке 5. Достоверных изменений в 14-летней динамике доли детей с массой тела при рождении 500–999 г среди живорожденных не установлено ($R^2=0,32$).

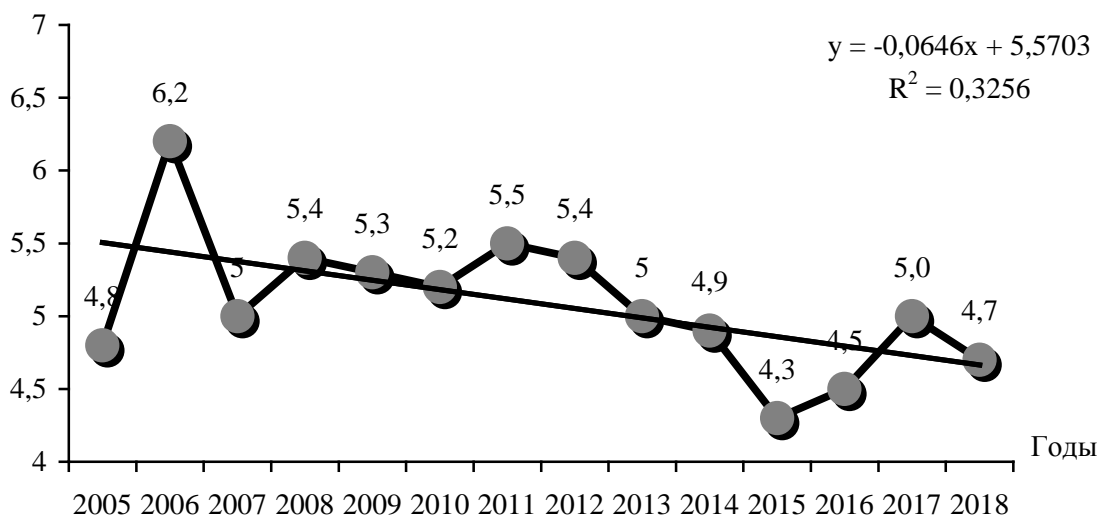


Рисунок 5 – Относительный показатель (%) рождения младенцев с массой тела 500–999 г за 2005–2018 гг. в Республике Беларусь

Как видно на рисунке 6, наименьшее абсолютное количество новорожденных с массой тела при рождении 1000–1499 г в Республике Беларусь отмечалось в 2006 г. (361 младенец), наибольшее – в 2015 г. (658 детей). Установлен достоверный рост абсолютной численности детей с массой тела 1000–1499 г при рождении за анализируемый период ($R^2=0,79$).

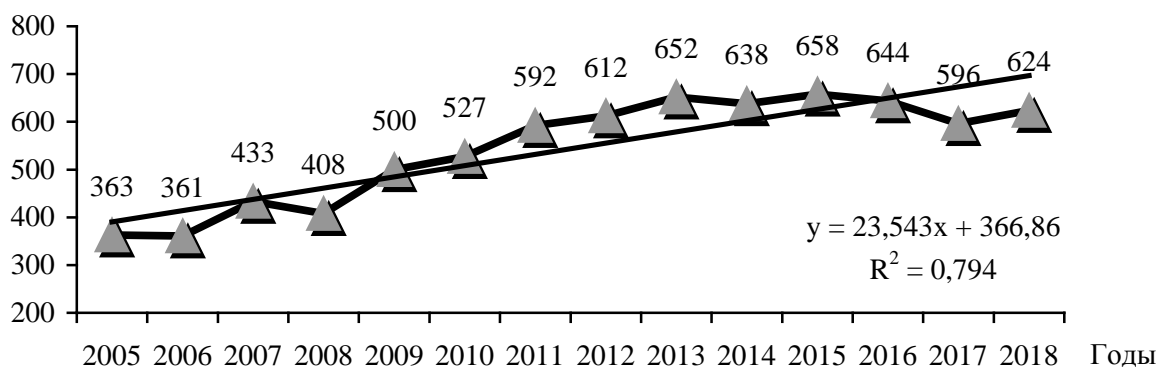


Рисунок 6 – Абсолютное количество живорожденных детей с массой тела 1000–1499 г за 2005–2018 гг. в Республике Беларусь

Проведен анализ относительного количества живорожденных детей с массой тела при рождении 1000–1499 г за период 2005–2018 гг. в Республике Беларусь. Частота рождения младенцев с массой тела при рождении 1000–1499 г была наименьшей в 2006 г. (8,6 %), наиболее высокая – в 2018 г. (15,0 %), что представлено на рисунке 7.

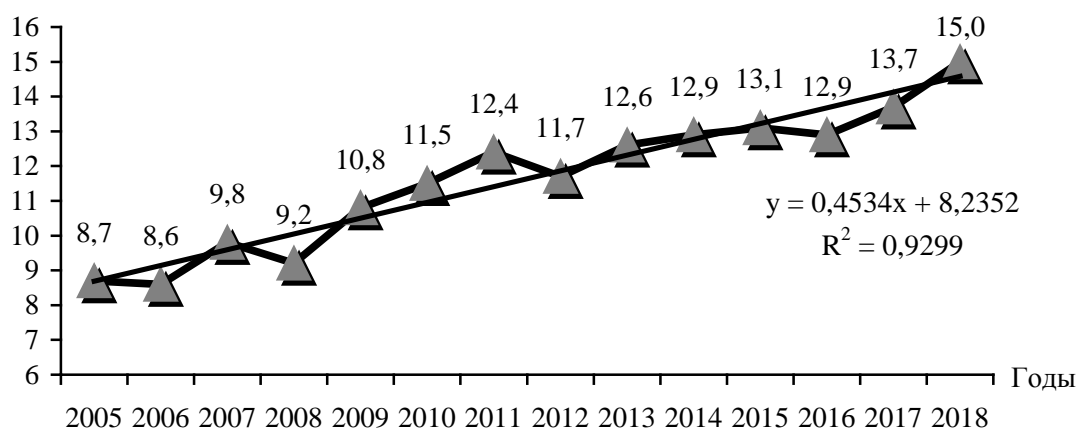


Рисунок 6 – Относительный показатель (%) рождения младенцев с массой тела 1000–1499 г за 2005–2018 гг. в Республике Беларусь

При сравнительном анализе относительного числа детей с массой тела при рождении 1000–1499 г среди живорожденных отмечалось его достоверное увеличение ($R^2=0,92$) за последние 14 лет.

Выводы. При ретроспективном анализе частоты рождения недоношенных детей в Республике Беларусь за 14-летний период установлен достоверный рост абсолютного числа и доли младенцев с очень низкой массой тела (1000–1499 г) при рождении на фоне стабильных уровней относительного количества недоношенных детей, рожденных с массой тела 500–999 г.

Литература

1. Володин, Н.Н. Национальное руководство по неонатологии. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2008. – 749 с.
2. Володин, Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин // Фарматека. – 2004; 4: 72–82.

3. Кешишян, Е.С. Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребенка / Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова // Лечащий Врач. – 2004; 5:21–27.
4. Неонатология: Национальное руководство. Организация перинатальной помощи и принципы медицинского обслуживания новорожденных в акушерском стационаре. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
5. Скворцова, В.А. Вскармливание недоношенных детей / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, Г.В. Яцык // Лечащий Врач. – 2007; 2:64–68.
6. Bobinski R., Mikulska M., Mojska H. Assessment of the diet components of pregnant women as predictors of risk of preterm birth and born baby with low birth weight. Ginekol Pol. 2015 Apr; 86(4): 292–99.
7. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012; 1:15–18.
8. Beck S., Wojdyla D., Say L., et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ. 2010; 88:31–38.
9. Petrini J.R., Dias T., Mc. Cormick M.C., Massolo M.L., et al. Increased risk of adverse neurological development of late preterm infants. J. Pediatr. 2009; 6:52–56.

MULTI-YEAR DYNAMICS OF FREQUENCY OF BIRTH OF PREMATURE CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Hnedzko T.V.^{1,2}, Beresten S.A.²

¹*National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

Summary. A retrospective analysis of the frequency of birth of premature babies in the Republic of Belarus over a 14-year period revealed a significant increase in the absolute number and proportion of babies with very low body weight (1000–1499 g) at birth against the background of stable levels of the relative number of premature babies born with a body weight of 500–999.

Key words: premature infants.

Поступила 26.08.2019

МЕДИЦИНСКИЕ РЕСУРСЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ НЕДОНОШЕННЫМ ДЕТЯМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ ЗА 2015–2018 гг.

Гнедько Т.В.¹, Берестень С.А.², Паюк И.И.³, Ковшун Д.С.²

¹*Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь,*

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

³*УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. При оценке материально-технического и кадрового обеспечения перинатальной помощи недоношенным новорожденным в Республике Беларусь за 2015–2018 гг. установлено увеличение числа врачей-неонатологов на 13,4 % и коечного фонда для недоношенных детей на 9,4 % при уменьшении абсолютной численности этой категории детского населения на 17,4 %, что способствовало созданию условий для оказания эффективной медицинской помощи. Снижение коэффициентов соотношения числа пациентов к числу специализированных коек, а также числа

новорожденных и недоношенных к числу врачей-неонатологов свидетельствовало об улучшении доступности и качества оказания высокотехнологической медицинской помощи данной категории детского населения.

Ключевые слова: недоношенные, врач-неонатолог.

Цель работы: оценить материально-техническое и кадровое обеспечение перинатальной помощи недоношенным новорожденным в Республике Беларусь за 2015–2018 гг.

Введение. При оценке организации высокотехнологичной медицинской помощи большое значение имеет обеспеченность ресурсами, которые могут быть использованы в целях охраны здоровья населения. Эффективность функционирования разноуровневой системы перинатальной помощи обусловлена рациональным использованием материально-технических и кадровых ресурсов.

Материалы и методы исследования. Для оценки материально-технической базы проведен анализ количества реанимационных коек для новорожденных и коек для недоношенных и больных детей по данным государственной статистической отчетности «Форма 1 – стационар «Отчет о деятельности организации здравоохранения, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях»». Кадровый потенциал анализировали с учетом числа и квалификационной характеристики врачей-неонатологов по данным «Форма 1 – медкадры «Отчет о медицинских (фармацевтических) работниках»» за 2015–2018 гг. Для сравнительного анализа были использованы расчетные коэффициенты: соотношение общего числа родившихся недоношенными к числу реанимационных коек для новорожденных; соотношение общего числа родившихся недоношенными к числу коек для недоношенных и больных детей; соотношения общего числа родившихся живыми к числу врачей-неонатологов; общего числа родившихся недоношенными к числу врачей-неонатологов.

Результаты исследования и обсуждение. В Республике Беларусь за анализируемый период регистрировалось увеличение числа реанимационных коек для новорожденных на 70 единиц (57,9 %) и коек для недоношенных и больных детей на 60 единиц (9,4 %). Количество коек для недоношенных и больных детей в перинатальных центрах и медицинских организациях педиатрического профиля рассчитывается с учетом их уровня в структуре перинатальной помощи, объема проводимой лечебно-диагностической работы и этапов выхаживания. В динамике отмечалось снижение коэффициентов соотношения числа пациентов к специализированным для них койкам, что способствовало созданию условий для оказания эффективной медицинской помощи, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Коечный фонд для недоношенных детей и коэффициенты соотношения числа пациентов к специализированным койкам в Республике Беларусь за 2015–2018 гг.

Показатели	Годы			
	2015	2016	2017	2018
Число коек реанимационных для новорожденных, единиц	121	136	182	191
Число коек для недоношенных и больных детей, единиц	640	645	60	700
Соотношение числа недоношенных к числу реанимационных коек для новорожденных	41,5	36,6	23,9	21,7
Соотношение числа недоношенных к числу коек для недоношенных и больных детей	7,8	7,7	6,6	5,9

Для определения взаимосвязи объемов медицинской помощи недоношенным детям и материально-технических ресурсов были проанализированы темпы изменений коечного фонда и числа преждевременно живорожденных. К 2018 г. число детей, родившихся преждевременно, уменьшилось на 17,4 %, из них с экстремально низкой массой тела на 9,3 % по сравнению с 2015 г. Коечный фонд для недоношенных и больных детей за анализируемый период увеличился на 9,4 % от исходного 2015 г.

Оценка трудовых ресурсов проведена с учетом анализа численности специалистов, имеющих высшее образование и оказывающих медицинскую помощь новорожденным детям в условиях родильных и детских стационаров по специальности врач-неонатолог. В 2015 г. было зарегистрировано 425 врачей-неонатологов, в 2016 г. – 424, в 2017 г. – 445 и в 2018 г. – 457. В динамике анализируемого периода отмечалось увеличение кадрового потенциала, имеющего подготовку по специальности «неонатология» на 7,5 %. Обеспеченность врачами-неонатологами на 10 000 живорожденных к 2018 г. составила 48,4 % и увеличилась на 12,8 % по сравнению с 2015 г. (35,6 %).

Для оценки качества оказания неонатальной помощи детям этими специалистами большое значение имеет квалификационная категория, которая отражает практический опыт, навыки и уровень теоретической подготовки. Проанализирована численность врачей-неонатологов, имеющих (высшую, первую, вторую) и не имеющих категории по медицинской квалификации в Республике Беларусь. За 2015–2018 гг. каждый третий врач-неонатолог имел первую медицинскую квалификационную категорию и каждый четвертый – вторую квалификационную категорию. К 2018 г. доля врачей-неонатологов с высшей категорией увеличилась на 12,0 %, что представлено на рисунке 1. Повышение численности кадрового ресурса, имеющего подготовку по специальности «неонатология» с высшей медицинской квалификационной категорией, обеспечивает оказание высокотехнологичной медицинской помощи недоношенным детям.

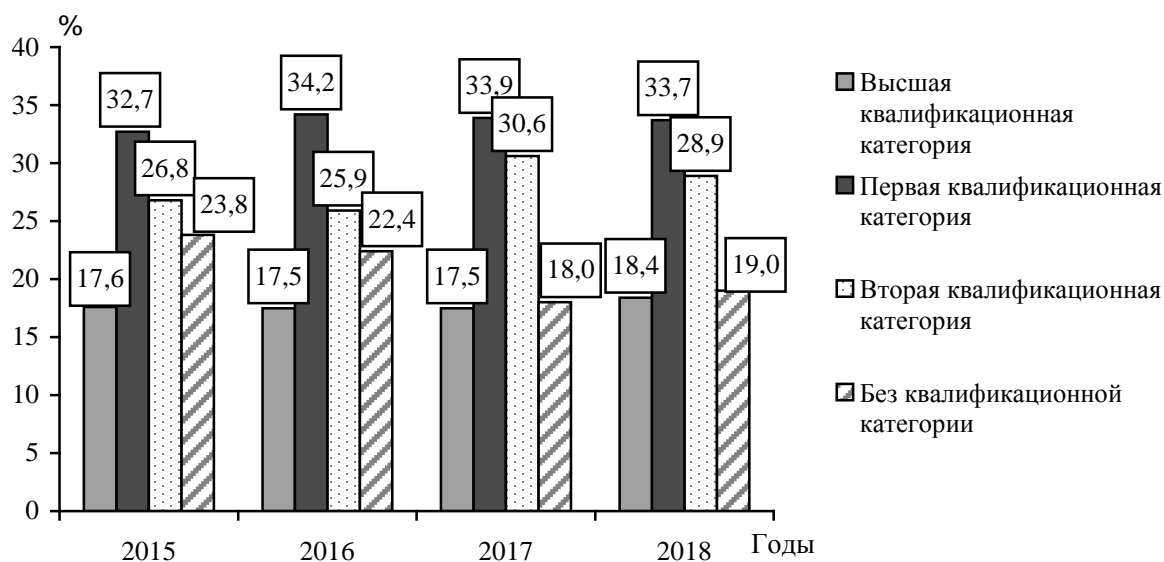


Рисунок 1 – Распределение численности (%) врачей-неонатологов, имеющих и не имеющих категории по медицинской квалификации в Республике Беларусь за 2015–2018 гг.

При оценке резервов увеличения численности специалистов учитывалась абсолютная разница за анализируемый период, которая составила 28 врачей-неонатологов, среди которых только 10 лиц трудоспособного возраста, а оставшиеся – пенсионного возраста. Количество работающих врачей-неонатологов старше

трудоспособного возраста к 2018 г. увеличилось на 41,5 %, их доля составила 16,4 %, что на 3,9 % больше по сравнению с исходным 2015 г.

Для оценки доступности квалифицированной медицинской помощи использовались расчетные коэффициенты. Соотношение общего числа родившихся живыми детей к числу врачей-неонатологов уменьшилось в динамике анализируемого периода и составило 206,4 в 2018 гг. по сравнению с исходным 2015 г. (280,6). Также отмечено снижение коэффициента соотношения общего числа родившихся недоношенными к числу врачей-неонатологов до 9,1 в 2018 г. против 11,8 в 2015 г., что представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Коэффициенты соотношения числа живорожденных, включая недоношенных, к числу врачей-неонатологов в Республике Беларусь за 2015–2018 гг.

Показатели	Годы			
	2015	2016	2017	2018
Соотношение числа живорожденных к числу врачей-неонатологов	280,6	278,2	231,0	206,4
Соотношение числа родившихся недоношенными к числу врачей-неонатологов	11,8	11,7	9,8	9,1

За анализируемый период регистрировалось снижение доли умерших пациентов в два раза (1,3 % в 2018 г. против 2,6 % в 2015 г.).

Выводы. Снижение числа родившихся преждевременно младенцев на 17,4 % и увеличение коечного фонда для недоношенных и больных детей на 9,4 % за анализируемый период с уменьшением коэффициента соотношения пациентов на этих специализированных койках создает условия для внедрения современных технологий диагностики, лечения и ухода. Увеличение общего числа врачей-неонатологов на 13,4 % способствовало созданию условий для оказания эффективной медицинской помощи. Динамическое снижение коэффициентов соотношения числа живорожденных и недоношенных детей к числу специализированных коек, а также соотношения общего числа новорожденных и недоношенных к числу врачей-неонатологов свидетельствовало об улучшении доступности и качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи данной категории детского населения.

MEDICAL RESOURCES FOR PROVIDING PERINATAL ASSISTANCE TO UNMOUNTED CHILDREN IN THE REPUBLIC OF BELARUS FOR 2015–2018

Hnedzko T.V.^{1,2}, Beresten S.A.², Payuk I.I.³, Kovshun D.S.²

¹*National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus;*

²*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

³*Belarussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Summary. When assessing the material and technical and staffing of perinatal care for premature infants, an increase in the number of neonatologists by 13,4 % and in the hospital bed for premature babies by 9,4 % was found, while the absolute number of this category of the child population decreased by 17,4 %, which contributed to creating conditions for the provision of effective medical care. A decrease in the ratio of the number of patients to the number of specialized beds, as well as the number of newborns and premature infants to the number of neonatologists, indicated an improvement in the availability and quality of high-tech medical care for this category of children.

Key words: premature, neonatologist.

Поступила 11.06.2019

ЛЕКАРСТВЕННАЯ НАГРУЗКА У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Гнедько Т.В.^{1,2}, Ковшун Д.С.², Берестень С.А.²

¹Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

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

Резюме. У глубоконедоношенных новорожденных с инфекционными заболеваниями определены показатели, характеризующие лекарственную нагрузку при стационарном лечении. Средняя длительность комбинированной антибактериальной терапии составила $51,68 \pm 22,1$ дней. Каждый младенец в среднем получал $7,2 \pm 2,6$ антибактериальных лекарственных средств и наиболее часто применялись амоксициллин / клавулановая кислота, амикацин и меропенем.

Ключевые слова: недоношенные, антибактериальные лекарственные средства.

Введение. Внедрение в медицинскую практику новых технологий выхаживания недоношенных новорожденных дало возможность получать благоприятные исходы у детей с состояниями, ранее не совместимыми с жизнью. Высокая частота инфекционной патологии, риск генерализации процесса и развития осложнений заболеваний перинатального периода требуют использования антибактериальных лекарственных средств (ЛС). Одним из важных факторов, способствующих бактериальной контаминации и утяжелению течения бактериальных инфекций, является наличие смешанной вирусно-бактериальной внутриутробной инфекции. Перенесенная внутриутробно, специфическая инфекция резко нарушает защитные механизмы ребенка, что способствует присоединению и бурному течению интранатальных и постнатальных бактериальных инфекций [3]. В этиологической структуре возбудителей бактериальных инфекций у недоношенных характерно сочетание нескольких микроорганизмов, выделяемых из различных очагов [1].

У новорожденных фармакокинетика любого препарата существенно отличается от таковой у детей более старшего возраста; в наибольшей мере это относится к незрелым (недоношенным) новорожденным. Крайне важной представляется незрелость выделительной функции почек и ферментных систем печени. Данные особенности характерны для глубоконедоношенных детей с массой тела менее 1500 г. Незрелость других органов и систем (желудочно-кишечного тракта, нервной системы, органов дыхания), а также общая лабильность метаболизма определяют индивидуальные особенности фармакокинетики антибиотиков, предопределяя высокий риск нежелательных побочных эффектов антибактериальной терапии [2, 3].

Общая особенность фармакокинетики любых препаратов у недоношенных детей – это ее замедление, что способствует кумуляции лекарств и влияет на выбор дозы (уменьшение ее на $1/3$ – $1/4$), путей и кратности введения препаратов. В то же время повышенная проницаемость естественных барьеров (кожи и слизистых) способствует всасыванию многих медикаментов. В настоящее время проводятся исследования суточных ритмов фармакодинамики различных препаратов, но в отношении антибиотиков у недоношенных детей таких исследований недостаточно [1, 4].

Безусловным показанием для назначения антибиотикотерапии новорожденному является наличие у него любого инфекционно-воспалительного процесса. Эмпирическая антибактериальная терапия у недоношенных младенцев в первые дни жизни часто назначается из-за незрелости их иммунной системы, более высокой летальности при бактериальных инфекциях и более частого раннего неонатального сепсиса по сравнению с доношенными детьми. Однако антибактериальные агенты

нарушают колонизацию кишечной флоры и могут повлиять на формирование здоровья таких пациентов [2, 3].

Все антибиотики можно условно разделить на 3 группы. ЛС первого выбора назначают, когда нет оснований думать о лекарственной устойчивости флоры (полусинтетические пенициллины, аминогликозиды I поколения, цефалоспорины I поколения). ЛС второго выбора направлены на преодоление устойчивых штаммов (аминогликозиды и цефалоспорины III-IV поколения, современные макролиды). ЛС третьего выбора (или препараты резерва), применяемые при крайне тяжелых формах заболеваний с полирезистентной флорой.

Общий принцип подбора дозы для новорожденного ребенка сохраняется и у недоношенных детей, что обусловлено большим процентным содержанием воды в организме новорожденного и большей относительной поверхностью тела.

Лечение инфекционного процесса у недоношенных новорожденных представляет зачастую крайне сложную задачу, связанную как с анатомо-физиологической незрелостью макроорганизма, наличием фоновых состояний, так и недостаточными знаниями режима использования антибактериальных препаратов у детей разной степени недоношенности [5]. От выбора антибактериального препарата зависят не только тяжесть течения заболевания и длительность лечения, но и исход заболевания. Поэтому к назначению антибактериальных препаратов у недоношенных детей нужно подходить по строгим показаниям, с учетом чувствительности микрофлоры, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков [6].

В неонатологии применяется метод оценки продолжительности антибактериальной терапии (ПАТ – это сумма календарных дней, на протяжении которых пациент получал антибактериальную терапию, независимо от интервала дозирования и числа антибиотиков, применяемых одновременно).

Цель работы: определить лекарственную нагрузку у недоношенных новорожденных с инфекционными заболеваниями при стационарном лечении.

Материалы и методы исследования. Для оценки лекарственной нагрузки у 66 глубоко недоношенных новорожденных с инфекционными заболеваниями проведено формирование базы данных о составе и длительности антибактериальной терапии при стационарном лечении. Результаты обработаны с использованием программного обеспечения Windows-XP, Excel-97.

Проанализированы клинические данные, структура заболеваний младенцев. Гестационный возраст недоношенных составил $Me=28,0$ (27,0–29,0) недель (в 28 недель и менее родилось 48 младенцев (72,7 %), в 29–32 недели – 16 (24,2 %) детей, в 33 недели – 2 (3,0 %) детей). Масса тела при рождении была $Me=915,0$ (805,0–987,5) г, длина – $Me=34,0$ (33,0–35,75) см, окружность головы – $Me=25,0$ (24,0–26,0) см, окружность груди – $Me=22,0$ (21,0–23,0) см. Девочек было 42 (63,6 %), мальчиков – 24 (36,4 %).

У детей обследованной группы преобладали сочетанные дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода, на фоне врожденных аномалий и деформаций развития новорожденных, а также инфекций. В структуре преобладала инфекционная патология врожденного и приобретенного генеза. Преимущественно регистрировалась врожденная инфекция (71,4 %), включая врожденную пневмонию в 39,0 % случаев, внутриутробную инфекцию неуточненную – в 21,0 %, врожденный сепсис – в 9,5 %.

Среди приобретенной инфекции большинство составила пневмония новорожденного (9,5 %), с меньшей частотой регистрировался некротизирующий энтероколит, перитонит, гепатит, острая респираторная инфекция, диссеминированный кандидоз и бактериальный сепсис.

Результаты исследования и обсуждение. Продолжительность антибактериальной терапии у обследованных младенцев составила $51,68 \pm 22,1$ дней (от 4 до

106 дней) при продолжительности нахождения в стационаре $71,3 \pm 23,1$ койко-дней (от 9 до 137). Зарегистрировано применение 24 наименований антибактериальных и трех противогрибковых лекарственных средств.

В среднем каждый младенец получал $7,2 \pm 2,6$ (от 1 до 14) различных антибактериальных лекарственных средств. Для оценки уровня потребления конкретного антибиотика учитывали дни терапии (количество дней, когда пациент получал тот или иной конкретный препарат), минимальную, максимальную и среднюю суточную дозу, выраженную в мг/кг. Данные представлены в таблицах 1–3.

Наиболее часто в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей применялись амоксициллин / клавулановая кислота (у 94 % детей), амикацин и меропенем (у 92 % и 83 % пациентов, соответственно). На четвертом месте по частоте использования находился ванкомицин (77 %), на пятом – колистиметат натрия (61 %).

Таблица 1 – Длительность применения, минимальная, максимальная и средняя суточные дозы защищенных пенициллинов, цефалоспоринов у глубоко недоношенных новорожденных, $M \pm SD$

Группа ЛС	Название ЛС	Обследованная группа n=66				
		Кол-во детей, получавших ЛС (%)	Длительность применения ЛС (сутки)	Минимальная суточная доза, мг/кг	Максимальная суточная доза, мг/кг	Средняя суточная доза, мг/кг
Защищенные пенициллины	Амоксициллин / клавулановая кислота	94	$8,5 \pm 4,2$	$48,9 \pm 12,3$	$63,1 \pm 5,4$	$58,2 \pm 3,8$
	Ампициллин / сульбактам	44	$11,9 \pm 3,7$	$125,3 \pm 29,5$	$155,3 \pm 19,1$	$144,0 \pm 18,2$
	Пиперациллин / тазобактам	11	$7,5 \pm 5,0$	$247,5 \pm 51,6$	$310,2 \pm 12,8$	$288,0 \pm 12,0$
Цефалоспорины I поколения	Цефазолин	2	7	102,5	105,4	104,1
Цефалоспорины II поколения	Цефуроксим	12	$10,5 \pm 3,9$	$92,1 \pm 21,5$	$109,1 \pm 15,5$	$102,0 \pm 16,4$
Цефалоспорины III поколения	Цефтриаксон	12	$9,8 \pm 2,9$	$48,5 \pm 11,3$	$57,8 \pm 14,9$	$52,6 \pm 12,4$
	Цефотаксим	14	$10,4 \pm 3,8$	$112,4 \pm 35,0$	$128,6 \pm 38,7$	$122,4 \pm 37,6$
	Цефтазидим	21	$11,7 \pm 3,3$	$70,7 \pm 23,9$	$104,2 \pm 29,3$	$89,9 \pm 14,7$
	Цефоперазон / сульбактам	47	$11,1 \pm 3,2$	$120,9 \pm 36,0$	$154,7 \pm 35,5$	$139,1 \pm 31,9$
Цефалоспорины IV поколения	Цефепим	6	$10,7 \pm 4,4$	$64,9 \pm 34,7$	$79,7 \pm 30,6$	$74,7 \pm 30,0$

По длительности применения антибиотиков на первом месте находился колистиметат натрия ($16,8 \pm 7,2$ суток), на втором месте – меропенем ($12,5 \pm 3,5$ суток), на третьем – дорипенем ($12,2 \pm 2,0$ суток).

Таблица 2 – Длительность применения, минимальная, максимальная и средняя суточные дозы антибактериальных лекарственных средств у глубококондоношенных новорожденных, M±SD

Группа ЛС	Название ЛС	Обследованная группа n=66				
		Кол-во детей, получавших ЛС (%)	Длительность применения ЛС (сутки)	Минимальная суточная доза, мг/кг	Максимальная суточная доза, мг/кг	Средняя суточная доза, мг/кг
Аминогликозиды	Амикацин	92	6,6±1,3	13,3±2,2	15,6±1,4	14,6±1,4
	Гентамицин	9	4,8±2,4	3,7±0,1	4,0±0,3	3,8±0,2
Гликопептиды	Ванкомицин	77	11,4±3,7	24,9±5,3	32,2±5,5	28,9±1,5
	Тейкопланин	3	8,5±3,5	7,6±0,3	24,6±12,0	10,1±1,6
Макролиды	Азитромицин	15	5,5±1,3	7,6±2,4	9,9±0,2	8,1±2,1
	Кларитромицин	9	9,6±3,4	15,0±2,0	18,7±4,2	16,5±2,1
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	8	11,0±0,7	8,7±0,2	10,5±1,4	9,5±0,4
	Левифлоксацин	9	10,8±3,4	9,7±2,0	13,9±4,9	10,9±2,3
Оксазолидиноны	Линезолид	30	11,5±3,8	26,3±3,1	30,4±0,9	28,6±1,0
Карбапенемы	Меропенем	83	12,5±3,5	88,9±28,3	115,9±25,6	102,6±23,9
	Имипенем/циластатин	29	10,8±4,6	73,5±21,3	90,1±17,5	80,6±20,4
	Дорипенем	6	12,2±2,0	24,1±5,0	38,8±14,1	35,2±12,2

В составе комбинированной антибактериальной терапии у каждого третьего ребенка был отмечен метронидазол, курс использования которого не превышал 7 суток.

Таблица 3 – Длительность применения, минимальная, максимальная и средняя суточные дозы антипротозойных средств и циклических полипептидов у глубококондоношенных новорожденных, M±SD

Группа ЛС	Название ЛС	Обследованная группа n=66				
		Кол-во детей, получавших ЛС (%)	Длительность применения ЛС (сутки)	Минимальная суточная доза, мг/кг	Максимальная суточная доза, мг/кг	Средняя суточная доза, мг/кг
Антипротозойные средства	Метронидазол	35	5,3±2,0	13,6±2,1	15,4±1,1	14,6±1,3
Циклические полипептиды	Колистиметат натрия (тыс. МЕ)	61	16,8±7,2	102,6±29,9	140,3±34,8	120,4±28,1

Все дети обследованной группы получали противогрибковую терапию флюконазолом. Микафунгин использовался в 23 % случаев, в двух случаях – амфотерицин В (3 %). Кратность применения флюконазола составила 12,7±6,2 введений (от 1 до 31 раза) суток. Минимальная суточная доза препарата была 6,5±2,6 мг/кг/сут., максимальная суточная доза – 14,7±6,6 мг/кг/сут., средняя суточная доза – 9,7±3,1 мг/кг/сут. Микафунгин получали 15/23 % детей с кратностью применения 6,9±3,5 раз (от 3 до 15 раз). Минимальная суточная доза препарата была 2,9±0,9 мг/кг/сут., максимальная суточная доза – 3,7±1,0 мг/кг/сут., средняя суточная доза – 3,3±0,9 мг/кг/сут. Двое детей получали амфотерецин В с кратностью 2 и 3 раза, соответственно. Суточная доза колебалась от 0,1 до 0,5 мг/кг. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Длительность применения, минимальная, максимальная и средняя суточные дозы противогрибковых лекарственных средств у глубококондоношенных новорожденных, M±SD

Группа ЛС	Название ЛС	Обследованная группа n=66				
		Кол-во детей, получавших ЛС (%)	Длительность применения ЛС (сутки)	Минимальная суточная доза, мг/кг	Максимальная суточная доза, мг/кг	Средняя суточная доза, мг/кг
Противогрибковые лекарственные средства	Флюконазол	100	12,7±6,2	6,5±2,6	14,7±6,6	9,7±3,1
	Микамин	23	6,9±3,5	2,9±0,9	3,7±1,0	3,3±0,9
	Амфотерицин В	3	2,5±0,7	0,2±0,1	0,3±0,2	0,2±0,2

Стартовая комбинация антибиотиков в большинстве случаев (70 %) была представлена сочетанием амоксициллина/клавулановой кислоты и амикацина. Комбинированный препарат амоксициллин/клавулановая кислота использовался в качестве монотерапии с первых суток жизни у 19 % детей. В единичных случаях в качестве стартовых применялись следующие лекарственные средства и их комбинации: ампициллин/сульбактам+амикацин, цефотаксим, цефотаксим+амикацин, амоксициллин/клавулановая кислота+амикацин+метронидазол, меропенем+ванкомицин+метронидазол. Смена или усиление стартовой комбинации антибактериальных лекарственных средств потребовались 93 % детям и регистрировались на 6,7±3,1 сутки жизни (с 2 по 15 сутки). После окончания стартовой схемы лечения 3 % пациентов в дальнейшей антибактериальной терапии не нуждались.

Выводы. Наличие сочетанной инфекционной патологии у глубококондоношенных детей потребовало проведения комбинированной антибактериальной терапии, средняя длительность которой превысила 7 недель стационарного лечения. Каждый младенец получал в среднем 7,2±2,6 антибактериальных лекарственных средств, и наиболее часто применялись амоксициллин / клавулановая кислота, амикацин и меропенем.

Литература

1. Бомбандирова, Е.П. Особенности антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных /Е.П. Бомбандирова, Г.В. Яцык // Русский мед. журнал 2000; 8:18: 749–754.
2. Шабалов, Н.П. Антибиотики и витамины в лечении новорожденных / Н.П. Шабалов, И.В. Маркова // Санкт-Петербург: Сотис, 1993. – С. 14–23.
3. Нечаев, В.Н. Антибиотикотерапия у новорожденных и детей раннего возраста. М.: Практическая Медицина, 2009. – 127 с.
4. Balter, E.R. Zell, K.L. O'Brien et al. Impact of Intrapartum Antibiotics on the Care and Evaluation of the Neonate. The Pediatric Infectious Disease Journal 2003; 22: 853–857.
5. Ивжиц, М.А. Использование антибактериальных препаратов у недоношенных новорождённых: опыт создания формуляра / М.А. Ивжиц, С.К. Зырянов, Е.А. Ушкалова, Г.В. Родоман, С.И. Жогин, О.А. Бабак, О.И. Милева, С.В. Думова // Качественная клиническая практика. – 2016; (3): 56–65.
6. Волянюк, Е. В. Особенности антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных // ПМ. 2010. №40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-antibakterialnoy-terapii-u-nedonoshennyh-novorozhdennyh> (дата обращения: 17.07.2019).

DRUG LOAD IN DEEPLY MORNING NEWBORNS WITH INFECTIOUS DISEASES

Hnedzko T.V.^{1,2}, Kovshun D.S.², Beresten S.A.²

¹*National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*
²*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In deeply premature infants with infectious diseases, indicators characterizing the drug load during inpatient treatment have been determined. The average duration of combination antibiotic therapy was $51,68 \pm 22,1$ days. Each infant received an average of $7,2 \pm 2,6$ antibacterial drugs and the most commonly used were amoxicillin/clavulanic acid, amikacin, and meropenem.

Key words: premature, antibacterial drugs.

Поступила 26.08.2019

ПЕРСПЕКТИВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦИТРУЛЛИНА В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРА ОБЩЕЙ МАССЫ ЭНТЕРОЦИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гнедько Т.В.¹, Остроушко Д.В.², Берестень С.А.², Ковшун Д.С.², Печкурова О.Н.²

¹*Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь*
²*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Цитруллин является заменимой аминокислотой, которая не входит в состав структурных белков, но характеризуется уникальным метаболизмом и имеет ряд важных физиологических эффектов (выступает в роли транспортного соединения для отработанного организмом азота и поддерживает на необходимом уровне синтез аргинина). Плазменный пул цитруллина продуцируется исключительно клетками кишечника, и его определение в сухих пятнах крови может быть использовано в клинической практике для оценки общей массы энтероцитов у новорожденных.

Проведен анализ научных публикаций, связанных с определением уровня цитруллина у пациентов детского возраста и взрослых с различными видами расстройств системы пищеварения.

Ключевые слова: цитруллин, расстройства системы пищеварения, новорожденные.

Введение. Питание играет ключевую роль в процессах роста и развития детей. Одной из важнейших составляющих частей комплексного лечения новорожденных с патологией перинатального периода является организация их вскармливания.

Для ребенка питание является важнейшим фактором, во многом определяющим активность течения воспалительного ответа, адекватность иммунного статуса, длительность и тяжесть заболевания. С другой стороны, целый ряд заболеваний перинатального периода, характеризующихся тяжёлым течением, вызывает глубокие нарушения трофического статуса вследствие измененного потребления нутриентов, нарушения их абсорбции и эндогенной потери. В частности, это заболевания, относящиеся к рубрикам P35–P39 «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода», P23 «Врожденная пневмония» и др. Международной

статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-10). Сочетание недостаточного в качественном и количественном отношении питания с заболеваниями может быть основой развития тяжёлых нарушений физического и нервно-психического развития у младенцев. Таким образом, разработка методов диагностики расстройств системы пищеварения у новорожденных (рубрики МКБ-10 P75–P78, P92) при наличии сочетанных перинатальных заболеваний в госпитальных условиях является чрезвычайно актуальной проблемой детской нутрициологии, неонатологии и интенсивной терапии.

Цель работы: обосновать целесообразность определения цитруллина в сухих пятнах крови для оценки общей массы энтероцитов у новорожденных детей.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ научных статей, связанных с использованием цитруллина в качестве биомаркера при расстройствах системы пищеварения.

Результаты исследования и обсуждение. Расстройства системы пищеварения у новорожденных детей классифицированы в рубриках P75–P78 МКБ-10. К ним относятся мекониевый илеус (P75), другие виды непроходимости кишечника (P76), некротизирующий энтероколит (P77), другие расстройства системы пищеварения в перинатальном периоде (P78). Рвота, срыгивание и руминация, прочие проблемы вскармливания новорожденного представлены в рубрике P92.

В настоящее время не существует «золотого стандарта» функциональной оценки состояния кишечника. Клинические данные зачастую неспецифичны, в особенности это касается пациентов детского возраста. Достоверные методики визуализации и морфологической верификации характеризуются высокой степенью инвазивности и техническими трудностями выполнения.

Среди многообразия современных методов исследования энтеральной функции у человека новым перспективным направлением представляется использование показателя цитруллина плазмы крови [1].

L-цитруллин является заменимой аминокислотой, которая не входит в состав структурных белков, но в качестве промежуточного соединения участвует в синтезе мочевины и аргинина. В организме человека цитруллин представлен в двух локусах – печени и кишечнике [1, 2, 3].

Первоначально был изучен метаболизм цитруллина в гепатоцитах, где он является промежуточным звеном в процессе синтеза мочевины (цикл Кребса-Гензелейта). Аминокислоты, поступающие в организм человека и животных в количествах, превышающих потребности, не запасаются, но и не выводятся в неизменном состоянии. У некоторых видов животных отщепленные аминокислоты экскретируются в форме чистого аммиака или мочевой кислоты. Аммиак токсичен для центральной нервной системы, мочевая кислота слабо растворима в воде и осаждается в органах и тканях. У млекопитающих сформировалась последовательность превращений, направленных на более глубокое обезвреживание токсичных азотсодержащих соединений – цикл мочевины (или орнитиновый цикл). Конечным продуктом цикла является нейтральное высокорастворимое в воде соединение – мочевина, которая свободно выводится почками (рисунок 1). В ходе каскада биохимических реакций в митохондриях гепатоцита из аммиака, воды, углекислого газа и аминокислоты орнитина синтезируется цитруллин. В дальнейшем он переносится в цитоплазму и превращается в аргинин, который, в свою очередь, гидролизуется с образованием мочевины и орнитина. Последний вновь включается в митохондриальную фазу цикла Кребса-Гензелейта, а мочевина выводится из организма [2, 3].

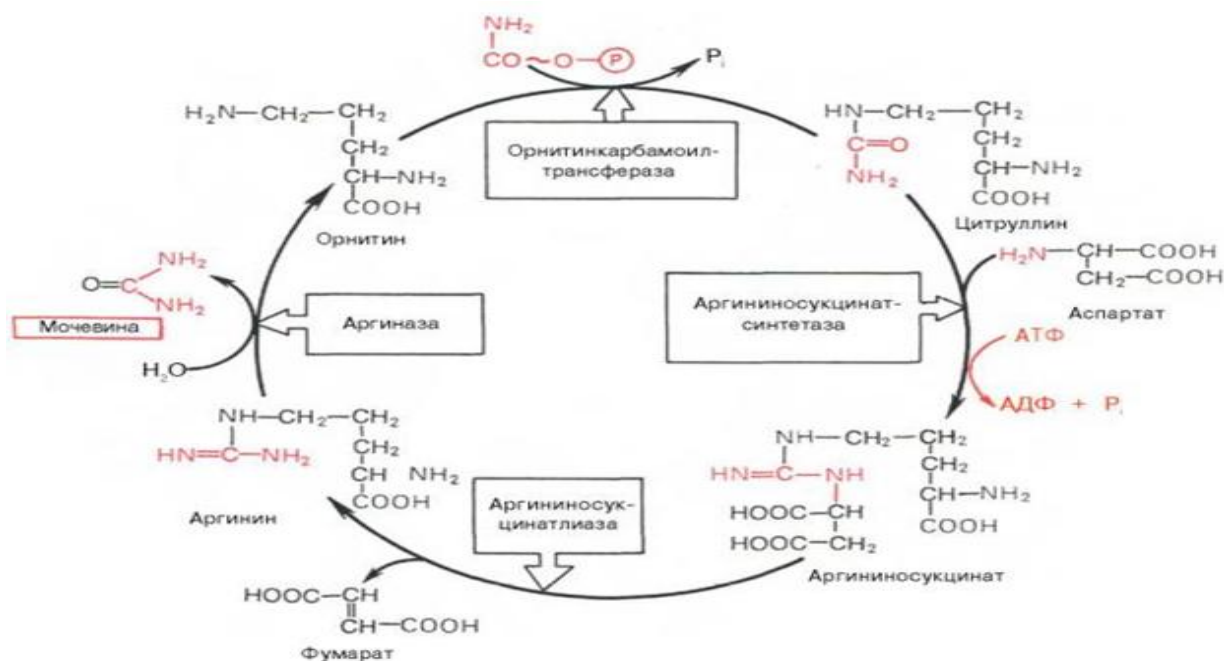


Рисунок 1 – Цикл Кребса-Гензелейта [3]

Цитруллин печени синтезируется *in situ* и не оказывает существенного влияния на плазменный цитруллиновый пул. Однако описано редкое наследственное нарушение метаболизма, обусловленное дефицитом одного из ферментов цикла мочевины (аргининосукцинатсинтетазы) и сопровождающееся значительным повышением уровня цитруллина в крови – цитруллинемия.

У здорового человека основная часть цитруллина, детектируемая в плазме крови, вырабатывается энтероцитами. Поступающий с пищей глутамин, а также глутамин артериальной крови, под действием глутаминазы кишечника превращается в глутамат, из которого образуется орнитин благодаря ферменту пирролин-5-карбоксилатсинтетазе (Pyrroline-5-Carboxylate Synthetase, P5CS). Далее орнитин превращается в цитруллин, который выходит в плазму крови. Фермент P5CS у млекопитающих представлен только в энтероцитах. Таким образом, весь цитруллиновый пул плазмы имеет кишечное происхождение (рисунок 2). Синтезированный кишечником цитруллин через кровоток попадает в почки, где превращается в аргинин. Аминокислота аргинин в детском возрасте является «полузаменимой», так как её поступления извне с пищей недостаточно, и для нормального роста и развития ребёнка требуется дополнительный эндогенный синтез. Благодаря двойному (в печени и почках) метаболизму аргинина предотвращается его чрезмерная деградация в печени, а также регулируется и поддерживается синтез мочевины в зависимости от поступления белка с пищей.

Таким образом, аминокислота цитруллин не входит в состав структурных белков организма, но играет важную роль в метаболизме, так как выступает в роли транспортного соединения для отработанного организмом азота и поддерживает на необходимом уровне синтез аргинина.

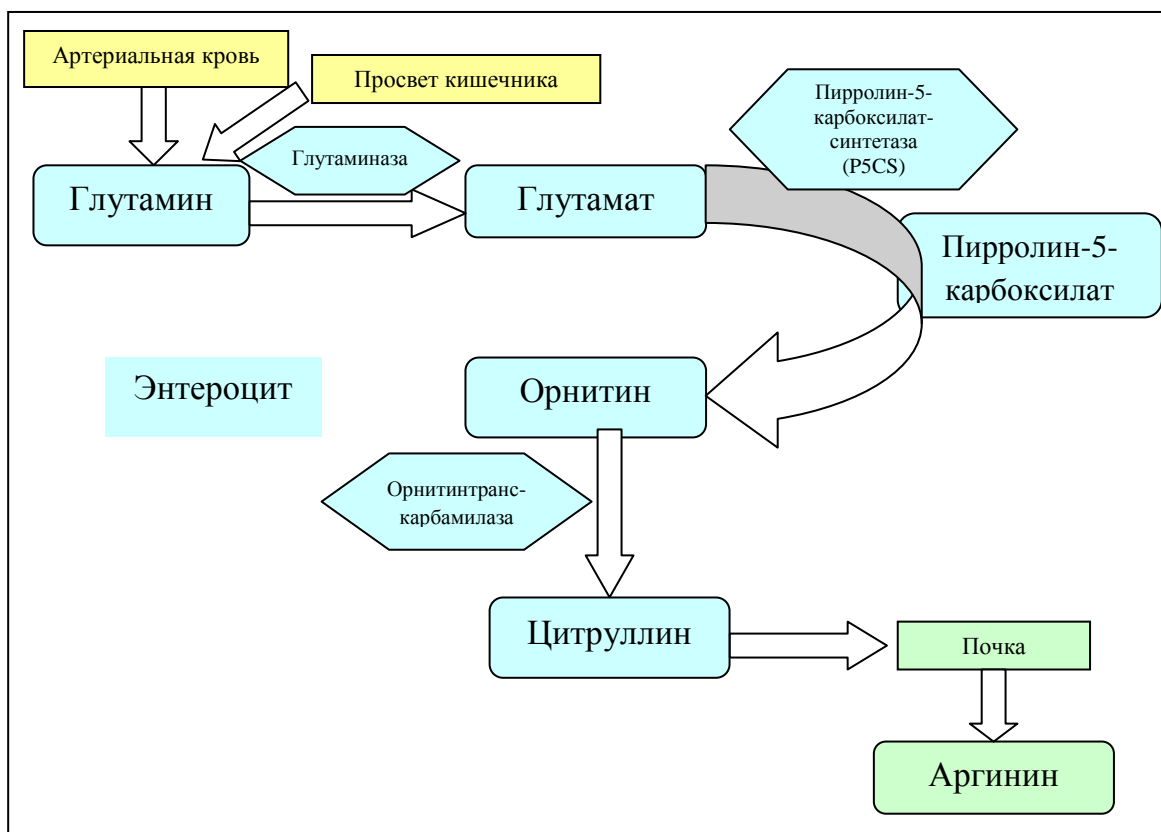


Рисунок 2 – Образование цитруллина в энтероцитах [1]

Нарушение почечного клиренса приводит к увеличению уровня цитруллина. При заболеваниях кишечника или удалении его части уровень цитруллина плазмы достоверно снижается, что может быть использовано для прогнозирования и диагностики различных видов энтеропатий, а также для оценки восстановления функции кишечника в процессе лечения.

Активность синтеза цитруллина, обусловленная степенью активности фермента P5CS, в норме у человека максимальна в дуоденальной области и тощей кишке, снижается по ходу подвздошной кишки, минимально выражена в толстом кишечнике [1].

По данным литературных источников, концентрация цитруллина в плазме у взрослых людей, не имеющих кишечной и почечной дисфункции, составляет 30–50 мкмоль/л. При хронической ворсинчатой атрофии, ВИЧ-позитивной энтеропатии, лучевом энтерите и других заболеваниях, сопровождающихся повреждением энтероцитов, уровень цитруллина значительно снижается и составляет менее 20 мкмоль/л [4, 5]. У взрослых пациентов с синдромом короткой кишки показана значительная корреляция между уровнем цитруллина плазмы и длиной остатка тонкого кишечника. Длительное сохранение сниженного уровня цитруллина позволило выделить группу пациентов с неблагоприятным прогнозом в отношении возможности дальнейшего достижения энтеральной автономии [6, 7].

Исследования в педиатрической популяции показали, что уровень цитруллина натошак у доношенных младенцев, не имевших заболеваний кишечника, устанавливался в диапазоне нормативных значений для взрослых людей в течение нескольких недель жизни. Недоношенные пациенты, также не имевшие кишечных дисфункций, достигали среднего уровня цитруллина 34 мкмоль/л около 21 суток жизни.

У младенцев и детей с синдромом короткой кишки, находившихся на парентеральном питании, регистрировалось значительное снижение уровня цитруллина в плазме крови по сравнению не только со здоровыми сверстниками,

но и с пациентами, получавшими парентеральное питание, однако не подвергавшихся оперативному лечению с удалением части кишечника. Также была обнаружена сильная корреляция между уровнем цитруллина в плазме после хирургического вмешательства и остаточной длиной тонкого кишечника [1, 8–10].

Woo Н.К. с соавт. (2015) провели ретроспективное исследование 285 недоношенных детей, находившихся в отделении интенсивной терапии в период 2009–2014 гг. Были зарегистрированы достоверно более низкие уровни цитруллина в сухих пятнах крови, полученных в рамках рутинного скрининга на 7 сутки жизни, у новорожденных с мекониальным илеусом. Не было установлено связи уровня цитруллина с гестационным возрастом, параметрами физического развития, полом пациентов. Это позволило авторам исследования сделать вывод об аномальном внутриутробном развитии и функциональной несостоятельности энтероцитов у младенцев данной группы, а также подтвердить диагностическое значение определения цитруллина в сухих пятнах крови для прогнозирования кишечной дисфункции [11].

В ряде исследований было показано, что уровень цитруллина не является статичным показателем, зависящим только от фактического числа энтероцитов. У пациентов с атрофическими заболеваниями кишечника, болезнью Крона, последствиями перенесенной лучевой и химиотерапии, в периоде редукции парентерального питания после резекции части тонкого кишечника отмечалось нарастание уровня цитруллина в динамике по мере регенерации слизистой оболочки кишечника. При трансплантации тонкого кишечника у пациентов с синдромом короткой кишки регистрировалось прогрессивное увеличение содержания цитруллина (за исключением случаев отторжения трансплантата, которые сопровождались резким его снижением). Таким образом, динамическое исследование уровня цитруллина целесообразно и информативно для оценки функциональной состоятельности слизистой тонкого кишечника, а также для своевременного обнаружения осложнений послеоперационного периода, в том числе реакций отторжения трансплантата [12, 13].

Важной характеристикой нормально функционирующего кишечника у новорожденных является толерантность к питанию. Непереносимость получаемого продукта питания клинически проявляется наличием срыгивания, рвоты, отказом от пищи, патологической примесью желчи в объеме остаточного содержимого желудка, вздутием живота, метеоризмом, коликами, парезом желудочно-кишечного тракта, изменением частоты стула, появлением патологических примесей в каловых массах. Эти неспецифические признаки могут свидетельствовать как о манифестации тяжелого заболевания, так и быть проявлением транзиторной дисфункции системы пищеварения у практически здоровых детей. Критическое снижение функции тонкого кишечника, приводящее к нарушению роста и развития новорожденного ребёнка, достаточно полно описывается термином «кишечная недостаточность», в рамках которой наиболее тяжелыми и прогностически неблагоприятными являются энтеропатии новорожденных, характеризующиеся наличием атрофических и/или воспалительных изменений интестинальной слизистой. В исследовании К.Ю. Мараховского и Т.В. Гнедько (2015) было продемонстрировано достоверное снижение уровня цитруллина крови у младенцев с клиническими проявлениями пищевой intolerance и морфологически подтвержденной атрофией слизистой тонкого кишечника. Таким образом, цитруллин сыворотки крови может служить маркером снижения числа нормально функционирующих энтероцитов, в том числе и при отсутствии возможности морфологического исследования интестинальной слизистой у пациента [14].

Одной из основных причин заболеваемости и смертности глубоконедоношенных детей является некротизирующий энтероколит (НЭК). Прогнозирование развития НЭК и верификация диагноза на ранних этапах являются важными задачами современной неонатологии. Трудность диагностики определяется неспецифичностью клинической

картины в дебюте заболевания с последующим стремительным и зачастую необратимым развитием патологического процесса в кишечнике. Наиболее прогностически благоприятное течение заболевания ожидается при своевременной постановке диагноза в стадии IA (подозрение на НЭК). Клинические проявления в этой стадии представлены такими симптомами, как нестабильность температуры, апноэ, вялость, брадикардия, незначительное вздутие живота, рвота, скрытая кровь в стуле. Рентгенологически определяется норма или некоторое вздутие петель кишечника [15]. Применение в этой фазе заболевания биохимического маркера, отражающего состояние кишечника ребёнка, потенциально может иметь значительные медицинские и социально-экономические последствия. Немногочисленные публикации зарубежных исследователей содержат противоречивые данные относительно возможности определения цитруллина для прогнозирования развития НЭК.

Ioanou с соавт. (2012) показали, что цитруллин плазмы был достоверно ниже у недоношенных детей с некротизирующим энтероколитом в сравнении с группой контроля, состоявшей из детей аналогичного гестационного и постнатального возраста, но не имевших заболеваний кишечника. Характерно, что уровень цитруллина в динамике обратно коррелировал с продолжительностью полного парентерального питания и прогрессивно нарастал по мере возобновления и наращивания энтеральной нагрузки [16].

Celik с соавт. (2013) также продемонстрировали, что уровни цитруллина и аргинина в плазме у детей с НЭК были достоверно ниже, чем в группе сравнения, тогда как уровни глутамина не отличались [17].

С другой стороны, в работах Englund с соавт. (2014) и Babu с соавт. (2019) было показано, что цитруллин, определяемый в сухих пятнах крови, полученных в ходе скрининга новорожденных, не является достоверным биомаркером развития НЭК [18, 19]. Исследования в этой области продолжаются.

Таким образом, благодаря своему уникальному метаболизму, цитруллин обладает потенциалом маркера, как количественно характеризующего массу энтероцитов. Изучение особенностей обмена цитруллина у новорожденных вероятно позволит использовать данный показатель для прогнозирования и своевременной диагностики ряда заболеваний кишечника, мониторировать процесс выздоровления, оценивать реабилитационный потенциал пациентов после перенесенных заболеваний и хирургических вмешательств, составлять индивидуальные программы вскармливания недоношенных детей с глубокой незрелостью желудочно-кишечного тракта.

Выводы. Данные литературных источников подтверждают актуальность и целесообразность проведения исследования с определением уровня цитруллина в сухих пятнах крови, полученных от новорожденных детей, для оценки общей массы энтероцитов при различных видах расстройств системы пищеварения, что будет способствовать своевременной диагностике и адекватному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта, снижению числа случаев нарушения трофического статуса и осложнений у новорожденных в госпитальных условиях, сократит расходы на лечение, трудовые и материальные затраты при оказании стационарной медицинской помощи.

Литература

1. Prasad, M. Citrulline: Is it Ready for Primetime. Its Uses and Limitations in Neonatal Medicine [Электронный ресурс] / M. Prasad, M. Miller, A. Bhutada, S J. Rastogi // Journal of Neonatal Biology. – 2014. – Режим доступа: <https://www.longdom.org/open-access/citrulline-is-it-ready-for-primetime-its-uses-and-limitations-in-neonatal-medicine-2167-0897.1000147.pdf>. – Дата доступа: 19.04.2019.
2. Биологическая химия / Е. С. Северин [и др.]. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2008. – С. 245–263.
3. Биохимия человека / Р. К. Мари [и др.]. – М.: «Мир». – 1993. – Т.1. – С. 299–316.
4. Crenn, P. Plasma citrulline: A marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease [Электронный ресурс] / P. Crenn, K. Vahedi, A. Lavergne-Slove, L. Cynober, C. Matuchansky,

- B. Messing // *Gastroenterology*. – 2003. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730862>. – Дата доступа: 19.04.2019.
5. Crenn, P. Plasma citrulline is a biomarker of enterocyte mass and an indicator of parenteral nutrition in HIV-infected patients [Электронный ресурс] / P. Crenn, P. D. Truchis, N. Neveux, T. Galpérine, L. Cynober, J. C. Melchior // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2009. – Режим доступа: <https://academic.oup.com/ajcn/article/90/3/587/4597051>. – Дата доступа: 19.04.2019.
6. Diamanti, A. Plasma citrullin as a marker of bowel adaptation in children with short bowel syndrome [Электронный ресурс] / A. Diamanti, F. Panetta, P. Gandullia, F. Morini, C. Noto, G. Torre, A. Lezo, B. Goffredo, A. Daniele, M. Gambarara // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2011. – Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-011-0813-8>. – Дата доступа: 19.04.2019.
7. Crenn, P. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans [Электронный ресурс] / P. Crenn, C. Coudray-Lucas, F. Thuillier, L. Cynober, B. Messing // *Gastroenterology*. – 2000. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113071>. – Дата доступа: 19.04.2019.
8. Wasa, M. Long-Term Outcome of Short Bowel Syndrome in Adult and Pediatric Patients [Электронный ресурс] / M. Wasa, Y. Takagi, K. Sando, T. Harada, A. Okada // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 1999. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1177/014860719902300527>. – Дата доступа: 19.04.2019.
9. Bailly-Botuha, C. Plasma citrulline concentration reflects enterocyte mass in children with short bowel syndrome [Электронный ресурс] / C. Bailly-Botuha, V. Colomb, E. Thioulouse, M.C. Berthe, K. Garcette, B. Dubern, O. Goulet, R. Couderc, J.P. Girardet // *Pediatric Research*. – 2009. – Режим доступа: <https://www.nature.com/articles/pr2009108>. – Дата доступа: 19.04.2019.
10. Rhoads, J. M. Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome [Электронный ресурс] / J. M. Rhoads, E. Plunkett, J. Galanko, S. Lichtman, L. Taylor, A. Maunor, T. Weiner, K. Freeman, J. L. Guarisco, G. Y. Wu // *The Journal of Pediatrics*. – 2005. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15812462>. – Дата доступа: 19.04.2019.
11. Woo, H. K. Reduced early dried blood spot citrulline levels in preterm infants with meconium obstruction of prematurity [Электронный ресурс] / H. K. Woo, E.K. Kim, J Y. Hung, S. H. Shin, H. S. Kim, J. H. Choi, H.Y. Kim // *Early Human Development*. – 2015. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26427641>. – Дата доступа: 19.04.2019.
12. Vecino López, R. Plasma citrulline concentration as a biomarker of intestinal function in short bowel syndrome and in intestinal transplant [Электронный ресурс] / R. Vecino López, A. M. Andrés Moreno, E. Ramos Boluda, E. Martínez-Ojinaga Nodal, A. Hernanz Macías, G. Prieto Bozano, M. Lopez Santamaria, J. A. Tovar Larrucea // *Anales de pediatria*. – 2013. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23528708>. – Дата доступа: 19.04.2019.
13. Stultz, J. S. Plasma citrulline concentration as a biomarker for bowel loss and adaptation in hospitalized pediatric patients requiring parenteral nutrition [Электронный ресурс] / J. S. Stultz, E. M. Tillman, R. A. Helms // *Nutrition in Clinical Practice*. – 2011. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205556>. – Дата доступа: 19.04.2019.
14. Мараховский, К.Ю. Междисциплинарная характеристика редких форм энтеропатии новорожденных / К.Ю. Мараховский, Т.В. Гнедько // *Педиатрия. Восточная Европа*. – 2015. – № 1 (9). – С. 61–69.
15. Алгоритм оказания медицинской помощи новорожденным при некротизирующем энтероколите: инструкция по применению / А. А. Свирский [и др.]. – Минск. – 2017. – 16 с.
16. Ioannou, H. P. Plasma citrulline levels in preterm neonates with necrotizing enterocolitis [Электронный ресурс] / H. P. Ioannou, D. E. Iamanti, K. Piretzi, V. Drossou-Agakidou, P. Augoustides-Savvopoulou // *Early Human Development*. – 2012. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300652>. – Дата доступа: 19.04.2019.
17. Celik, I. H. Reduced plasma citrulline levels in low birth weight infants with necrotizing enterocolitis [Электронный ресурс] / I. H. Celik, G. Demirel, F. E. Canpolat, U. Dilmen // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2013. – Режим доступа: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcla.21607>. – Дата доступа: 19.04.2019.
18. Englund, A. Citrulline concentration in routinely collected neonatal dried blood spots cannot be used to predict necrotizing enterocolitis [Электронный ресурс] / A. Englund, R. Å. Rogvi, L. Melgaard, G. Greisen // *Acta Paediatrica*. – 2014. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25040362>. – Дата доступа: 19.04.2019.
19. Babu, S. Use of serum citrulline concentrations from routine newborn screen as a biomarker for necrotizing enterocolitis [Электронный ресурс] / S. Babu, M. Prasad, M. Miller, M. Morrissey, A. Bhutada, M. Rojas, S. Rastogi. // *Pediatric Surgery International*. – 2019. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30852646>. – Дата доступа: 19.04.2019.

PROSPECTS FOR DETERMINATION OF CITRULLIN AS A BIOMARKER OF THE TOTAL MASS OF ENTEROCYTES IN NEWBORN CHILDREN

Gnedko T.V.¹, Ostroushko D.V.², Berestsien S.A.², Kovshun D.S.², Pechkurova O.N.²

¹*National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Citrulline is an interchangeable amino acid that is not part of structural proteins, but is characterized by a unique metabolism and has a number of important physiological effects (it acts as a transport compound for nitrogen spent by the body and maintains the synthesis of arginine at the required level). The plasma pool of citrulline is produced exclusively by intestinal cells, and its determination in dry blood spots can be used in clinical practice to assess the total mass of enterocytes in newborns.

The analysis of scientific publications related to the determination of the level of citrulline in pediatric patients and adults with various types of digestive disorders.

Key words: citrulline, digestive system disorders, newborns.

Поступила 27.08.2019

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ МЛАДЕНЦЕВ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНО-ПУПОВИННОГО КОМПЛЕКСА

Гнедько Т.В.¹, Паюк И.И.², Клецкий С.К.²

¹*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

²*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. У детей с врожденной пневмонией и гнойно-воспалительными изменениями плацентарно-пуповинного комплекса длительность искусственной вентиляции легких, антибактериальной терапии и интенсивного лечения в условиях специализированного отделения анестезиологии и реанимации значительно превышала таковые у новорожденных без инфекционного поражения последа. Масса плацентарно-пуповинного комплекса с наличием морфогистологических признаков воспалительного процесса у матерей, дети которых заболели врожденной пневмонией, была значительно меньше такового показателя в группе без признаков инфекционного поражения последа.

Ключевые слова: новорожденные, врожденная пневмония, плацента.

Введение. Задачи мирового сообщества в течение многих десятилетий направлены на снижение неонатальной и младенческой смертности от внутриутробных инфекций. Внутриутробные инфекции и неонатальный сепсис являются основной причиной заболеваемости и смертности у новорожденных, что обусловлено неспецифичностью симптомов, затрудняющих их раннюю диагностику [1].

Пневмония является актуальным заболеванием у новорожденных и имеет свои особенности классификации. В неонатальном периоде выделяют внутриутробные и постнатальные, в том числе, и нозокомиальные пневмонии. Согласно

Международной классификации болезней 10-го пересмотра, врожденная пневмония рассматривается с точки зрения этиологического фактора (P23–23.9). Частота развития врожденной пневмонии колеблется по разным данным от 0,35 до 50 % [2, 3].

В последние годы, в связи с применением новых технологий, в том числе и различных методов респираторной терапии, раннего применения антибактериальных препаратов, клиническая картина врожденной пневмонии изменилась, что требует поиска новых ранних критериев диагностики [4, 5].

В связи с этим значительный интерес представляет изучение состояния адаптивных и патологических реакций плацентарно-пуповинного комплекса, обеспечивающего нормальный рост и дифференцировку органов и тканей плода. Воздействие различных альтерирующих факторов на организм матери приводит к формированию специфических изменений в плаценте, анализ которых во многом позволяет выяснить этиопатогенез происходящих нарушений. Масса плацентарного комплекса является одним из диагностических и прогностических критериев при оценке морфофункционального состояния плацентарно-пуповинного комплекса [6].

Цель работы: оценить состояние здоровья новорожденных с врожденной пневмонией от матерей с гнойно-воспалительными изменениями плацентарно-пуповинного комплекса и без них.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ состояния здоровья 39 детей с врожденной пневмонией, родившихся в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», включая 20 – от матерей с гнойно-воспалительными изменениями в плацентарно-пуповинном комплексе (I группа) и 19 – от матерей без признаков инфекционного поражения последа (II группа). На базе отделения детской патологии Городского клинического патологоанатомического бюро г. Минска проведен анализ гистологии плацентарно-пуповинных комплексов. Изучен акушерско-гинекологический анамнез матерей данных групп младенцев. Основными оцениваемыми параметрами были состояние новорожденных по шкале Апгар, длительность пребывания на искусственной вентиляции легких, в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей, курса антибактериальной терапии, средняя масса и площадь последа, локализация прикрепления пуповины, изменения в структурных частях последа.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполняли с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0». Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Различия между параметрами считали статистически достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Проведена оценка состояния здоровья детей с врожденной пневмонией, которая была подтверждена рентгенологически.

Анализ материнского анамнеза позволил установить, что 19 (48,7 %) младенцев родились от первой беременности, 13 (33,3 %) – от второй и 7 (18,0 %) – от третьей и более. Отягощенный акушерский анамнез, обусловленный выкидышами, медицинскими абортами и неразвивающейся беременностью, регистрировался у 14 (35,9 %) женщин. С такой же частотой регистрировался кольпит во время беременности, у 6 (15,3 %) – гестоз, у 20 (51,2 %) – анемия. У каждой второй (23 (58,9 %) женщины роды были первые, у 12 (30,8 %) – вторые, у четырех (10,3 %) – третьи и более. Среди общего числа матерей у 17 (43,5 %) с безводным периодом более 6 часов отмечались гнойно-воспалительные изменения в плаценте, включая 8 (47,0 %) случаев гнойного хориоамнионита, 2 (11,7 %) – в сочетании с омфаловаскулитом. Патологические изменения околоплодных вод регистрировались у 6 (15,3 %) женщин. Среди женщин с кольпитом воспалительные изменения в плацентарно-пуповинном

комплексе были установлены у большинства из 12 женщин, включая признаки гнойного и серозного хориоамнионита – в 5 (12,8 %) случаях, соответственно, в 2 (5,1 %) – сочетание хориоамнионита и омфаловаскулита.

Для установления особенностей течения периода адаптации и состояния здоровья детей с врожденной пневмонией были выделены 2 группы с учетом результатов морфогистологического исследования последа у матерей.

Первую группу (I) составили 20 детей, родившихся от матерей с гнойно-воспалительными изменениями в плацентарно-пуповинном комплексе. Состояние младенцев при рождении было крайне тяжелое у 8 (40 %) и оценивалось по шкале Апгар от 0 до 4 баллов. У 9 (45 %) младенцев состояние было очень тяжелым, оценка по шкале Апгар составила от 5 до 7 баллов. У 2 (15 %) младенцев состояние при рождении было средней тяжести, оценка по шкале Апгар 8 баллов. Длительность искусственной вентиляции легких составила $6,68 \pm 0,47$ дней, курс антибактериальной терапии – $24,0 \pm 2,15$ дней, пребывания в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей – $9,34 \pm 1,06$ койко/дней.

Вторую группу (II) составили 19 детей от матерей без признаков инфекционных изменений в плацентарно-пуповинном комплексе. Состояние младенцев при рождении расценивалось как крайне тяжелое у 7 (36,8 %) с суммарной оценкой по шкале Апгар от 0 до 4 баллов. Очень тяжелое состояние регистрировалось у 11 (57,8 %) новорожденных с оценкой по шкале Апгар от 5 до 7 баллов. Состояние при рождении средней тяжести отмечалось у 2 (5,4 %) младенцев, оценка по шкале Апгар была 8 баллов. Длительность искусственной вентиляции легких у новорожденных данной группы составила $4,70 \pm 0,54$ дня, курса антибактериальной терапии – $16,45 \pm 1,36$ дней, пребывания в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей – $5,30 \pm 0,45$ койко/дней.

При проведении сравнительного анализа было установлено, что младенцам I группы статистически значимо дольше проводилась искусственная вентиляция легких, чем новорожденным II группы ($6,68 \pm 0,47$ против $4,70 \pm 0,54$ койко-дней, $t=2,77$, $p=0,008$). Кроме этого, установлены статистически значимые различия длительности курса антибактериальной терапии в I группе ($24,0 \pm 2,15$ против $16,45 \pm 1,36$ дней во II группе, $t=2,97$, $p=0,005$). Длительность интенсивного лечения новорожденных I группы в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей, также была значимо больше ($9,34 \pm 1,06$ против $5,30 \pm 0,45$ койко/дней, $t=3,51$, $p=0,0012$), чем у II группы.

При морфологическом исследовании плацентарно-пуповинного комплекса в I группе наблюдались гнойно-воспалительные изменения в амниотической оболочке: гнойный хориоамнионит регистрировался в каждом втором (50 %) случае, серозный хориоамнионит в каждом четвертом (25 %) случае, сочетание хориоамнионита и омфаловаскулита в каждом пятом (20 %) и сочетание хориоамнионита и интервеллузита в одном (5 %) случае.

Средняя масса плаценты у матерей младенцев I группы составила $495,50 \pm 24,98$ г (320–720), длина пуповины – $34,94 \pm 2,00$ см (от 22 до 50 см). Краевое прикрепление пуповины отмечалось в 5 (25 %) случаях, эксцентричное – в 14 (70 %) и в одном (5 %) – центральное. Средняя площадь плаценты составила $149,33 \pm 9,49$ см² (от 105 до 212 см²).

При морфологическом изучении плацентарно-пуповинного комплекса во второй группе были установлены дистрофические изменения плаценты и зрелая плацентарная ткань.

Средняя масса плаценты у матерей новорожденных II группы составила $590,53 \pm 37,19$ г (310–990), длина пуповины – $30,35 \pm 2,48$ см (14–57). Краевое прикрепление пуповины регистрировалось в 7 (37 %) случаях, эксцентричное – в 6 (31,5 %) и центральное – в 6 (31,5 %). Средняя площадь плаценты составила $159,56 \pm 7,98$ см² (от 98–202 см²).

При проведении сравнительного анализа было установлено, что масса плацентарного комплекса в I группе была значимо меньше, чем во II группе ($495,50 \pm 24,98$ г против $590,53 \pm 37,19$ г $t=2,12$, $p=0,04$) без изменений площади. Эксцентричное прикрепление пуповины в I группе регистрировалось в 2 раза чаще по сравнению со II группой ($\chi^2_{1-II} = 5,8$ ($p < 0,05$)).

Выводы. Дети неонатального возраста с врожденной пневмонией и наличием у матерей гнойно-воспалительных изменений плацентарно-пуповинного комплекса при оказании медицинской помощи требуют более длительной искусственной вентиляции легких, антибактериальной терапии и интенсивного лечения в условиях специализированного отделения анестезиологии и реанимации.

Масса плацентарно-пуповинного комплекса с наличием морфогистологических признаков воспалительного процесса у матерей, дети которых заболели врожденной пневмонией, была значимо меньше такового показателя в группе без признаков инфекционного поражения последа.

Литература

1. Перепелица, С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных / С.А. Перепелица // Общая реаниматология. – 2018. – 14 (3). – С. 54–67.
2. Милая, О.В. Клинико-лабораторные проявления врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с экстремально-низкой и очень низкой массой тела при рождении / О.В. Милая, О.В. Ионов, А.В. Дегтярева, Д.Н. Дегтярев // Акушерство и гинекология. – 2014. – С 66–71.
3. Зубков, В.В. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей / В.В. Зубков, Е.Н. Байбарина, И.И. Рюмина, Д.Н. Дегтярев // Акушерство и гинекология. – 2014. – С. 68–73.
4. Перепелица, С.А. Воспалительные изменения в плаценте и бактериальная инфекция у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью / С.А. Перепелица, А.М. Голубев, С.В. Алексеева, В.А. Мельниченко // Общая реаниматология. – 2012. – № 8 (3). – С. 18–24.
5. Перепятко, Л.П. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела / Л.П. Перепятко, Л.В. Кулидо, Е.В. Проценко // Иваново. – 2005. – с. 384.
6. Барина, И.В. Диагностическая ценность массы плаценты как критерия функционального состояния фетоплацентарного комплекса / И.В. Барина, Ю.Б. Котова, Г.А. Складенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – С. 3–6.

THE CONDITION OF THE HEALTH OF INFANTS WITH CONGENITAL PNEUMONIA AND THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PLACENTAL-PUPATIVE COMPLEX

Hnedzko T.V.¹, Pauyk I.I.², Kletsky S.K.²

¹ *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child» Minsk, Republic of Belarus*

² *Belarusian State Medical University Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In children with congenital pneumonia and pyoinflammatory changes in the placenta-umbilical complex, the duration of mechanical ventilation, antibacterial therapy and intensive treatment in a specialized anesthesiology and intensive care unit significantly exceeded those in newborns without an infectious disease of the afterbirth. The mass of the placental – umbilical cord complex with the presence of morphohistological signs of the inflammatory process in mothers whose children developed congenital pneumonia was significantly less than that in the group without signs of an afterbirth infection.

Key words: newborns, congenital pneumonia, placenta.

Поступила 25.06.2019

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО, ПОДРОСТКОВОГО И ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ БЕЛАРУСИ И РОССИИ

Горбач Л.А.

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

Резюме. Проведено изучение показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и взрослого населения Республики Беларусь и Российской Федерации в 2012–2018 годы. Установлено, что среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом детского и взрослого населения были выше в Республике Беларусь, а среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения были выше в Российской Федерации. Выявлено отсутствие корреляционной связи между показателями заболеваемости туберкулезом населения Республики Беларусь. Получена прямая сильная достоверная корреляционная связь между показателями заболеваемости туберкулезом населения Российской Федерации.

Ключевые слова: дети, подростки, взрослые, туберкулез, заболеваемость.

Введение. В сентябре 2015 года на саммите Организации Объединенных Наций государствами-членами ООН, включая Республику Беларусь, была принята новая Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года. В рамках принятой Повестки Всемирной организацией здравоохранения была утверждена новая глобальная стратегия по ликвидации туберкулеза в мире. Задачи новой стратегии направлены на ликвидацию туберкулеза в течение достаточно короткого периода времени – жизни одного поколения, они имеют весьма амбициозный характер и, в некотором роде, смело бросают вызов мировому здравоохранению [1]. Вместе с тем эти задачи могут быть решены.

Новая глобальная стратегия по ликвидации туберкулеза в мире имеет три целевых показателя, которые должны быть достигнуты к 2035 году: уменьшение случаев смерти от туберкулеза на 95 % по сравнению с уровнем 2015 года; снижение заболеваемости туберкулезом на 90 %; ликвидация катастрофических расходов в семьях, пострадавших от туберкулеза [1]. В стратегии предусматривается, что темпы ежегодного снижения заболеваемости туберкулезом в мире должны постоянно возрастать. Так, если в период с 2000 по 2014 годы темп снижения заболеваемости туберкулезом составлял 1,5 % в среднем за год, то к 2025 году планируется увеличить этот темп снижения до 10 % [1].

Туберкулез у детей занимает особое место в новой стратегии, поскольку борьба с туберкулезной инфекцией в детском возрасте позволяет уменьшить бремя потерь от этого заболевания в будущем. Диагностика туберкулеза у детей крайне затруднена из-за отсутствия специфических симптомов заболевания и редкого выявления бактериовыделения микобактерий туберкулеза [2]. Заболеваемость туберкулезом детского населения является маркером распространения туберкулезной инфекции среди всего населения, а ее уровень во многом определяется организацией проведения скрининга на туберкулез.

Цель работы: изучение динамики и сопоставление показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и взрослого населения Республики Беларусь и Российской Федерации за период 2012–2018 годы.

Материалы и методы исследования. В исследовании были использованы данные о заболеваемости туберкулезом населения Республики Беларусь из официальных ежегодных статистических сборников, материалов государственных статистических отчетов по туберкулезу Министерства здравоохранения Республики Беларусь [3]. Данные о заболеваемости туберкулезом населения Российской Федерации

были взяты из официальных публикаций Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации [4, 5].

Выбранный нами в исследовании временной интервал – 2012–2018 годы – был определен в связи с тем, что в 2011 году в Республике Беларусь была кардинально изменена модель скрининга на туберкулез детского и подросткового населения. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения № 803 от 8 августа 2011 года скрининг на туберкулез сплошным методом (сплошная туберкулинодиагностика) был заменен выборочным скринингом отдельных групп детского и подросткового населения, имеющих повышенный риск заболевания (выборочная иммунодиагностика). На протяжении 2012–2018 годов приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 350 от 20 марта 2013 года, № 977 от 2 октября 2015 года организация проведения скрининга на туберкулез менялась, однако выборочный метод проведения скрининга был сохранен. В настоящее время скрининг на туберкулез в Республике Беларусь проводится детям и подросткам из групп высокого риска по заболеванию туберкулезом: ВИЧ-инфицированным, с иммуносупрессией, в том числе начинающим лечение антагонистами фактора некроза опухоли – альфа, готовящимся к трансплантации органов, признанным находящимися в социально опасном положении, а также проживающим в общежитии, из семей беженцев, мигрантов и др.; из детских интернатных учреждений с круглосуточным пребыванием; детям-инвалидам; поступающим в социально-педагогические учреждения, специальные учебно-воспитательные (лечебно-воспитательные) учреждения при отсутствии медицинской документации или отсутствии в медицинской документации информации о проведенной туберкулинодиагностике и вакцинации БЦЖ; не вакцинированным вакциной БЦЖ.

В Российской Федерации в изучаемый период применялась другая модель скрининга на туберкулез детского и подросткового населения. Скрининг проводится сплошным методом: иммунодиагностика – детям в возрасте от 1 года до 17 лет включительно, флюорографическое обследование – подросткам в возрасте от 15 до 17 лет [6]. В группах высокого риска заболевания туберкулезом скрининг проводится два раза в год. К этим группам относятся дети, имеющие следующие заболевания/состояния: 1) отсутствие вакцинации против туберкулеза – обследование детей проводится, начиная с возраста 6 месяцев; 2) сахарный диабет, язвенная болезнь; 3) хронические неспецифические заболевания бронхолегочной и мочевыводящей систем; 4) ВИЧ-инфекция; 5) длительный прием (более 1 месяца) иммуносупрессорной терапии (цитостатические препараты, кортикостероиды); 6) прием генно-инженерных биологических препаратов (блокаторов фактора некроза опухоли-альфа) [7].

Обработка данных в исследовании проводилась с использованием различных статистических методов. Среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости были вычислены с помощью формулы Палтышева И.П. [8]. Для определения связи между показателями заболеваемости туберкулезом населения был применен корреляционный анализ. Полученные коэффициенты корреляции сопоставлялись с их критическим значением для 5 % уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. В 2012–2018 гг. отмечалось снижение показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и взрослого населения Республики Беларусь и Российской Федерации.

В Республике Беларусь заболеваемость туберкулезом детского населения снизилась в 1,9 раза: с 1,5 (2012 г.) до 0,8 на 100 тысяч человек (2018 г.). Заболеваемость туберкулезом подросткового населения снизилась в 3 раза: с 10,0 (2012 г.) до 3,3 на 100 тысяч человек (2018 г.). Заболеваемость туберкулезом

взрослого населения снизилась в 2 раза: с 39,6 (2012 г.) до 20,2 на 100 тысяч человек (2018 г.).

В Российской Федерации заболеваемость туберкулезом детского населения снизилась в 2 раза: с 16,4 (2012 г.) до 8,3 на 100 тысяч человек (2018 г.). Заболеваемость туберкулезом подросткового населения снизилась в 1,8 раза: с 32,9 (2012 г.) до 18,4 на 100 тысяч человек (2018 г.). Заболеваемость туберкулезом взрослого населения снизилась в 1,5 раза: с 79,4 (2012 г.) до 53,3 на 100 тысяч человек (2018 г.). Эти данные представлены на рисунке 1.

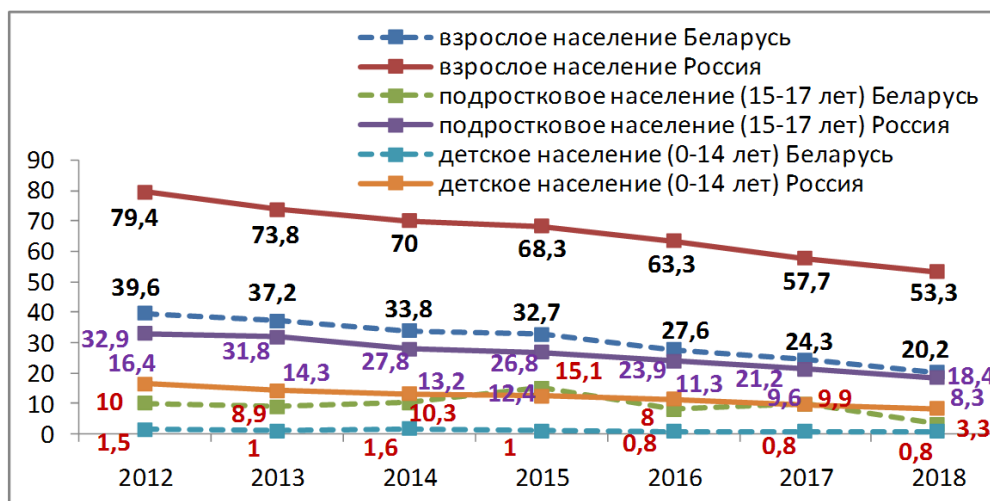


Рисунок 1 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и взрослого населения Республики Беларусь и Российской Федерации в 2012–2018 гг.

Таким образом, в 2012–2018 гг. отмечалось значительное снижение показателей заболеваемости туберкулезом подросткового и взрослого населения в Республике Беларусь (в 3 раза и в 2 раза) по сравнению с Российской Федерацией (в 1,8 раза и в 1,5 раза). Снижение показателей заболеваемости туберкулезом детского населения в обеих странах было примерно одинаково: в Республике Беларусь – в 1,9 раза, в Российской Федерации – в 2 раза.

Согласно вычислений по формуле Палтышева И.П., среднегодовой темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь был самым высоким за анализируемый период и составил –11,0 %. Среднегодовой темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения был самым низким из всех анализируемых показателей и составил –7,8 %. Среднегодовой темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом взрослого населения занимал промежуточное положение, составил –10,5 %.

В Российской Федерации отмечалась иная закономерность. Среднегодовой темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом детского населения был самым высоким из всех анализируемых показателей, составил за анализируемый период – 10,4 %. Среднегодовой темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом подросткового населения занимал промежуточное положение, составил –9,4 %. Среднегодовой темп снижения показателя заболеваемости туберкулезом взрослого населения был самым низким из всех анализируемых показателей, составил –6,3 %.

Следовательно, среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом детского и взрослого населения были выше в Республике Беларусь (–11,0 %, –10,5 %) по сравнению с Российской Федерацией (–10,4 %; –6,3 %). Среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения были выше в Российской Федерации (–9,4 %) по сравнению с Республикой Беларусь (–7,8 %).

Заболевание туберкулезом возникает в результате воздействия на организм ребенка целого комплекса неблагоприятных факторов. Вместе с тем, основным фактором, способствующим развитию заболевания у ребенка, является его заражение от взрослого пациента, страдающего туберкулезом, в особенности, если у этого пациента имеется бактериовыделение микобактерий туберкулеза. В этой связи мы предположили, что показатели заболеваемости туберкулезом детского и подросткового населения должны быть связаны с показателем заболеваемости туберкулезом взрослого населения. В ходе исследования нами был проведен корреляционный анализ показателей заболеваемости туберкулезом взрослого и подросткового населения, взрослого и детского населения каждой страны.

При проведении корреляционного анализа показателей заболеваемости туберкулезом взрослого и подросткового населения Республики Беларусь получен корреляционный коэффициент 0,553. Однако он не имел статистической значимости – $r=0,2$. Аналогичным путем получен корреляционный коэффициент 0,717 между показателем заболеваемости туберкулезом взрослого и детского населения Республики Беларусь. Однако он также не имел статистической значимости – $r=0,08$. Это указывало на отсутствие связи между показателями заболеваемости туберкулезом взрослого и подросткового населения, взрослого и детского населения Республики Беларусь. Полученные результаты позволяют предположить наличие недовыявления случаев туберкулеза среди детского и подросткового населения Республики Беларусь. По всей видимости, это обстоятельство и является причиной отсутствия связи между показателями заболеваемости. По нашему мнению действующая модель проведения скрининга на туберкулез детского и подросткового населения Республики Беларусь выборочным методом должны быть пересмотрена.

В Российской Федерации нами была выявлена иная закономерность. При вычислении получен корреляционный коэффициент 0,991 между показателем заболеваемости туберкулезом взрослого и подросткового населения. Он указывал на прямую сильную корреляционную связь между показателями и имел статистическую значимость – $r=0,000076$. Аналогичным путем получен корреляционный коэффициент 0,997 между показателем заболеваемости туберкулезом взрослого и детского населения. Он также был статистически значимым – $r=0,000006$. Это указывало на наличие сильной прямой достоверной корреляционной связи между показателями заболеваемости туберкулезом взрослого и подросткового населения, взрослого и детского населения Российской Федерации. Полученные нами данные о связи показателей заболеваемости туберкулезом населения свидетельствовали об эффективном проведении скрининга на туберкулез детского и подросткового населения Российской Федерации. Действующая модель проведения скрининга на туберкулез детского и подросткового населения в этой стране достаточно эффективна, случаев недовыявления туберкулеза не отмечается.

Выводы. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В 2012–2018 годы отмечалось значительное снижение показателей заболеваемости туберкулезом подросткового и взрослого населения в Республике Беларусь (в 3 раза и в 2 раза) по сравнению с Российской Федерацией (в 2 раза и в 1,5 раза). Снижение показателей заболеваемости туберкулезом детского населения в обеих странах было примерно одинаково: в Республике Беларусь – в 1,9 раза, в Российской Федерации – в 2 раза.

2. Среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом детского и взрослого населения были выше в Республике Беларусь (–11,0 %, –10,5 %) по сравнению с Российской Федерацией (–10,4 %; –6,3 %). Среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом подросткового населения были выше в Российской Федерации (–9,4 %) по сравнению с Республикой Беларусь (–7,8 %).

3. Установлено отсутствие статистически значимой корреляционной связи между показателями заболеваемости туберкулезом взрослого и подросткового населения, взрослого и детского населения Республики Беларусь. Полученные результаты позволяют предположить наличие недовыявления случаев туберкулеза среди детского и подросткового населения, а также указывают на необходимость пересмотра действующей модели проведения скрининга на туберкулез детского и подросткового населения Республики Беларусь.

4. Установлено наличие прямой сильной достоверной корреляционной связи между показателями заболеваемости туберкулезом взрослого и подросткового населения, взрослого и детского населения Российской Федерации. Это свидетельствовало об эффективном проведении скрининга на туберкулез детского и подросткового населения этой страны.

Литература

1. The End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2015.19. 18 p.
2. Самцов, В. С. Курс лекций по фтизиатрии: учеб. пособие для студентов 4 и 6 курсов лечеб.-профилактич. фак. мед. вузов / В.С. Самцов, И.Н. Горбач; Витебский государственный медицинский университет. – Витебск: ВГМУ, 2001. – 142 с.
3. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2017 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2018. – 274 с. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://med.by/content/stat/stat2018/2017_1.pdf – Дата доступа: 26.07.2019.
4. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу детского населения России / О. Б. Нечаева – Москва: 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_deti.pdf – Дата доступа: 26.07.2019.
5. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу России / О.Б. Нечаева – Москва: 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf – Дата доступа: 26.07.2019.
6. Аксенова, В.А. Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: клинические рекомендации / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, Л.А. Барышникова; Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2017. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://school10.tgl.net.ru/images/LAW222956_0_20170721_141521_55061.pdf – Дата доступа: 26.07.2019.
7. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_1.pdf – Дата доступа: 26.07.2019.
8. Антипова, С.И. Методы эпидемиологического анализа инфекционной и неинфекционной заболеваемости / С.И. Антипова, К.В. Мощик // Инструкция по применению методов эпидемиологического анализа заболеваемости. – Минск. – 1989. – 25 с.

THE INCIDENCE OF TUBERCULOSIS AMONG CHILDREN, ADOLESCENTS AND ADULTS IN BELARUS AND RUSSIA

Gorbach L.A.

Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The objective of this study was to research of TB incidence rates among children, adolescents and adults in Belarus and Russia for the period 2012–2018 years. It was found that the average annual rate of decline of TB incidence rates in children and adults were higher in Belarus, and the average annual rate of decline of TB incidence rates in adolescents were higher in Russia. We didn't found any correlation between TB incidence rates among children, adolescents and adults in Belarus. We found a direct strong significant correlation between TB incidence rates among children, adolescents and adults in Russia.

Key words: children, adolescents, adults, tuberculosis, incidence.

Поступила 30.06.2019

ПЕРЕХОД ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В АКТИВНУЮ ФОРМУ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Горбач Л.А.

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

Резюме. Проведено изучение случаев перехода латентного туберкулеза в активную форму туберкулеза органов дыхания у 41 ребенка и 96 подростков. Проанализированы результаты иммунодиагностики туберкулеза, оценено наличие медицинских и социальных факторов риска заболевания, изучены методы выявления заболевания, частота встречаемости бактериовыделения и полостей распада. Установлено, что у детей заболевание туберкулезом органов дыхания возникало в среднем через $3,16 \pm 2,17$ лет от момента первичного инфицирования, у подростков – через $5,29 \pm 3,45$ лет. Полученные результаты объяснялись различиями в функционировании иммунной системы в ответ на инфицирование микобактериями туберкулеза у детей и подростков.

Ключевые слова: туберкулез, инфицирование, дети, подростки.

Введение. Латентная туберкулезная инфекция трактуется как состояние стойкого иммунного ответа, вызванного присутствием в организме антигенов микобактерий туберкулеза, при отсутствии клинических проявлений заболевания туберкулезом [1]. По своей сути латентная туберкулезная инфекция – это инфицирование микобактериями туберкулеза. Латентная туберкулезная инфекция означает полное отсутствие признаков локального активного туберкулезного процесса, которое может быть подтверждено бактериологическим, рентгенологическим и иными видами обследований. При этом состоянии отмечаются положительные иммунологические кожные тесты с туберкулином (проба Манту), с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест), положительные тесты, основанные на измерении высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (IGRA-тест, QuantiFERON TB Gold – тест, T-SPOT – тест). Вместе с тем, «золотого стандарта» диагностики латентной туберкулезной инфекции до настоящего времени в мире не существует [2].

Согласно расчетным данным экспертов Всемирной организации здравоохранения примерно одна треть населения мира инфицирована микобактериями туберкулеза, то есть имеет латентную туберкулезную инфекцию [3].

Латентная туберкулезная инфекция всегда предшествует возникновению заболевания активным туберкулезом. Лица с латентной туберкулезной инфекцией являются резервуаром для появления новых случаев активного туберкулеза. Согласно исследованиям риск заболевания активным туберкулезом для лиц с латентной туберкулезной инфекцией составляет 5–10 % в течение жизни. При этом у большинства таких лиц заболевание туберкулезом возникает в течение первых пяти лет с момента первичного инфицирования микобактериями туберкулеза [4].

Риск развития локальной формы туберкулеза после инфицирования зависит от воздействия комплекса неблагоприятных факторов, из которых наиболее важным является состояние иммунной системы, наличие признаков иммунодефицита.

Проведение химиопрофилактики лицам с латентной туберкулезной инфекцией является одним из важнейших компонентов современной стратегии Всемирной организации здравоохранения по ликвидации туберкулеза [5]. Эффективная химиопрофилактика латентной туберкулезной инфекции предупреждает ее переход в локальную форму туберкулеза, тем самым способствует снижению заболеваемости и смертности от туберкулеза, бремени потерь от этого заболевания. В странах с низким уровнем заболеваемости туберкулезом химиопрофилактика латентной туберкулезной

инфекции является приоритетным направлением работы противотуберкулезной службы.

Исследования в области изучения рисков и клинических параметров прогрессирования латентной туберкулезной инфекции в локальный активный туберкулез являются на современном этапе весьма актуальными. Особенно важны эти исследования для повышения эффективности проведения противотуберкулезных мероприятий детскому и подростковому населению. Дети младшего возраста имеют самый высокий риск перехода латентного туберкулеза в заболевание. Кроме этого, дети и подростки с латентным туберкулезом по сравнению с взрослыми, имеют больше лет жизни для возможного развития активного туберкулеза. В этой связи своевременное выявление и лечение латентного туберкулеза у детей и подростков способствует снижению бремени туберкулеза среди населения в будущем.

Цель работы: изучение случаев перехода латентного туберкулеза у детей и подростков в активную форму заболевания – туберкулез органов дыхания.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были дети и подростки с латентным туберкулезом, у которых впоследствии развилась локальная форма туберкулеза органов дыхания.

Критериями включения в группу исследования были: возраст от 0 до 18 лет; проживание в Республике Беларусь; верифицированный с помощью иммунологических тестов диагноз латентной туберкулезной инфекции; верифицированный бактериологическими и/или рентгенологическими и/или гистологическими методами диагноз туберкулеза органов дыхания; отсутствие семейного контакта с пациентом с туберкулезом и проживания в очаге туберкулезной инфекции; наличие данных о результатах иммунодиагностики туберкулеза за все годы жизни до момента выявления заболевания туберкулезом.

Исследование было проведено в двух группах. В первую группу был включен 41 ребенок в возрасте от 4 до 14 лет, во вторую группу – 96 подростков в возрасте от 15 до 18 лет.

Для исследования использовались данные из амбулаторных карт пациентов о вакцинации БЦЖ, о результатах иммунодиагностики туберкулеза за все годы жизни до момента выявления туберкулеза органов дыхания, о методах выявления локального туберкулеза, о наличии бактериовыделения и полостей распада при выявлении локальной формы.

У каждого ребенка или подростка двух анализируемых групп оценивалось наличие сопутствующих заболеваний и состояний, которые могли способствовать возникновению туберкулеза (заболевания легких, вирусные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания центральной нервной системы, сахарный диабет, длительный прием лекарственных средств, снижающих иммунитет и т.п.). Проводился анализ наличия неблагоприятных социальных факторов в семье: миграция семьи из страны с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом; неблагополучные жилищно-бытовые условия и низкий уровень материального положения семьи; асоциальное поведение родителей. Дети и подростки, которые проживали в очагах туберкулезной инфекции и/или имели семейный контакт с пациентами с туберкулезом были исключены из настоящего исследования.

Обработка данных проводилась с использованием двух статистических методов: количественные признаки сравнивались с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественные – критерия хи-квадрат. Вычисляемые критерии оценивались в сопоставлении с их критическим значением для 5 % уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. В первой группе детей было 23 мальчика (56,1 %) и 18 девочек (43,9 %), во второй группе – 47 мальчиков (49,0 %) и 49 девочек (51,0 %). Различия между группами по полу недостоверно: хи-квадрат = 0,586; $p=0,444$.

Средний возраст детей первой группы составил 11,0 + 2,9 лет, средний возраст подростков второй группы – 16,5 + 0,8 лет.

Заболевание туберкулезом у детей первой группы чаще всего выявлялось по жалобам, это отмечалось в 48,8 % случаев (20 детей). С помощью рентгенологического обследования туберкулез был выявлен у 12 детей (29,3 %) этой группы, с помощью иммунодиагностики – у 9 детей (22,0 %).

Во второй группе отмечалась иная закономерность. В этой группе туберкулез чаще выявлялся с помощью профилактических обследований: рентгенологического метода и иммунодиагностики. У 51 подростка (53,1 %) туберкулез был выявлен с помощью рентгенологического обследования, у 16 подростков (16,7 %) – с помощью иммунодиагностики. По жалобам туберкулез был выявлен только у 29 подростков (30,2 %). Различия по данным параметрам между двумя сравниваемыми группами достоверно: хи-квадрат = 7,144; $p=0,029$. Следовательно, анализируемые группы детей и подростков отличались между собой по методам выявления заболевания. У детей туберкулез чаще выявлялся по жалобам, у подростков – при профилактических обследованиях с помощью рентгенологического метода и иммунодиагностики.

При выявлении заболевания бактериовыделение микобактерий туберкулеза было обнаружено у 4 детей (9,8 %) первой группы и у 25 подростков (26,0 %) второй группы. Различия по данному показателю между двумя группами достоверно: хи-квадрат = 4,566; $p=0,033$. Таким образом, бактериовыделение микобактерий туберкулеза чаще отмечалось у подростков по сравнению с детьми. Это свидетельствовало о более тяжелом течении впервые выявленного туберкулеза у подростков по сравнению с детьми.

Полости распада были зарегистрированы у 6 детей (14,6 %) первой группы и у 21 подростка (21,9 %) второй группы. Различия по данному параметру между двумя группами недостоверно: хи-квадрат=0,952; $p=0,330$. Следовательно, полости распада выявлялись одинаково часто как у детей, так и у подростков.

Проведено изучение частоты встречаемости сопутствующих заболеваний и состояний, которые могли способствовать возникновению туберкулеза у детей и подростков анализируемых групп. Как показало наше исследование, эти факторы наблюдались у большинства детей и подростков анализируемых групп. У 32 детей (78,0 %) первой группы и у 77 подростков (80,2 %) второй группы имелись различные сопутствующие заболевания и состояния, которые могли способствовать возникновению туберкулеза. Различия по данному признаку между двумя группами недостоверно: хи-квадрат=0,082; $p=0,775$. При этом среди всех зарегистрированных сопутствующих заболеваний и состояний у детей и подростков обеих групп наиболее часто встречались острые заболевания верхних и нижних дыхательных путей. Они были отмечены у 26 из 32 детей первой группы (81,25 %) и у 63 из 77 подростков второй группы (81,81 %). Таким образом, сопутствующие заболевания и состояния, которые могли способствовать возникновению туберкулеза, встречались у большинства детей и подростков двух анализируемых групп одинаково часто.

Неблагоприятные социальные факторы, которые могли способствовать возникновению туберкулеза, были зарегистрированы реже по сравнению с сопутствующими заболеваниями и состояниями. Они отмечались у 9 детей (22,0 %) первой группы и у 24 подростков (25,0 %) второй группы. При сравнении двух групп по данному показателю достоверного различия не выявлено: хи-квадрат=1,464; $p=0,227$. Следовательно, неблагоприятные социальные факторы встречались одинаково часто как в семьях заболевших туберкулезом детей, так и в семьях подростков.

Проанализированы результаты ежегодной иммунодиагностики у каждого ребенка и подростка до момента выявления у него туберкулеза органов дыхания. По результатам иммунодиагностики за весь период жизни определен год, в котором был зарегистрирован выраженный/нарастание специфической чувствительности, что

свидетельствовало о первичном инфицировании организма микобактериями туберкулеза. По данным медицинской документации определен год, в котором возникло заболевание туберкулезом органов дыхания. Исходя из вышеуказанных данных у каждого ребенка/подростка рассчитан интервал от момента первичного инфицирования микобактериями туберкулеза (выявления виража/нарастания специфической чувствительности) до момента возникновения заболевания туберкулезом органов дыхания, т.е. временной интервал перехода латентного туберкулеза в активную форму заболевания.

Как показало наше исследование, в группе детей интервал от момента первичного инфицирования до момента заболевания туберкулезом колебался от 4 месяцев до 9 лет. В среднем заболевание туберкулезом органов дыхания у ребенка возникало через $3,16 \pm 2,17$ лет от момента первичного инфицирования. В группе подростков этот интервал колебался от 3 месяцев до 14 лет. В среднем заболевание туберкулезом у подростка возникало через более длительный интервал времени, через $5,29 \pm 3,45$ лет от момента первичного инфицирования. Выявлено достоверное различие между двумя анализируемыми группами по данному параметру: $t=4,339$; $p<0,001$.

Выявленная нами закономерность, по всей видимости, объяснялась особенностями формирования, адаптации и функционирования иммунной системы человека в разные возрастные периоды жизни. Вследствие несовершенства иммунного ответа на инфицирование микобактериями туберкулеза у детей отмечался более короткий интервал времени от момента первичного инфицирования до развития заболевания туберкулезом по сравнению с подростками. У подростков этот интервал был длиннее, поскольку их иммунная система была функционально более зрелой по сравнению с детьми.

Если сопоставить средний возраст детей и подростков анализируемых групп с полученным нами путем вычисления интервалом, то определялась следующая закономерность. Если ребенок был инфицирован микобактериями туберкулеза в возрасте 7–8 лет ($11,0-3,16=7,84$ лет), то заболевание туберкулезом могло развиваться у него через 3 и более лет. Если ребенок был инфицирован микобактериями туберкулеза в более старшем возрасте, 11–12 лет ($16,50-5,29=11,21$ лет), то заболевание туберкулезом могло развиваться у него через более продолжительный период времени, через 5 и более лет. Следовательно, чем в более позднем сроке отмечалось первичное инфицирование микобактериями туберкулеза, тем через более длительный период времени могло развиваться заболевание. Однако выявленные нами закономерности могут быть применены только по отношению к детям и подросткам, которые не имеют семейных контактов с пациентами с туберкулезом и не проживают в очагах туберкулезной инфекции. Поскольку данные дети и подростки не учитывались в исследовании. В случае семейных контактов и проживании в очаге туберкулезной инфекции следует ожидать, что интервал от момента первичного инфицирования микобактериями туберкулеза до момента возникновения локального туберкулеза у детей и подростков может быть значительно короче.

Полученные нами результаты могут быть использованы для проведения диспансерного наблюдения за ребенком или подростком в случае выявления у него первичного инфицирования микобактериями туберкулеза и отсутствия семейных контактов с пациентом с туберкулезом и проживания в очагах туберкулезной инфекции.

Выводы. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В случае отсутствия семейных контактов с пациентом с туберкулезом и проживания в очагах туберкулезной инфекции у детей туберкулез чаще выявлялся по жалобам (48,8 % случаев), у подростков – при профилактических обследованиях с помощью рентгенологического метода (53,1 % случаев).

2. Впервые выявленный туберкулез органов дыхания у подростков отличался большей тяжестью по сравнению с детьми, о чем свидетельствовала более высокая частота выявления бактериовыделения у подростков (26,0 % случаев) по сравнению с детьми (9,8 % случаев).

3. Сопутствующие заболевания и состояния, которые могли способствовать возникновению туберкулеза, встречались одинаково часто у большинства детей (78,0 % случаев) и подростков (80,2 % случаев) анализируемых групп. Среди всех зарегистрированных заболеваний чаще всего регистрировались острые заболевания верхних и нижних дыхательных путей: в 81,25 % и 81,81 % случаев.

4. Неблагоприятные социальные факторы, которые могли способствовать возникновению туберкулеза, встречались реже по сравнению с сопутствующими заболеваниями и состояниями: у 22,0 % детей и у 25,0 % подростков анализируемых групп.

5. В группе детей заболевание туберкулезом органов дыхания возникало в среднем через $3,16 \pm 2,17$ лет от момента первичного инфицирования микобактериями туберкулеза, в группе подростков – через $5,29 \pm 3,45$ лет. Выявленная закономерность объяснялась различиями в функционировании иммунной системы детей и подростков в ответ на первичное инфицирование микобактериями туберкулеза.

6. При первичном инфицировании микобактериями туберкулеза в возрасте 7–8 лет заболевание туберкулезом могло развиваться у ребенка через 3 и более лет. При инфицировании микобактериями туберкулеза в возрасте 11–12 лет заболевание туберкулезом могло развиваться у ребенка через 5 и более лет. Чем в более позднем сроке отмечалось первичное инфицирование микобактериями туберкулеза, тем через более длительный период времени могло развиваться заболевание туберкулезом.

7. Полученные нами результаты могут быть использованы для проведения диспансерного наблюдения за ребенком или подростком в случае выявления у него первичного инфицирования микобактериями туберкулеза и отсутствия семейных контактов с пациентом с туберкулезом и проживания в очагах туберкулезной инфекции.

Литература

1. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33:956–73.

2. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. – 84 с. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312059/9789245550235-rus.pdf?ua=1> – Дата доступа: 26.07.2019.

3. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: eestimated incidence, prevalence, and mortality by country. *WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA* 1999;282:677–86.

4. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131–8.

5. The End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2015.19. 18 p.

TRANSITION OF LATENT TUBERCULOSIS TO ACTIVE FORM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Gorbach L.A.

*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The objective of this study was to research of cases of the transition of latent tuberculosis to the active pulmonary tuberculosis in 41 children and 96 adolescents. Pulmonary tuberculosis occurred $3,16 \pm 2,17$ years after infection in children, $5,29 \pm 3,45$ years after infection in adolescents. This was explained by the imperfection of the immune response in children compared with adolescents.

Key words: tuberculosis, infection, children, adolescents.

Поступила 03.09.2019

ОСОБЕННОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ У ДЕТЕЙ

Горбач Л.А.

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

Резюме. В работе проведено изучение 13 случаев туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей. Изучена частота встречаемости эпидемических, медицинских и социальных факторов риска возникновения заболевания. Проанализированы жалобы, данные анамнеза жизни и заболевания, клинические особенности, результаты иммунодиагностики туберкулеза и показатели общего анализа крови у детей анализируемой группы. Определена значимость иммунодиагностики и показателей общего анализа крови для дифференциальной диагностики и установления диагноза туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей. Проведена оценка эффективности лечения детей на стационарном этапе. Изучено течение, заживление и исходы заболевания туберкулезом периферических лимфатических узлов у детей.

Ключевые слова: туберкулез периферических узлов, дети.

Введение. Туберкулез периферических лимфатических узлов является одной из наиболее часто встречаемых внелегочных форм туберкулезного процесса у детей. Развитие специфического поражения периферических лимфатических узлов, как правило, имеет первичный генез [1]. Это объясняется лимфотропностью микобактерий туберкулеза, а также барьерной функцией лимфатических узлов, богатых элементами ретикулоэндотелиальной системы [2]. По данным ряда исследователей туберкулез периферических лимфатических узлов наиболее часто встречается в определенных районах Африки и Азии, где он составляет до 25 % случаев заболеваний туберкулезом [3, 4]. Помимо детей, эта форма туберкулеза часто встречается у ВИЧ-инфицированных пациентов [3, 4]. Иногда появление случаев туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей связывают с поражённостью туберкулезом крупного рогатого скота [2].

Туберкулез периферических лимфатических узлов представляет собой невоспалительные аденопатии, холодные и безболезненные, единичные или

множественные, которые имеют хроническое течение с тенденцией к фистулизации. Дифференциальный диагноз туберкулеза периферических лимфатических узлов проводится со злокачественными новообразованиями, различными бактериальными, вирусными и другими нетуберкулезными инфекциями.

Цель работы: определение особенностей туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей на основе изучения анамнеза, факторов риска возникновения туберкулеза, лабораторных показателей, эффективности лечения и исходов заболевания.

Материалы и методы исследования. Для анализа случаев заболеваний была собрана персонифицированная информация о каждом ребенке с туберкулезом периферических лимфатических узлов от момента его обращения за медицинской помощью до момента излечения. Анализировались данные анамнеза жизни и заболевания, жалобы при выявлении, результаты иммунодиагностики туберкулеза методом внутрикожного введения туберкулина (проба Манту) и/или аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскин-тест) и/или квантиферонового теста до момента выявления заболевания, показатели общего анализа крови до начала лечения и по его окончании. Проведена оценка диагностики заболевания на амбулаторном и стационарном этапе. Оценена эффективность лечения и исходы заболевания.

Для изучения факторов, способствующих возникновению туберкулеза у детей анализируемой группы, были выделены следующие группы:

- эпидемические факторы: контакт с пациентом, страдающим туберкулезом; тубинфицирование в анамнезе по данным результатов иммунодиагностики;
- медицинские факторы: наличие сопутствующих заболеваний и состояний, способствующих возникновению туберкулеза, наличие перенесенных заболеваний;
- социальные факторы: социально опасное положение ребенка связанное с асоциальным поведением его родителей; нуждаемость ребенка в государственной защите; миграция семьи; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия.

Обработка количественных показателей проводилась с помощью вычисления критерия Стьюдента. Вычисляемые коэффициенты сопоставлялись с их критическим значением для 5 % уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. Анализируемая группа включала 13 детей с туберкулезом периферических лимфатических узлов. В группе преобладали лица женского пола: 10 девочек (76,9 %) и 3 мальчика (23,1 %). Средний возраст детей анализируемой группы составил $9,0 \pm 4,7$ лет.

Нами проанализированы жалобы при выявлении заболевания у каждого ребенка. У всех детей заболевание туберкулезом периферических лимфатических узлов было выявлено при обращении за медицинской помощью по жалобам. Все дети анализируемой группы жаловались на припухлость в области лимфатических узлов и окружающих мягких тканей. У 53,8 % детей припухлость в области лимфатических узлов носила болезненный характер, особенно при пальпации, у 46,2 % детей болезненности не отмечалось. У 53,8 % детей отмечалось острое начало заболевания, субфебрильная температуры тела, у 46,2 % детей подъем температуры тела отсутствовал. Следовательно, у детей анализируемой группы отсутствовали специфические симптомы, и заподозрить заболевание туберкулезом периферических лимфатических узлов на первом этапе оказания медицинской помощи не представлялось возможным.

В большинстве случаев у детей анализируемой группы отмечено поражение шейной группы лимфатических узлов (46,2 %), реже в специфическое воспаление вовлекались паховые узлы (23,1 %). По одному случаю отмечалось туберкулезное поражение подбородочных, подчелюстных и подчелюстных узлов. У одного ребенка был выявлен туберкулез нескольких групп лимфатических узлов. У большинства детей

(84,6 %) специфическое воспаление лимфатических узлов имело односторонний характер, у двух детей (15,4 %) отмечалось двустороннее поражение. Осложненное течение туберкулеза периферических лимфатических узлов с образованием свища отмечено у одного ребенка.

Мы проанализировали наличие эпидемических, медицинских и социальных факторов риска возникновения туберкулеза у детей анализируемой группы. Как показало наше исследование, у 66,7 % детей анализируемой группы факторы риска возникновения туберкулеза отсутствовали. Только у одной трети детей (33,3 %) имелись какие-либо факторы риска возникновения заболевания.

Эпидемические факторы риска возникновения туберкулеза, а именно – контакт с пациентом, страдающим туберкулезом, не был установлен ни у одного из всех детей анализируемой группы. Только в одном случае, при детальном анализе истории жизни ребенка было обнаружено, что его мать болела туберкулезом 13 лет назад.

Медицинские факторы риска, а именно, наличие различных сопутствующих или перенесенных заболеваний имелись только у трети детей анализируемой группы (33,3 %). У них отмечались заболевания верхних дыхательных путей, пневмония, пищевая аллергия.

У одного ребенка из анализируемой группы имелся социальный фактор. Мать ребенка была лишена родительских прав, бродяжничала. Опекунем ребенка была бабушка.

Таким образом, только одна треть детей (33,3 %) с туберкулезом периферических лимфатических узлов имела факторы риска заболевания. У большинства детей (66,7 %) анализируемой группы не было выявлено никаких факторов риска заболевания туберкулезом, что затрудняло постановку диагноза при первичном обращении за медицинской помощью.

Нами проанализированы данные лабораторного обследования (иммунодиагностики и показателей общего анализа крови) детей анализируемой группы до установления у них диагноза туберкулеза периферических лимфатических узлов.

Данные иммунодиагностики туберкулеза у детей анализируемой группы не имели информативный характер для дифференциальной диагностики и установления диагноза туберкулеза. В равном количестве случаев (по 33,3 %) у детей анализируемой группы встречались положительные, сомнительные и отрицательные результаты иммунодиагностики, проведенной методом внутрикожного введения туберкулина (проба Манту) и/или аллергена туберкулезного рекомбинантного (диаскинтест) и/или квантиферонового теста. Это указывало на то, что туберкулезом периферических лимфатических узлов заболели дети, как в периоде первичного инфицирования, так и в более позднем периоде. Дети с отрицательными результатами иммунодиагностики, по всей видимости, заболели туберкулезом периферических лимфатических узлов в периоде первичного инфицирования. В этих случаях туберкулез периферических лимфатических узлов был первичного генеза. Заболевание туберкулезом детей, инфицированных микобактериями туберкулеза ранее, было, по нашему мнению обусловлено реинфекцией.

Проанализированы показатели общего анализа крови у детей анализируемой группы на момент их обращения за медицинской помощью. Большинство показателей общего анализа крови у детей было в пределах возрастной нормы. Следовательно, эти показатели были неинформативны для дифференциальной диагностики и установления диагноза туберкулеза. Среднее количество гемоглобина составило $126,25 \pm 10,49$ г/л; СОЭ – $15,08 \pm 12,39$ мм/час; среднее содержание эритроцитов – $4,86 \pm 0,52 \times 10^{12}$ /л; среднее содержание лейкоцитов – $7,32 \pm 2,82 \times 10^9$ /л; среднее содержание палочкоядерных лейкоцитов – $5,12 \pm 3,04$ %; среднее содержание эозинофилов $5,09 \pm 3,75$ %; среднее содержание сегментоядерных лейкоцитов $43,67 \pm 11,59$ %; среднее

содержание лимфоцитов $37,58 \pm 13,79$ %; среднее содержание моноцитов $8,64 \pm 6,80$ %; среднее содержание тромбоцитов $280,00 \pm 80,37 \times 10^9$ /л.

Таким образом, данные лабораторного обследования (результаты иммунодиагностики и показатели общего анализа крови) не имели информативный характер для дифференциальной диагностики и установления диагноза туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей анализируемой группы.

В виду отсутствия специфических симптомов заболевания, отсутствия указания на контакт с пациентом, страдавшим туберкулезом, неинформативных данных иммунодиагностики и показателей общего анализа крови, всем детям анализируемой группы на амбулаторном этапе была назначена антибактериальная и неспецифическая противовоспалительная терапия. Однако дальнейшее наблюдение за состоянием здоровья детей показало, что проведение вышеуказанной терапии было не эффективно. Из-за отсутствия эффекта на амбулаторном этапе, по окончании антибактериальной и неспецифической противовоспалительной терапии дети госпитализировались в стационар, чаще всего в хирургическое отделение. Всем детям было проведено удаление или вскрытие лимфатических узлов, биопсия. По результатам проведенной биопсии был верифицирован диагноз туберкулеза и дети были госпитализированы в специализированный стационар.

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что в виду отсутствия специфических симптомов заболевания, данных о наличии контакта с пациентом, страдавшим туберкулезом, неинформативных данных иммунодиагностики, показателей общего анализа крови дифференциальная диагностика туберкулеза периферических лимфатических узлов у детей на амбулаторном этапе крайне затруднена. Только результаты биопсии пораженных лимфатических узлов позволяют верифицировать диагноз туберкулеза у ребенка.

В специализированном стационаре детям назначалась противотуберкулезная терапия. Средняя продолжительность стационарного лечения детей анализируемой группы составила $57,6 \pm 37,3$ дней. Все дети были выписаны на амбулаторный этап лечения с улучшением.

По окончании стационарного лечения большинство показателей общего анализа крови у детей анализируемой группы было в пределах возрастной нормы. При сравнении этих показателей с показателями общего анализа крови до начала лечения они достоверно не изменились. Среднее количество гемоглобина составило $129,09 \pm 9,01$ г/л ($p > 0,5$); СОЭ – $7,27 \pm 5,00$ мм/час ($p > 0,5$); среднее содержание эритроцитов – $4,75 \pm 0,26 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,5$); среднее содержание лейкоцитов – $6,12 \pm 2,14 \times 10^9$ /л ($p > 0,5$); среднее содержание эозинофилов $4,75 \pm 2,55$ % ($p > 0,5$); среднее содержание сегментоядерных лейкоцитов $39,36 \pm 19,87$ % ($p > 0,5$); среднее содержание лимфоцитов $43,18 \pm 15,42$ % ($p > 0,5$); среднее содержание моноцитов $11,45 \pm 8,95$ % ($p > 0,5$); среднее содержание тромбоцитов $234,10 \pm 115,20 \times 10^9$ /л ($p > 0,5$). Единственным показателем, который достоверно изменился, по сравнению аналогичным показателем до начала лечения было среднее содержание палочкоядерных лейкоцитов. По окончании лечения на стационарном этапе среднее содержание палочкоядерных лейкоцитов у детей анализируемой группы достоверно снизилось с $5,12 \pm 3,04$ % до $1,60 \pm 0,89$ %, t-критерий Стьюдента равен 3,07; различия статистически значимы $p = 0,011843$.

При дальнейшем динамическом наблюдении за детьми выявлено, что у всех детей анализируемой группы отмечалось благоприятное течение заболевания, стойкое заживление. Обострений и рецидивов туберкулеза периферических лимфатических узлов у них не отмечалось.

Выводы. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Туберкулез периферических лимфатических узлов у детей выявляется при обращении за медицинской помощью по жалобам.

2. Наиболее частой локализацией туберкулезного процесса в периферических лимфатических узлах у детей является шейная группа. У большинства детей наблюдается одностороннее поражение.

3. У 66,7 % детей с туберкулезом периферических лимфатических узлов факторы риска возникновения туберкулеза отсутствовали. Контакт с пациентом, страдающим туберкулезом, не был установлен ни у одного ребенка.

5. Данные иммунодиагностики туберкулеза у детей с туберкулезом периферических лимфатических узлов не имели информативный характер для верификации туберкулезного поражения, поскольку отрицательный, сомнительные и положительные результаты встречались в равном количестве случаев.

6. Показатели общего анализа крови у детей с туберкулезом периферических лимфатических узлов до лечения были в пределах возрастной нормы и не имели информативный характер для верификации диагноза туберкулеза.

7. Результаты биопсии пораженных лимфатических узлов позволили верифицировать диагноз туберкулеза у всех детей анализируемой группы.

8. В результате проведенного лечения у детей с туберкулезом периферических лимфатических узлов отмечалось достоверное снижение процентного содержания палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови.

9. Прогноз течения заболевания туберкулезом периферических лимфатических узлов у детей благоприятный.

Литература

1. Самцов, В. С. Курс лекций по фтизиатрии : учеб. пособие для студентов 4 и 6 курсов лечеб.-профилакт. фак. мед. вузов / В. С. Самцов, И. Н. Горбач ; Витебский государственный медицинский университет. – Витебск: ВГМУ, 2001. – 142 с.

2. Туберкулез у детей и подростков: Руководство для врачей / Под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. – Л.: Медицина, 1987. – 288 с.

3. Handa, U. Nodal tuberculosis revisited: a review. / U. Handa, I. Mundi, S. Mohan // J. Infect. Dev. Ctries. – 2012; Vol. 6 (1). P. 6–12.

4. Arora, V.K. Extra pulmonary tuberculosis. / V.K. Arora, K.K. Chopra // Indian J. Tuberc. – 2007. Vol. 54(4). P. 165–7.

FEATURES OF TUBERCULOSIS OF PERIPHERAL LYMPH NODES IN CHILDREN

Gorbach L.A.

Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The objective of this study was to research of 13 cases of tuberculosis of peripheral lymph nodes in children. Epidemic, medical, and social factors of risk of tuberculosis in children are studied. Localisation of tuberculosis of peripheral lymph nodes was analyzed. The data history of life and disease, clinical features, immunodiagnosis of tuberculosis, the main indicators of clinical blood analysis in children was analyzed. The significance of the immunodiagnosis and total blood analysis for differential diagnosis and diagnosis of tuberculosis of peripheral lymph nodes in children is defined. The effectiveness of treatment of children is evaluated. Outcomes of tuberculosis of peripheral lymph nodes in children are studied.

Keywords: tuberculosis of peripheral lymph nodes, children.

Поступила 31.07.2019

РЕЦИДИВЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

Горбач Л.А.

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

Резюме. Проведено изучение частоты и детерминант рецидивов туберкулеза органов дыхания у 114 детей по результатам 5-летнего наблюдения. Установлено, что рецидивы туберкулеза органов дыхания чаще отмечались у детей старшего возраста. У детей младшего возраста чаще отмечалось благоприятное течение и стойкое излечение туберкулеза. У детей с рецидивами по сравнению с детьми без рецидивов при первичном заболевании достоверно чаще выявлялась инфильтративная форма туберкулеза, полости распада, бактериовыделение и множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Полученные нами результаты могут быть использованы для формирования групп высокого риска по развитию рецидивов туберкулеза органов дыхания у детей.

Ключевые слова: дети, туберкулез, рецидивы.

Введение. Течение туберкулеза может осложняться рецидивом заболевания [1]. При этом под рецидивом понимают случай повторного заболевания туберкулезом после предшествующего случая, который был признан клинически излеченным. Причинами рецидива туберкулеза являются два процесса, которые клинически невозможно разделить: эндогенная реактивация туберкулезного процесса, возникшая после ранее зарегистрированного излечения, а также экзогенная реинфекция новыми штаммами микобактерий туберкулеза [2]. Рецидив туберкулеза имеет значительные негативные последствия для пациента, которые включают увеличение затрат на повторное лечение, высокий риск возникновения осложнений туберкулеза и смертности от него.

В связи с тем, что эпидемическая значимость выявления рецидива туберкулеза также велика, как и выявление нового случая заболевания, экспертами Всемирной организации здравоохранения абсолютное число выявляемых случаев рецидивов туберкулеза включено в общее число случаев выявленных заболеваний туберкулезом. Исходя из этого, общий показатель заболеваемости туберкулезом населения вычисляется на основании суммы абсолютного числа новых случаев заболеваний и случаев рецидивов туберкулеза. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в мире в 2017 году было зарегистрировано 6 444 278 новых случаев и рецидивов туберкулеза. Расчетное число случаев заболеваний туберкулезом, включая ВИЧ-инфицированных лиц, в 2017 году в мире составило 10 000 тысяч человек [9 000–11 100], заболеваемость туберкулезом – 133 на 100 тысяч человек [120–148]. В Республике Беларусь расчетное число случаев заболеваний туберкулезом, включая ВИЧ-инфицированных лиц, в 2017 году составило 3,5 тысяч человек [2,7–4,4], заболеваемость туберкулезом – 37 на 100 тысяч человек [28–46] [3].

Увеличение заболеваемости рецидивами туберкулеза в популяции следует рассматривать как крайне неблагоприятный прогностический показатель, который свидетельствует об эпидемическом неблагополучии, низкой эффективности лечения. Снижение заболеваемости рецидивами туберкулеза должно быть одной из главных задач каждой национальной программы борьбы с туберкулезом, поскольку без решения этой проблемы ликвидация туберкулеза невозможна.

Цель работы: изучение частоты и детерминант рецидивов туберкулеза органов дыхания у детей по результатам 5-летнего наблюдения.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследования были собраны анамнестические данные, результаты клинико-лабораторного обследования

114 детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Критериями включения в исследуемую группу были: возраст от 0 до 18 лет, наличие туберкулеза органов дыхания, верифицированного бактериологическим и/или рентгенологическим и/или гистологическим методами. В вышеуказанной группе проведен мониторинг эффективности лечения первичного случая заболевания туберкулезом, его исходов в течение 5 лет после выявления. В процессе изучения установлено, что среди 114 детей у 13 (11,4 %) отмечались рецидивы туберкулеза органов дыхания. По результатам этой работы из 114 детей нами были сформированы две группы исследования. В первую группу были включены 13 детей с рецидивами туберкулеза, во вторую группу – 101 ребенок без рецидивов туберкулеза, с благоприятным течением туберкулеза и стойким клиническим излечением в течение 5 лет. Проведено изучение различных факторов, характеристик первичного заболевания туберкулезом у детей двух групп для выявления детерминант рецидивов туберкулеза органов дыхания.

Мы сравнили две группы исследования по половому составу и среднему возрасту детей. Нами проанализированы методы выявления первичного случая заболевания туберкулезом у каждого ребенка: по жалобам при обращении в лечебное учреждение, при профилактической флюорографии, с помощью иммунодиагностики туберкулеза, при бактериологическом обследовании.

В ходе исследования изучены три категории факторов, способствующих возникновению первичного случая заболевания туберкулезом:

- эпидемические: контакт с пациентом с туберкулезом;
- медицинские: наличие сопутствующих заболеваний, способствующих возникновению туберкулеза (хронические неспецифические заболевания легких, вирусные инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания центральной нервной системы, сахарный диабет, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т.п.);
- социальные: социально опасное положение ребенка (в соответствии с действующим законодательством); миграция семьи из страны с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом; низкий уровень материального положения семьи; неблагоприятные жилищно-бытовые условия; асоциальное поведение родителей ребенка.

У каждого ребенка двух анализируемых групп по данным анамнеза и медицинской документации проведена оценка наличия эпидемических, медицинских и социальных факторов риска возникновения первичного заболевания туберкулезом органов дыхания.

Проведен анализ клинических характеристик первичного заболевания туберкулезом (клинические формы туберкулеза, наличие полостей распада, бактериовыделения, множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам) в двух группах детей. Обработка данных проводилась с использованием двух статистических методов: количественные показатели сравнивались с помощью вычисления критерия Стьюдента, качественные – с использованием критерия хи-квадрат. Вычисляемые критерии сопоставлялись с их критическим значением для 5 % уровня значимости.

Результаты исследования и обсуждение. В первой группе было 5 мальчиков (38,5 %) и 8 девочек (61,5 %). Во второй группе было 46 мальчиков (45,5 %) и 55 девочек (54,5 %). Различия между группами по полу недостоверно: хи-квадрат = 0,234; $p=0,629$. Следовательно, сравниваемые группы не отличались между собой по половому составу.

Средний возраст детей первой группы составил $15,3 \pm 1,6$ лет. Средний возраст детей второй группы был ниже, составил $13,4 \pm 5,0$ лет. Различия между группами по возрасту достоверно ($t=2,79$; $p=0,006$). Это указывало на то, что рецидивы туберкулеза органов дыхания чаще отмечались у детей старшего возраста, а благоприятное течение

туберкулеза со стойким клиническим излечением, без рецидивов заболевания чаще отмечалось у детей младшего возраста.

В группе детей с рецидивами лидирующее место среди всех имеющихся методов выявления туберкулеза принадлежало выявлению заболевания по жалобам при обращении в лечебное учреждение. Этим методом было выявлено первичное заболевание у 8 детей (61,5 %). Второе место по значимости в этой группе принадлежало профилактической флюорографии. Этим методом был обнаружен первичный случай заболевания туберкулезом у 4 детей (30,8 %). Только у одного ребенка (7,7 %) этой группы заболевание было выявлено с помощью метода иммунодиагностики.

В группе детей без рецидивов туберкулеза лидирующее место принадлежало выявлению первичного случая заболевания с помощью профилактической флюорографии. Этим методом заболевание было выявлено у 47 детей (46,5 %). Второе место по значимости в этой группе принадлежало выявлению туберкулеза по жалобам при обращении в лечебное учреждение. Этим методом был обнаружен туберкулез у 33 детей (32,7 %). У 21 ребенка (20,8 %) этой группы заболевание было выявлено методом иммунодиагностики. При сравнении полученных данных в обеих анализируемых группах с помощью вычисления критерия хи-квадрат достоверного различия не получено: хи-квадрат = 4,332; $p=0,115$. Это свидетельствовало о том, что имеющиеся методы выявления заболевания имели одинаковую значимость в обнаружении первичного случая туберкулеза как в группе детей с рецидивами, так и в группе детей без рецидивов.

В группе детей с рецидивами заболевания у 4 детей (30,8 %) был установлен контакт с пациентом с туберкулезом органов дыхания. У 9 детей (69,2 %) контакта не выявлено. В группе детей без рецидивов у 43 детей (42,6 %) был установлен контакт с пациентами с туберкулезом, у 58 детей (57,4 %) контакт не выявлено. При сравнении групп по данному признаку достоверного различия не получено: хи-квадрат = 0,662; $p=0,416$. Следовательно, группы детей с рецидивами и без рецидивов туберкулеза не отличались между собой по частоте выявления контакта с пациентами с туберкулезом органов дыхания.

У 7 детей (53,8 %) первой группы имелись различные сопутствующие заболевания и состояния, которые могли способствовать возникновению туберкулеза. Во второй группе это отмечалось у 40 детей (39,6 %). Различие между группами по данному показателю недостоверно: хи-квадрат = 0,964; $p=0,327$. Таким образом, различные сопутствующие заболевания и состояния, которые могли способствовать возникновению туберкулеза, встречались при первичном заболевании детей одинаково часто, как в группе детей с рецидивами, так и в группе детей без рецидивов.

Социальные факторы возникновения заболевания встречались редко как в первой, так и во второй группе. Только у одного ребенка (7,7 %) первой группы был выявлен социальный фактор. У 9 детей (8,9 %) второй группы был установлен социальный фактор. Различие между группами по данному параметру недостоверно: хи-квадрат = 0,021; $p=0,884$. Следовательно, у детей обеих групп одинаково часто встречались социальные факторы, которые могли способствовать возникновению первичного случая заболевания туберкулезом.

Проведено сравнение клинической структуры заболеваний у детей первой и второй групп по формам туберкулеза, наличию полостей распада, бактериовыделения микобактерий туберкулеза, множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

В первой группе детей наиболее часто встречаемой формой был инфильтративный туберкулез. Он был зарегистрирован у 12 детей (92,3 %). Во второй группе инфильтративный туберкулез встречался значительно реже, только у 39 детей (38,6 %). При сравнении групп по данному признаку получено достоверное различие:

хи-квадрат = 13,431; $p < 0,001$. Таким образом, при первичном заболевании инфильтративный туберкулез встречался чаще у детей с рецидивами по сравнению с детьми без рецидивов.

Полости распада были выявлены у 12 детей первой группы, что составило 92,3 % от всех детей этой группы. Во второй группе полости распада были зарегистрированы намного реже, только у 18 детей, что составило 17,8 % от всех детей этой группы. При сравнении полученных данных получено достоверное различие между двумя анализируемыми группами: хи-квадрат = 32,955; $p < 0,001$. Следовательно, в группе детей с рецидивами полости распада при первичном заболевании туберкулезом отмечались значительно чаще по сравнению с детьми без рецидивов.

В первой группе бактериовыделение отмечалось у 12 детей, что составило 92,3 % от всех детей этой группы. Во второй группе бактериовыделение отмечалось значительно реже – только у 19 детей, что составило 18,8 % от всех детей этой группы. При сравнении данных показателей выявлено достоверное различие между двумя анализируемыми группами: хи-квадрат = 31,424; $p < 0,001$. Таким образом, в группе детей с рецидивами бактериовыделение при первичном заболевании отмечалось значительно чаще по сравнению с детьми без рецидивов.

Множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам была выявлена у 10 детей первой группы (76,9 %) и у 3 детей второй группы (3,0 %). При сравнении групп по данному параметру получено достоверное различие: хи-квадрат = 62,347; $p < 0,001$. Таким образом, у детей с рецидивами по сравнению с детьми без рецидивов при первичном заболевании туберкулезом множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза встречалась значительно чаще. Это свидетельствовало о более выраженной тяжести первичного заболевания у детей с рецидивами по сравнению с детьми без рецидивов.

Таким образом, детерминантами возникновения рецидивов туберкулеза органов дыхания у детей были следующие параметры первичного заболевания: наличие инфильтративной формы туберкулеза, полостей распада, бактериовыделения микобактерий туберкулеза, множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Полученные нами результаты могут быть использованы для формирования групп высокого риска по развитию рецидивов заболевания, а также для проведения научно обоснованных мероприятий по предупреждению возникновения рецидивов туберкулеза органов дыхания у детей.

Выводы. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Рецидивы туберкулеза органов дыхания чаще отмечались у детей старшего возраста. У детей младшего возраста чаще отмечалось благоприятное течение туберкулеза со стойким излечением, без рецидивов заболевания.

2. Группы детей с рецидивами и без рецидивов туберкулеза не отличались между собой по методам выявления первичного заболевания. Выявление по жалобам, с помощью иммунодиагностики и профилактической флюорографии имело одинаковую значимость как в группе детей с рецидивами, так и в группе детей без рецидивов.

3. Группы детей с рецидивами и без рецидивов достоверно не отличались между собой по частоте выявления контакта с пациентами с туберкулезом, по частоте выявления различных сопутствующих заболеваний и состояний, по частоте выявления социальных факторов, которые могли способствовать возникновению первичного случая туберкулеза.

4. У детей с рецидивами по сравнению с детьми без рецидивов при первичном заболевании достоверно чаще выявлялась инфильтративная форма туберкулеза.

5. У детей с рецидивами по сравнению с детьми без рецидивов при первичном заболевании достоверно чаще выявлялись полости распада, бактериовыделение и множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза

к противотуберкулезным препаратам. Это свидетельствовало о более выраженной тяжести первичного заболевания у детей с рецидивами по сравнению с детьми без рецидивов.

6. Детерминантами возникновения рецидива туберкулеза органов дыхания у детей были следующие параметры первичного заболевания: наличие инфильтративной формы туберкулеза, полостей распада, бактериовыделения микобактерий туберкулеза, множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

7. Полученные результаты исследования могут быть использованы для формирования групп высокого риска по развитию рецидивов туберкулеза органов дыхания у детей.

Литература

1. Самцов, В. С. Курс лекций по фтизиатрии : учеб. пособие для студентов 4 и 6 курсов лечеб.-профилакт. фак. мед. вузов / В. С. Самцов, И. Н. Горбач ; Витебский государственный медицинский университет. – Витебск : ВГМУ, 2001. – 142 с.

2. Lambert ML, Hasker E, Van Deun A, Roberfroid D, Boelaert M, Van der Stuyft P. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect Dis.* 2003;3(5):282–7.

3. Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 243 p.

RECURRENCES OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Gorbach L.A.

Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The study aim was to research the frequency, determinants of recurrence of pulmonary tuberculosis in children. The study was conducted in two groups: 13 children with recurrence of pulmonary tuberculosis (the first group) and 101 children without recurrence (the second group). We analyzed the parameters of the first tuberculosis disease before detecting a recurrence of pulmonary tuberculosis in children. Clinical, bacteriological, X-ray methods and statistical analysis have been applied. It was found that recurrence of pulmonary tuberculosis were more often observed in older children. The determinants of recurrence of tuberculosis in children were the following parameters of the primary disease: the presence of an infiltrative form of tuberculosis, chest x-ray cavitation, bacterial excretion of *Mycobacterium tuberculosis*, multidrug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to antituberculosis drugs.

Key words: children, tuberculosis, recurrence.

Поступила 06.08.2019

РИСК ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ОЧАГАХ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Горбач Л.А.

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

Резюме. Проведено вычисление относительных рисков возникновения туберкулеза у детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции по отношению к детям и подросткам, которые не проживают в очагах. Установлено,

что относительные риски в очагах были выше в 60,247 – 103,056 раз у детей и в 45,271–192,975 раз у подростков. Самые высокие относительные риски отмечались в очагах с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Они составили 103,056 [48,215 – 220,275] у детей и 192,975 [119,607 – 311,350] у подростков. Полученные результаты могут быть использованы для разработки дифференцированных подходов к профилактике туберкулеза у детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции.

Ключевые слова: риск, очаг туберкулезной инфекции, дети, подростки.

Введение. Очаг туберкулезной инфекции – это место постоянного проживания пациента, больного туберкулезом и выделяющего в окружающую среду микобактерии туберкулеза с мокротой, мочой, гнойным отделяемым из свищей, менструальной кровью [1]. Все люди, проживающие с таким пациентом, являются контактными и имеют высокий риск возникновения туберкулеза. Особо опасным в плане возникновения туберкулеза является нахождение в очаге туберкулезной инфекции детей и подростков.

Профилактические мероприятия в очаге туберкулезной инфекции являются одними из самых важных среди всех остальных направлений противотуберкулезной работы. Именно от эффективности их проведения зависит достижение целевых показателей по туберкулезу, определенных в глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения по ликвидации туберкулеза, которая поддержана Республикой Беларусь [2].

Несмотря на значительное сокращение численности пациентов, больных туберкулезом, в последние годы, проблема лекарственно-устойчивого туберкулеза является чрезвычайно актуальной в Республике Беларусь. Согласно данным Глобального доклада по туберкулезу Всемирной организации здравоохранения в 2017 г. удельный вес множественно лекарственно-устойчивых форм среди впервые выявленных случаев туберкулеза был выше в 10,9 раза в Республике Беларусь по сравнению с мировым показателем: 38 % в Республике Беларусь, 3,5 % в мире [3]. В этом же году удельный вес множественно лекарственно-устойчивых форм среди ранее леченых случаев туберкулеза в Республике Беларусь в 3,7 раза превысил общемировой показатель: 67 % в Республике Беларусь, 18 % в мире [3]. В целом заболеваемость множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом в 2017 году в Республике Беларусь в 3,5 раза была выше среднемирового уровня: 26,0 на 100 тысяч человек в Республике Беларусь, 7,4 на 100 тысяч человек в мире [3].

В сложившихся эпидемических условиях оценка рисков возникновения туберкулеза у детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции с разной чувствительностью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, является весьма актуальной. Исследования в этом направлении позволяют оценить эффективность и наметить пути по улучшению противотуберкулезной работы в очагах туберкулезной инфекции.

Цель работы: вычисление и сравнение относительных рисков возникновения активного туберкулеза у детей и подростков, которые проживают в очагах лекарственно-чувствительной и лекарственно-устойчивой (с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам) туберкулезной инфекции, в сравнении с детьми и подростками, которые не проживают в очагах.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были дети и подростки с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза.

Для исследования были использованы следующие критерии включения: возраст от 0 до 17 лет; верифицированный бактериологическими и/или рентгенологическими и/или гистологическими методами диагноз активного туберкулеза, установленного впервые в жизни; проживание в Республике Беларусь.

Все дети и подростки с туберкулезом были разделены на две группы: в первую группу было включено 40 детей и подростков, которые проживали в очагах туберкулезной инфекции, во вторую группу – 325 детей и подростков, которые не проживали в очагах.

В ходе исследования дети первой группы были разделены дополнительно на две подгруппы. В первую подгруппу было включено 7 детей, которые проживали в очагах с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, во вторую подгруппу – 8 детей, которые проживали в очагах лекарственно-чувствительной туберкулезной инфекции.

Подростки первой группы были также разделены на две подгруппы по такому же принципу. В первую подгруппу было включено 18 подростков, которые проживали в очагах с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, во вторую подгруппу – 7 подростков, которые проживали в очагах лекарственно-чувствительной туберкулезной инфекции.

Для вычисления относительных рисков туберкулеза использовались данные ведомственной отчетности Министерства здравоохранения Республики Беларусь об эпидемической ситуации по туберкулезу и результатах лечения пациентов, больных туберкулезом. Из данных отчетности были взяты сведения о численности детей и подростков, проживающих с лицами, страдающими туберкулезом с бактериовыделением в очагах туберкулезной инфекции, а также сведения о численности детей и подростков, проживающих в очагах с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. На основании вышеуказанных сведений нами была вычислена численность детей и подростков, проживающих в очагах лекарственно-чувствительной туберкулезной инфекции.

Помимо этого, нами были использованы данные Национального статистического комитета Республики Беларусь о численности детского населения в возрасте от 0 до 14 лет и о численности подросткового населения в возрасте от 15 до 17 лет.

Для вычисления относительных рисков возникновения туберкулеза у детей и подростков была применена четырехпольная таблица сопряженности, представленная ниже.

Показатели	Исход есть – заболел туберкулезом (1)	Исхода нет (0)	Всего
Фактор риска есть – проживание в очаге туберкулезной инфекции (1)	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A+B+C+D

В ячейки таблицы вносились следующие данные: число детей или подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции и заболевших туберкулезом (A), число детей или подростков, не проживающих в очагах туберкулезной инфекции и заболевших туберкулезом (C), численность детей или подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, но не заболевших туберкулезом (B), численность детского или подросткового населения без учета численности детей или подростков, заболевших туберкулезом и проживающих в очагах туберкулезной инфекции (D).

Значение относительного риска высчитывалось по указанной ниже формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)}$$

где A, B, C, D – численность детей/подростков в ячейках таблицы сопряженности.

После вычисления значения относительного риска нами определялись значения границ доверительного интервала – 95% по двум указанным ниже формулам:

формула расчета верхней границы доверительного интервала:

$$e^{\ln(RR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}$$

формула расчета нижней границы доверительного интервала:

$$e^{\ln(RR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}$$

Вычисленные значения относительного риска и границ доверительного интервала сравнивались с единицей. Если относительный риск имел значение выше 1, то делался вывод о том, что исследуемый фактор повышает риск возникновения туберкулеза у детей и подростков. Одновременно проводилась оценка значений верхней и нижней границ 95 % доверительного интервала. Если значения нижней и верхней границы доверительного интервала находились по одну сторону от 1, то есть доверительный интервал не включал 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между анализируемым фактором и возникновением туберкулеза у детей и подростков с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95 % доверительного интервала была меньше 1, а верхняя – больше 1, то делался вывод об отсутствии статистической значимости исследуемого фактора на возникновение туберкулеза у детей или подростков, независимо от величины показателя относительного риска ($p > 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. В результате проведенных исследований и расчетов нами были получены достоверные, высокие по уровню относительные риски возникновения туберкулеза у детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции по отношению к детям и подросткам, которые не проживают в очагах туберкулезной инфекции.

У детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, относительные риски возникновения туберкулеза были в 60,247– 103,056 раз выше по сравнению с детьми, которые не проживают в очагах туберкулезной инфекции.

Аналогичная закономерность наблюдалась и у подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции. Относительные риски возникновения туберкулеза у них были в 45,271 – 192,975 раз выше по сравнению с подростками, которые не проживают в очагах туберкулезной инфекции.

Высокий уровень относительных рисков туберкулеза у данных контингентов детей и подростков свидетельствовал о том, что проводимые противотуберкулезные профилактические мероприятия в очагах туберкулезной инфекции являются неэффективными в настоящий момент в Республике Беларусь и должны быть пересмотрены.

Относительный риск заболевания туберкулезом у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции с лицами, страдающими туберкулезом с бактериовыделением, был высоким. Он составил 74,734 [43,818 – 127,464]. У подростков, проживающих в аналогичных очагах, относительный риск заболевания туберкулезом был также высоким. Он равнялся 100,846 [66,631– 152,631].

Полученные нами в ходе исследования высокие уровни относительных рисков возникновения туберкулеза у детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции с лицами, страдающими туберкулезом с бактериовыделением,

свидетельствовали об острой необходимости усиления профилактических мероприятий, проводимых этим детям и подросткам.

По нашему мнению, среди всех профилактических мероприятий, проводимых в очагах туберкулезной инфекции, приоритеты должны быть отданы изоляции ребенка/подростка из очага или изоляции пациента, проведению ребенку/подростку иммунизации против туберкулеза и мероприятиям, повышающим резистентность его организма.

В результате исследования нами были получены разные значения относительных рисков возникновения туберкулеза у детей, проживающих в очагах лекарственно-чувствительной и лекарственно-устойчивой (с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам) туберкулезной инфекции.

У детей, проживающих в очагах лекарственно-устойчивой туберкулезной инфекции, относительный риск заболевания туберкулезом был самым высоким. Он составил 103,056 [48,215 – 220,275].

Относительный риск заболевания туберкулезом у детей, проживающих в очагах лекарственно-чувствительной туберкулезной инфекции, был значительно ниже. Он был равен 60,247 [29,519– 122,959]. Эти данные представлены на рисунке 1.



Рисунок 1 – Относительные риски возникновения туберкулеза у детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции

На рисунке 1 видно, что в случае выявления множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам у источника риск возникновения туберкулеза у контактного ребенка повышался в 1,7 раза по сравнению с контактным ребенком из очага с лекарственно-чувствительной туберкулезной инфекцией.

При изучении рисков у подростков, проживающих в очагах лекарственно-чувствительной и лекарственно-устойчивой туберкулезной инфекции, обнаружена аналогичная закономерность. У подростков, которые проживают в очагах лекарственно-чувствительной туберкулезной инфекции, относительный риск возникновения туберкулеза составил 45,271 [21,336 – 96,055]. Он был значительно ниже относительного риска у подростков, которые проживают в очагах с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. В очагах с множественной лекарственной устойчивостью относительный риск возникновения туберкулеза у подростков был самым высоким и составил 192,975 [119,607– 311,350].

Полученные нами результаты расчетов относительных рисков туберкулеза у подростков представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 – Относительные риски возникновения туберкулеза у подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции

На рисунке 2 показано, что в случае выявления множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам у источника риск возникновения туберкулеза у контактного подростка повышался в 4,3 раза по сравнению с контактным подростком из очага с лекарственно-чувствительной туберкулезной инфекцией.

Выявленная нами закономерность доказывала необходимость пересмотра наблюдения за контактными детьми и подростками из очагов инфекции с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. По всей видимости, контактные дети и подростки, проживающие в таких очагах, должны быть не только разобщены от источника в обязательном порядке, но и нуждаются в дополнительных иммунологических обследованиях, которые должны проводиться чаще, чем у контактных детей из очагов лекарственно-чувствительной туберкулезной инфекции. По нашему мнению детям и подросткам из очагов с множественной лекарственной устойчивостью должны в обязательном порядке назначаться средства, повышающие резистентность организма с учетом результатов иммунологических обследований.

Таким образом, проведенные нами исследования выявили высокие относительные риски возникновения туберкулеза у детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции по отношению к детям и подросткам, которые не проживают в очагах туберкулезной инфекции. Они были выше в 60,247– 103,056 раз у детей и в 45,271 – 192,975 раз у подростков. Самые высокие относительные риски возникновения туберкулеза у детей и подростков отмечались в очагах с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Они составили 103,056 [48,215 – 220,275] у детей и 192,975 [119,607– 311,350] у подростков.

Полученные нами результаты указывали на необходимость усиления работы с детьми и подростками, проживающими в очагах туберкулезной инфекции. Мы полагаем, что приоритеты должны быть отданы изоляции ребенка/подростка из очага туберкулезной инфекции или изоляции пациента, проведению иммунизации против туберкулеза контактными детям и подросткам и мероприятиям, повышающим резистентность их организма. Мы считаем, что в современных условиях имеется необходимость предусмотреть увеличение кратности диспансерного наблюдения за детьми и подростками, проживающими в очагах туберкулезной инфекции с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, расширение объема их иммунологического обследования с последующим назначением соответствующих лекарственных средств.

Полученные нами результаты могут быть использованы для разработки дифференцированного подхода к диспансерному наблюдению и профилактике туберкулеза у детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции.

Выводы. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, относительные риски возникновения туберкулеза были в 60,247 – 103,056 раз выше по сравнению с детьми, которые не проживают в очагах туберкулезной инфекции.

2. У подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции, относительные риски возникновения туберкулеза были в 45,271 – 192,975 раз выше по сравнению с подростками, которые не проживают в очагах туберкулезной инфекции.

3. Самые высокие относительные риски возникновения туберкулеза отмечались у детей и подростков, проживающих в очагах с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. У детей этот относительный риск составил 103,056 [48,215 – 220,275], у подростков – 192,975 [119,607– 311,350].

4. Полученные нами результаты могут быть использованы для разработки дифференцированного подхода к диспансерному наблюдению и профилактике туберкулеза у детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции.

Литература

1. Самцов, В.С. Курс лекций по фтизиатрии: учеб. пособие для студентов 4 и 6 курсов лечеб.-профилактик. фак. мед. вузов / В.С. Самцов, И.Н. Горбач; Витебский государственный медицинский университет. – Витебск: ВГМУ, 2001. – 142 с.

2. The End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2015.19. 18 p.

3. Global Tuberculosis Report 2018 / World Health Organization. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva: World Health Organization; 2018. – 265 p.

RISK OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS RESIDING IN FOCI OF TUBERCULOSIS INFECTION

Gorbach L.A.

Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The aim of the work was to calculate the relative risks of tuberculosis in children and adolescents living in foci of tuberculosis infection. It was established that the relative risks were 60,247–103,056 times higher in children and 45,271–192,975 times in adolescents from foci of tuberculosis infection compared to children and adolescents who don't live in foci of tuberculosis infection. The highest relative risks of tuberculosis in children and adolescents were observed in foci with multidrug resistance of mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs. They amounted to 103,056 [48,215–220,275] in children and 192,975 [119,607–311,350] in adolescents.

Key words: risk, foci of tuberculosis infection, children, adolescents.

Поступила 16.09.2019

ТУБЕРКУЛЕЗ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ ИЗ СЕМЕЙНЫХ КОНТАКТОВ И С ИММУННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Горбач Л.А.

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

Резюме. Проведено изучение особенностей впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у 55 детей из семейных контактов, у 53 детей с иммунными нарушениями и у 13 детей, которые не имели семейных контактов и иммунных нарушений. Установлено, что у детей с иммунными нарушениями заболевание туберкулезом в 43,4 % случаев начиналось с появления жалоб, отмечалась более высокая частота выявления полостей распада (18,9 %), что свидетельствовало о более выраженной клинической картине заболевания при наличии иммунных нарушений. Относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания у детей из семейных контактов составил 4,231 [2,312 – 7,743], у детей с иммунными нарушениями – 4,077 [2,223 – 7,478].

Ключевые слова: дети, туберкулез, контакты, иммунные нарушения.

Введение. В последние годы в мире остается относительно стабильным расчетное число лиц впервые заболевших туберкулезом. Согласно данным Глобального доклада по туберкулезу в 2018 году в целом около 10 миллионов человек заболело туберкулезом [1]. Бремя туберкулеза имеет значительные различия по регионам мира [2]. Заболеваемость туберкулезом в разных странах колеблется от 5 до 500 новых случаев на 100 тысяч населения [1, 2]. В среднем в мире в 2018 году заболеваемость туберкулезом составила около 130 случаев на 100 тысяч населения [1]. Вместе с тем, регистрируемые темпы снижения заболеваемости туберкулезом отстают от темпов снижения заболеваемости, предусмотренных Стратегией по ликвидации туберкулеза Всемирной организации здравоохранения. Снижение заболеваемости туберкулезом в период 2015–2018 годы в мире составило всего 6,3 %, в то время как Стратегией запланировано снижение на 20 % за период 2015–2020 годы [1, 3].

Туберкулез регистрируется во всех половозрастных группах населения [1, 2]. Наибольшее число случаев туберкулеза традиционно отмечается у мужчин в возрасте старше 15 лет – 57 % в общей структуре впервые заболевших в 2018 году [1, 2]. Женщины старше 15 лет занимают 32 %, дети в возрасте младше 15 лет – 11 % в общей структуре всех заболевших в 2018 году [1].

В 2018 году 1120 тысяч детей в возрасте до 14 лет заболело туберкулезом, в том числе 582 тысячи мальчиков и 538 тысяч девочек [1].

Главной мерой, направленной на ликвидацию туберкулеза в мире, является снижение риска перехода латентной туберкулезной инфекции в заболевание туберкулезом, которое достигается путем проведения вакцинации БЦЖ и химиопрофилактики. Особенно активно эти медицинские вмешательства должны проводиться детскому населению в возрасте младше 5 лет, а также лицам из групп риска по возникновению туберкулеза. В 2018 году 153 страны мира информировали Всемирную организацию здравоохранения о проведении вакцинации БЦЖ в рамках национальных стандартов по иммунизации детского населения [1]. Согласно Глобальному докладу в 2018 году на 20 % увеличился охват химиопрофилактикой детей в возрасте младше 5 лет, проживающих в условиях домашних контактов с пациентами с туберкулезом: с 292 182 (2017 год) до 349 487 человек (2018 год) [1]. Таким образом, несмотря на значительные успехи в ликвидации туберкулеза в мире, проблема детского туберкулеза сохраняет свою актуальность.

Цель. Целью настоящей работы было изучение методов выявления, клинических особенностей впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у детей из семейных

контактов с пациентами с туберкулезом, у детей с иммунными нарушениями, у детей, которые не имели семейных контактов и иммунных нарушений, а также вычисление относительных рисков возникновения туберкулеза у детей.

Материал и методы исследования. Изучены анамнестические данные, сведения о методах выявления заболевания, результаты бактериологического, рентгенологического обследования 121 ребенка с туберкулезом органов дыхания. Критериями включения в исследование были: возраст пациента от 0 до 14 лет, наличие впервые в жизни установленного туберкулеза органов дыхания, верификация диагноза с помощью бактериологического и/или рентгенологического метода, проживание в Республике Беларусь на момент выявления заболевания.

Все обследуемые дети были разделены на три группы: в первую группу было включено 55 детей из семейных контактов с пациентами с туберкулезом, во вторую группу – 53 ребенка с иммунными нарушениями, в третью группу – 13 детей, которые не имели семейных контактов и иммунных нарушений. Случаи семейных контактов учитывались, если туберкулезом болел один или оба родителя ребенка, а также другие совместно проживающие родственники. В группу детей с иммунными нарушениями были включены дети, которые относились к категории часто и длительно болеющих детей и/или имели так называемые «фоновые заболевания»: верифицированные онкологические заболевания, ВИЧ-инфекцию [4].

В ходе исследования был вычислен средний возраст детей каждой группы, определена частота регистрации жалоб при выявлении заболевания, значимость различных методов выявления туберкулеза (иммунодиагностики, рентгенологического метода). Была определена и сопоставлена частота бактериовыделения, частота выявления полостей распада у детей каждой из трех анализируемых групп.

Обработка результатов исследования была проведена с помощью дисперсионного анализа, вычисления критерия хи-квадрат. Вычисляемые критерии оценивались в сопоставлении с их критическим значением для 5 % уровня значимости.

Определены относительные риски возникновения заболевания у детей из семейных контактов с пациентами с туберкулезом, у детей с иммунными нарушениями в сопоставлении с детьми, которые не имели семейных контактов и иммунных нарушений. Для вычисления рисков были использованы данные Национального статистического комитета Республики Беларусь о численности детского населения в возрасте от 0 до 14 лет. Вычисление рисков проводилось с помощью построения четырехпольных таблиц сопряженности, для оценки статистической значимости рисков определялись верхние и нижние границы доверительного интервала.

Результаты исследования и обсуждение. В первой группе детей из семейных контактов был 21 мальчик (38,2 %) и 34 девочки (61,8 %), то есть в этой группе преобладали девочки. Во второй группе детей с иммунными нарушениями было 34 мальчика (64,2%) и 19 девочек (35,8 %), следовательно, преобладали мальчики. В третьей группе детей без семейных контактов и иммунных нарушений было 7 мальчиков (53,8%) и 6 девочек (46,2%), то есть число мальчиков и девочек было почти одинаковым. Различие между группами по полу достоверно: хи-квадрат = 7,325; $p=0,026$. Следовательно, анализируемые группы детей отличались между собой по половому составу.

Средний возраст детей первой группы из семейных контактов составил $8,0 \pm 4,8$ лет, средний возраст детей второй группы с иммунными нарушениями – $9,8 \pm 4,0$ лет, средний возраст детей третьей группы без семейных контактов и иммунных нарушений – $8,4 \pm 4,1$ лет. Как показало наше вычисление, анализируемые группы детей не отличались между собой по среднему возрасту: различие между группами недостоверно: $F = 2,252$; $p=0,110$.

Проанализирована частота регистрации жалоб при выявлении туберкулеза органов дыхания у детей трех анализируемых групп. В группе детей из семейных

контактов в 20,0 % случаев (у 11 детей) были зарегистрированы жалобы при выявлении заболевания. В группе детей без семейных контактов и иммунных нарушений это наблюдалось несколько чаще, в 38,5 % случаев (у 5 детей). Самая высокая частота регистрации жалоб при выявлении заболевания отмечалась в группе детей с иммунными нарушениями: в 43,4 % случаев (у 23 детей). Различие между группами по данному признаку достоверно: хи-квадрат = 7,023; $p=0,030$. Следовательно, у детей с иммунными нарушениями заболевание туберкулезом органов дыхания в 43,4 % случаев начиналось с появления жалоб. Частота регистрации жалоб в этой группе детей была выше по сравнению с детьми из семейных контактов и по сравнению с детьми без семейных контактов и иммунных нарушений. Это косвенно указывало на более выраженную клиническую картину заболевания при его выявлении у детей с иммунными нарушениями.

Мы проанализировали методы выявления заболевания (иммунодиагностикой, рентгенологическим методом) у детей каждой группы. Методом иммунодиагностики был выявлен туберкулез органов дыхания у 7 детей группы без семейных контактов и иммунных нарушений, что составило 53,8 % случаев. У 1 ребенка этой группы (7,7 % случаев) заболевание было выявлено с помощью рентгенологического метода.

В группе детей с иммунными нарушениями методом иммунодиагностики туберкулез был выявлен у 18 детей или в 34,0 % случаев. У 12 детей (22,6 % случаев) этой группы заболевание было выявлено с помощью рентгенологического метода.

Следовательно, у детей с иммунными нарушениями и у детей без семейных контактов и иммунных нарушений наибольшую значимость среди методов выявления заболевания имела иммунодиагностика.

Как показало наше исследование, в группе детей из семейных контактов наибольшую значимость имел рентгенологический метод. С его помощью было выявлено заболевание у 32 детей или в 58,2 % случаев. Методом иммунодиагностики заболевание было выявлено у 12 детей этой группы, что составило 21,8 % случаев.

Различие между группами по методам выявления заболевания достоверно: хи-квадрат = 21,214; $p<0,001$. Следовательно, у детей с иммунными нарушениями, а также у детей без семейных контактов и иммунных нарушений определяющим методом выявления заболевания была иммунодиагностика. У детей из семейных контактов основным методом выявления туберкулеза был рентгенологический метод.

Нами была определена частота бактериовыделения при выявлении заболевания у детей каждой группы. В группе детей из семейных контактов бактериовыделение было выявлено у 5 детей или в 9,1 % случаев. В группе детей с иммунными нарушениями оно было зарегистрировано у 9 детей или в 17,0 % случаев. В группе детей без семейных контактов и без иммунных нарушений оно было отмечено у 1 ребенка, что составило 7,7 % случаев. Различие между группами по частоте бактериовыделения недостоверно: хи-квадрат = 1,844; $p=0,398$. Следовательно, бактериовыделение при выявлении заболевания встречалось одинаково редко у детей всех трех анализируемых групп.

Нами была определена частота регистрации полостей распада при выявлении заболевания в каждой группе. Самой высокой эта частота была в группе детей с иммунными нарушениями. Она составила 18,9 %: у 10 детей этой группы были выявлены полости распада. У детей из семейных контактов эта частота составила 1,8 %: у 1 ребенка этой группы была выявлена полость распада. В группе детей без семейных контактов и без иммунных нарушений не было выявлено полостей распада (0 %). Различие между группами по частоте выявления полостей распада достоверно: хи-квадрат = 10,950; $p=0,004$. Следовательно, у детей с иммунными нарушениями частота выявления полостей распада была самой высокой по сравнению с аналогичной частотой в группах детей из семейных контактов и детей без семейных контактов

и иммунных нарушений. Это указывало на более выраженную тяжесть впервые выявленного туберкулеза у детей с иммунными нарушениями.

В результате проведенных исследований и расчетов нами был получен достоверный, высокий по уровню относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания у детей из семейных контактов по отношению к детям без семейных контактов и иммунных нарушений. Этот относительный риск составил 4,231, нижняя граница 95 % доверительного интервала – 2,312; верхняя граница – 7,743.

Аналогичная закономерность наблюдалась и у детей с иммунными нарушениями. У этих детей также был получен достоверный, высокий по уровню относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания по отношению к детям без семейных контактов и иммунных нарушений. Однако его уровень был несколько ниже, по сравнению с относительным риском возникновения туберкулеза у детей из семейных контактов. Этот относительный риск составил 4,077, нижняя граница 95 % доверительного интервала – 2,223; верхняя граница – 7,478.

Полученные нами в ходе исследования высокие уровни относительных рисков возникновения туберкулеза органов дыхания у детей из семейных контактов и у детей с иммунными нарушениями доказывали необходимость усиления профилактических мероприятий, проводимых этим группам детей.

Полученные нами результаты могут быть использованы для оценки риска возникновения туберкулеза и проведения скрининга на туберкулез детей из семейных контактов и детей с иммунными нарушениями.

Выводы. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. У детей с иммунными нарушениями заболевание туберкулезом органов дыхания в 43,4 % случаев начиналось с появления жалоб. Частота регистрации жалоб в этой группе детей была выше (43,4 %) по сравнению с детьми из семейных контактов (20,0 %) и по сравнению с детьми без семейных контактов и иммунных нарушений (38,5 %). Различие между группами достоверно: хи-квадрат = 7,023; $p=0,030$. Это свидетельствовало о более выраженной клинической картине заболевания при его выявлении у детей с иммунными нарушениями.

2. У детей с иммунными нарушениями, а также у детей без семейных контактов и иммунных нарушений определяющим методом выявления заболевания была иммунодиагностика. С ее помощью было выявлено заболевание у 34,0 % детей с иммунными нарушениями и у 53,8 % детей без семейных контактов и иммунных нарушений. У детей из семейных контактов основным методом выявления туберкулеза был рентгенологический метод. С его помощью было выявлено заболевание у 58,2 % детей из семейных контактов. Различие между группами достоверно: хи-квадрат = 21,214; $p<0,001$.

3. Бактериовыделение при выявлении заболевания встречалось одинаково редко у детей всех трех анализируемых групп: в группе детей из семейных контактов – в 9,1 % случаев, в группе детей с иммунными нарушениями – в 17,0 % случаев, в группе детей без семейных контактов и без иммунных нарушений – в 7,7 % случаев. Различие между группами недостоверно: хи-квадрат = 1,844; $p=0,398$.

4. У детей с иммунными нарушениями частота выявления полостей распада была самой высокой (18,9 %) по сравнению с аналогичной частотой в группах детей из семейных контактов (1,8 %) и детей без семейных контактов и иммунных нарушений (0 %). Различие между группами достоверно: хи-квадрат = 10,950; $p=0,004$. Это указывало на более выраженную тяжесть впервые выявленного туберкулеза у детей с иммунными нарушениями.

5. Относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания у детей из семейных контактов составил 4,231 [2,312–7,743], у детей с иммунными

нарушениями – 4,077 [2,223–7,478] по отношению к детям без семейных контактов и иммунных нарушений.

6. Полученные результаты могут быть использованы для оценки риска возникновения туберкулеза и проведения скрининга на туберкулез детей из семейных контактов и детей с иммунными нарушениями.

Литература

1. Global Tuberculosis Report 2019 / World Health Organization. WHO/CDS/TB/2019.15 – Geneva: World Health Organization; 2019. – 283 p.
2. Самцов, В.С. Курс лекций по фтизиатрии: учеб. пособие для студентов 4 и 6 курсов лечеб.-профилактич. фак. мед. вузов / В.С. Самцов, И.Н. Горбач; Витебский государственный медицинский университет. – Витебск: ВГМУ, 2001. – 142 с.
3. The End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2015.19. 18 p.
4. Лозовская, М.Э. Туберкулез: учебное пособие для студентов педиатрического факультета / М.Э. Лозовская, Е.Б. Васильева [и др.]; ред. М. Э. Лозовская. – СПб.: СПбГПМУ, 2017. – 84 с.

PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN FROM FAMILY CONTACTS AND WITH IMMUNE DISORDERS

Gorbach L.A.

Republican Scientific Practical Center «Mother and child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The aim of this work was to study the methods of identification, clinical features of newly diagnosed pulmonary tuberculosis, the calculation and comparison of the relative risks of pulmonary tuberculosis in children from family contacts with patients with tuberculosis and in children with immune disorders, in comparison with children who did not have family contacts and immune disorders. Pulmonary tuberculosis in children with immune disorders in 43,4 % of cases began with the appearance of complaints. Children with immune disorders often had tuberculosis cavities compared to other children, (18,9 % vs. 1,8 %, 0 %). This indicated a more pronounced clinical picture of tuberculosis in children with immune disorders. The relative risk of tuberculosis in children from family contacts were high 4,231 [2,312 – 7,743]. The relative risk of tuberculosis in children from with immune disorders was also high 4,077 [2,223 – 7,478].

Key words: children, tuberculosis, contacts, immune disorders, risk.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Горустович Ю.В., Девялтовская М.Г., Винокурова И.А.

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

Резюме. Современные технологии реанимации и интенсивной терапии позволяют улучшить выживание недоношенных новорожденных, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В настоящее время отмечается рост частоты перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического, геморрагического, метаболического и инфекционного генеза, что делает актуальным изучение клинических особенностей данной патологии у детей различного гестационного возраста. На сегодняшний день важен вопрос диспансерного

наблюдения за детьми, родившимися с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Ключевые слова: дети, очень низкой и экстремально низкой массой тела, церебральная ишемия, иммунитет, бронхолегочная дисплазия.

Современные технологии реанимации и интенсивной терапии позволяют улучшить выживание недоношенных новорожденных, в том числе с экстремально низкой массой тела. Вместе с тем, у таких детей чрезвычайно высок риск целого ряда ранних и/или отсроченных осложнений, требующих долгосрочной терапии и реабилитации.

Преждевременные роды сопровождаются серьезными медико-социальными последствиями, поскольку среди недоношенных детей, особенно среди рожденных ранее 30-й недели гестации, отмечаются высокие показатели смертности, заболеваемости и инвалидности, связанные с незрелостью органов и систем. В крупных мировых перинатальных центрах с высоким уровнем оказания медицинской помощи около 85 % младенцев с очень низкой массой тела при рождении выживают и выписываются домой. Однако в течение 2 лет после выписки 2–5 % из них умирают от осложнений, связанных с преждевременным рождением. Более половины недоношенных детей за первые 2 года жизни по несколько раз поступают в стационар, главным образом в связи с патологией ЦНС, болезнью органов дыхания, в том числе инфекцией нижних дыхательных путей. У глубоко недоношенных детей высок уровень инвалидности, которая устанавливается до истечения первых 2 лет жизни [1].

Перинатальные инфекции – одна из ведущих причин перинатальной и детской патологии и смертности. Частота клинически выраженных форм внутриутробных инфекций (ВУИ), по данным разных авторов, при преждевременных родах составляет от 3,5 % до 16 %. Несмотря на значительные успехи современной медицины, ВУИ остается сложной для антенатальной диагностики. Это связано с полиэтиологичностью патологии, отсутствием четкой взаимосвязи между выраженностью клинических проявлений инфекции у матери и степенью поражения плода, многофакторным влиянием инфекционного агента на плод [2].

Наряду с острым течением инфекции у плода и новорожденного может наблюдаться длительная персистенция возбудителя с формированием латентного или медленно текущего хронического инфекционного процесса. Инфекционная патология часто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, внутричерепная травма.

По данным ряда исследований, инфекционные заболевания выявляют у 70 % недоношенных детей, у которых отмечается дефицит почти во всех звеньях иммунной системы. В совокупности они обуславливают значительно более высокую частоту опасных для жизни инфекционных заболеваний. Как показало лечение тяжелых дефицитных состояний после перинатальной инфекции у плода, ущербного иммунитета недостаточно, чтобы защитить организм от нежелательных реакций, реализуемых медиаторами воспаления иммунной системы. Было выявлено, что уровень CD3+CD16+/CD56+, CD3+/CD95+ и CD5+/CD19+ в крови недоношенных детей был достоверно выше, чем у доношенных детей в 5; в 11,1 и в 2 раза соответственно. Повышенный уровень Т-НК клеток в крови недоношенных детей, при наличии внутриутробной инфекции, свидетельствует об усиленной киллерной активности лимфоидных клеток. В тоже время, большее количество лимфоцитов в крови недоношенных детей находилось в состоянии готовности к апоптозу, что может свидетельствовать об истощении резервов иммунной системы в и без того незрелом организме. Более того, результаты исследований показали, что имели место лабораторные признаки аутоиммунного процесса при внутриутробной патологии [3].

Установлена сильная отрицательная корреляционная связь между гестационным возрастом новорожденного с ВУИ и уровнем Т-киллеров (CD3+/CD16+/CD56+ R=-0,81),

и лимфоцитов в состоянии готовности к апоптозу (CD3+/CD95+ R=-0,79). Связь подтверждается зависимостью роста и массы тела с молекулами CD3+/CD95+. Не исключено, что срок беременности может быть одним из факторов, влияющих на зрелость системы клеточного иммунитета, что позволяет расценивать его как параметр оценки тяжести состояния детей с внутриутробной инфекцией [4].

Исследования последних десятилетий продемонстрировали, что особенности состояния иммунной системы на этапе выхаживания детей с низкой и экстремально низкой массой тела зависят не только от течения антенатального периода, гестационного возраста и массы тела при рождении, но и от пола ребенка. Показано, что начало половой дифференцировки происходит с момента зачатия, при этом отмечено большее число выкидышей плодом мужского пола уже на ранних сроках беременности, что связывают с факторами риска для здоровья, ассоциированными с наличием Y-хромосомы. По данным литературы, половые гистофизиологические различия иммунной системы, обусловленные кариотипом, связаны с экспрессией генов половых хромосом. Эти гены кодируют специфические белки, которые участвуют в запуске и регуляции механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа. К таким белкам относятся рецепторы интерлейкинов, толл-подобные рецепторы, транскрипционный фактор FoxP3 и многие другие [5].

При воздействии на беременную женщину стрессорных факторов (гестоз, неблагоприятные психосоциальные факторы, обострение хронических соматических заболеваний) под влиянием катехоламинов изменяется темп роста плода в связи с нарушением маточно-плацентарного кровотока, прогрессированием внутриутробной гипоксии, причем изменения происходят дифференцированно, в зависимости от пола ребенка. По данным ряда авторов, мальчики с очень низкой массой тела рождаются в более тяжелом состоянии. Смертность среди недоношенных мальчиков в несколько раз выше, чем среди девочек (22 % против 15 %). Применение вспомогательных технологий – экстракорпорального оплодотворения и подсадки эмбриона – также способствует увеличению доли недоношенных детей с экстремально низкой массой тела.

Иммунологические исследования пуповинной крови показали, что у всех детей с экстремально низкой массой тела отмечалась лейкопения. Абсолютное количество лимфоцитов и их субпопуляций у недоношенных девочек не отличалось от аналогичных параметров среди доношенных детей, за исключением В-клеток, содержание которых было статистически значимо выше. У мальчиков регистрировалось достоверное снижение абсолютного количества CD3+, CD4+ и CD45RA+ популяций относительно показателей не только у доношенных новорожденных, но и у недоношенных девочек. Также наблюдалось снижение содержания Т-цитотоксических лимфоцитов у мальчиков относительно показателей доношенных детей и недоношенных девочек.

Важной характеристикой пула периферических лимфоцитов является его антигенный репертуар. «Наивные» клетки отвечают за разнообразие репертуара, а клетки памяти обеспечивают повышенное начальное количество лимфоцитов для относительно небольшого числа знакомых патогенов. Уменьшение количества «наивных» клеток свидетельствует о снижении процессов пролиферации лимфоцитов, что приводит к запаздыванию иммунного ответа на проникающие в организм антигены. Следовательно, снижение уровня экспрессии этого маркера наряду с уменьшением численности CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов у недоношенных мальчиков свидетельствует о низкой дифференцировке и пролиферативной активности клеток пуповинной крови [6].

Следует сказать, что недоношенные дети, особенно с низкой и экстремально низкой массой тела, вне зависимости от половой принадлежности находятся в сопоставимых условиях внутриутробного неблагополучия (нарушение маточно-

плацентарного кровообращения, фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия, хроническая внутриматочная инфекция), что приводит к осложненному течению неонатального периода [7].

Важной медико-социальной проблемой является рост заболеваемости и инвалидизации детей, связанный с перинатальным поражением нервной системы гипоксического, геморрагического, метаболического и инфекционного генеза. Гестационно незрелые дети в наибольшей степени предрасположены к повреждающему действию хронической внутриутробной гипоксии и острой интранатальной асфиксии вследствие морфофункциональной незрелости головного мозга, нарушения цереброваскулярной ауторегуляции, снижения активности антиоксидантных систем, особенностей метаболических процессов, энергетического дефицита и низкого уровня пластических процессов. Так, если частота перинатальных поражений центральной нервной системы, зависящая от характера течения анте – и интранатальных периодов, у доношенных детей, по данным ряда авторов колеблется от 15 % до 60 %, то у недоношенных этот показатель возрастает до 65–85 %. Поражения центральной нервной системы различного генеза у недоношенных детей, в силу предрасполагающих обстоятельств, могут привести к формированию стойких неврологических нарушений с последующей хронизацией процесса, инвалидизацией, социальной дезадаптацией и снижением качества жизни в целом. В структуре детской инвалидности 70–80 % неврологической патологии имеет перинатальный генез [8].

К патогенетическим аспектам формирования перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы в первую очередь относится церебральная гипоперфузия, развивающаяся за счет нарастания гипоксии и гиперкапнии на фоне общего перераспределения кровотока в условиях фетоплацентарной недостаточности. Данные метаболические изменения приводят к выраженному вазоконстрикторному эффекту в церебральном сосудистом русле и дальнейшему нарушению ауторегуляции мозгового кровотока (неполноценному изначально у недоношенного ребенка). Повышению сопротивления мозговому кровотоку способствует также гипоксическое поражение сосудистого эндотелия с развитием в нем отеочно-деструктивных процессов с уменьшением просвета капиллярного русла. Церебральному вазоконстрикторному эффекту способствуют электролитные изменения на фоне гипоксии в виде снижения содержания внеклеточного кальция, сопровождающегося повышением сосудистого тонуса [9].

Установлена важная роль реологических свойств крови в развитии церебральной гипоксии и геморрагического поражения головного мозга. Инфекционный процесс, хроническая соматическая патология у матери, острая интранатальная асфиксия могут приводить к гиперкоагуляционной направленности системы гемостаза с развитием тромбозов в микроциркуляторном русле, приводящим к формированию очагов ишемии с последующим некротизированием тканей головного мозга и развитием псевдокист на месте некроза с замещением соединительной тканью в дальнейшем. Однако, у недоношенных детей, страдающих от хронической внутриутробной гипоксии, чаще встречается гипокоагуляция с предрасположенностью к развитию геморрагического поражения центральной нервной системы, представленному чаще субэпендимальными и внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК), источником которых является герменативный матрикс боковых желудочков, который богато кровоснабжается. Однако сосуды его с широкими просветами не имеют базальной мембраны и мышечных волокон, что способствует повышенной ранимости. Внутрижелудочковые кровоизлияния, в основе которых лежит гипоксия, являются одной из основных причин летальных исходов и составляют около 70 % у недоношенных детей [10].

Выявлена прямая корреляционная зависимость между гестационным возрастом и тяжестью церебральной ишемии, степенью ВЖК, частотой развития перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ). Так, дети с гестационным возрастом менее

28 недель характеризуются преобладанием церебральной ишемии III степени – 64,3 %, в 85,7 % случаев сочетающейся с ВЖК: ВЖК I степени (21,4 %), II степени (50 %), III степени (14,3 %). ПВЛ имело место у 21,4 % детей. Дети с гестационным возрастом 28–31 неделя имеют более высокую частоту церебральной ишемии II степени (88,9 %) с преобладанием ВЖК II степени (44,4 %). Частота ПВЛ у детей данного гестационного возраста, по данным ряда авторов, составляет от 16,6 % до 19,2 %. Для детей, рожденных в сроке гестации до 31 недели, характерно преобладание диффузных изменений на нейросонограмме с выраженными признаками незрелости и сглаженностью рисунка борозд головного мозга. Недоношенные дети, рожденные после 32 недели гестации, характеризуются наименьшей частотой ПВЛ. Дети, рожденные в сроке гестации 32–34 недели, имеют меньшее количество случаев ВЖК с преобладанием ВЖК I степени – до 32 %, ВЖК II степени до 14 % случаев и ВЖК III степени до 5 % случаев. Для детей, рожденных после 35 недели гестации ВЖК III степени не характерно, имеется преобладание церебральной ишемии II степени с ВЖК I (до 24 %) и II (5 %) степени. До 96 % недоношенных детей к концу первого месяца жизни имеют вентрикуломегалию, выраженность которой зависит главным образом от гестационного возраста, степени ВЖК, а также наличием сопутствующего инфекционного поражения ЦНС. В случае наличия ПВЛ уже ко второму месяцу жизни имеет место кистозная трансформация пораженных участков ткани головного мозга. Клинически, согласно результатам оценки неврологического статуса, преобладает синдром угнетения ЦНС, включающий снижение нейрорефлекторной активности, мышечную гипотонию, снижение спонтанной двигательной активности. К концу неонатального периода синдром угнетения сменяется синдромом гипервозбудимости, представленным повышением двигательной активности, тремором конечностей и подбородка, усилением оральных и спинальных безусловных автоматизмов, эмоциональным беспокойством [11, 12, 13, 14].

Одной из форм патологии недоношенных детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой, является бронхолегочная дисплазия. Респираторные проблемы детей определяются анатомической незрелостью легких, недоразвитием грудной клетки, воспалительными и фиброзными изменениями в бронхах и интерстициальной ткани, связанными с недостатком и незрелостью сурфактанта, а также реанимацией в неонатальном периоде. В раннем периоде бронхолегочная дисплазия характеризуется значительными нарушениями вентиляционной способности легких и яркими клиническими симптомами, одним из которых является кислородозависимость в течение длительного времени [15].

Ретинопатия недоношенных остается одной из самых частых патологий детей, рожденных до 26 недель гестации. Частота развития слепоты или тяжелых нарушений зрения глубоконедоношенных зависит от гестационного возраста и составляет 1–2 % при сроке гестации 26–27 недель и до 8 % при сроке гестации менее 25 недель.

Миопия и гиперметропия отмечаются впоследствии как минимум у четверти детей, рожденных до 28 недель гестации. Установлено, что до 65 % детей с крайне низкой массой тела при рождении по достижении совершеннолетия вынуждены носить очки против 37 % среди доношенных детей. У родившихся с крайне низкой массой тела также отмечается повышенная частота такого осложнения, как отслойка сетчатки в подростковом возрасте [16].

Нарушение слуха у глубоконедоношенных детей встречается существенно чаще, чем в остальной популяции. Контроль слуховых вызванных потенциалов и аудиометрия позволяет на ранних сроках выявить проблему и (при необходимости) как можно раньше подобрать слуховые аппараты, что создаст условия для нормального психоэмоционального развития ребенка.

На сегодняшний день актуален вопрос диспансерного наблюдения за детьми, родившимися с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Частота рождения

данной группы детей в течение длительного периода времени не имеет тенденции к снижению. Более того, в продолжение последних лет, с учетом роста возможностей выхаживания недоношенных новорожденных, регистрируется увеличение числа детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Длительный катамнез за детьми данных групп показал, что низкие показатели физического развития периода новорожденности в подростковом возрасте сменяются ускоренной прибавкой массы тела, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, а также сахарного диабета 2-го типа.

У новорожденных с очень низкой массой тела при рождении выявляются стойкие структурно-функциональные нарушения ЦНС, что впоследствии выражается в когнитивных расстройствах, плохой успеваемости в школе и частом обращении за медицинской помощью. По литературным данным трудности в обучении отмечались у 72 % подростков, родившихся с массой тела менее 750 г, 53 % – масса 750–1000 г, и у 13 % подростков нормальной массы тела.

Патология ЦНС развивается почти у четверти выживших недоношенных новорожденных. Распространенность детского церебрального паралича обычно служит показателем качества медицинской помощи и обратно пропорционально сроку гестации.

Задержка моторного развития и двигательные нарушения на первом году жизни требуют комплексного подхода к таким детям. Очевидно, что этим детям требуются значительные ресурсы системы здравоохранения. Опыт большинства развитых стран показывает, что для стандартизации всего объема мероприятий по наблюдению за глубоконедоношенными новорожденными, которые составляют группу высокого риска инвалидизации, в дальнейшем необходимо создавать специализированные центры наблюдения. Такие центры во всех европейских странах, а также в США называют Neonatal Follow-up. Создание данных центров позволило развитым странам значительно снизить инвалидизацию детей из групп высокого риска по задержке психомоторного развития [17].

Литература

1. Шалина, Р.И. Состояние здоровья и развития детей 1–3 лет жизни, родившихся с экстремально низкой и низкой массой тела / М.А. Курцер, Ю.В. Выхристюк, Е.М. Карачунская // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, №3. – С.31 – 36.
2. Яцык, Г.В. Проблемы и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела / Г.В. Яцык // Вестник РАМН. – 2008. – № 12. – С.41 – 44.
3. Зимица, Н.Н. Влияние острой и хронической внутриутробной гипоксии на формирование клеточного состава пуповинной крови доношенных новорожденных. / Румянцев С.А., Майорова О.А. // Современные технологии в диагностике и лечении. – 2010. – №2. – С. 48 – 57.
4. Румянцев С.А., Плясунова С.А. Оценка факторов, влияющих на клеточный состав пуповинной крови. АГ – Инфо 2011. – № 1. – С. 12 – 19.
5. Чистякова, Г.Н. Особенности состояния иммунной системы и характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела. / Б.Т. Чарипова, М.Н. Тарасова // Педиатрия – 2013. – №2. – С. 42 – 48.
6. Чистякова, Г.Н. Гендерные клинико-иммунологические особенности детей с экстремально низкой массой тела при рождении. / Л.С. Устьянцева, И.И. Ремизова, В.А. Ляпунов, И.А. Газиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №5. – С. 24 – 29.
7. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: Педиатр; 2013. – С. 85 – 94.
8. Виноградова, И.В. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И.В. Виноградова, М.В. Краснов, Л.Г. Ногтева // Практическая медицина. – 2008. – № 31. – С. 67–69.
9. Фатыхова, Р.В. Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела // Н.Р. Фатыхова, В.Ф. Прусаков // Практическая медицина. – 2010. – № 7 (46). – С. 86 – 89.
10. Брыксина, Е.Ю. Патогенетические аспекты перинатальных поражений центральной нервной системы недоношенных детей / Е.Ю. Брыксина // Вестник тамбовского университета. – 2013. – Т. 18, № 6 – С. 3312–3315.

11. Belbasis L. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. / L.Belbasis, M.D. Savvidou, C. Kanu, E. Evangelou // BMC Med. – 2016. – Vol.14, № 1 – P. 147.
12. Черняховский, О.Б. Особенности неонатального периода недоношенных новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями гипоксического генеза. / О.Б. Чистяков, Н.И. Куликова, В.А. Кузнецова // Вопросы практической педиатрии – 2016. – Т.3. – № 6 – С. 39–45.
13. Скворцова, В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии. / В.И. Скворцова // Вестник РАМН – 2015. – №5 – С. 35–44.
14. Неонатальная неврология / Под ред. М.В. Студеникина // М. Медфорум. – 2014.
15. Day S.L. Bronchopulmonary dysplasia.: old becomes new again. / S.L. Day, R.M/ Rayn // Pediatr. Res. – 2016. – Vol.8, № 5 – P. 59–65.
16. Shah P.K. Retinopathy of prematurity: past, present and future. / V. Prabhu, S.S. Karandikar, R. Ranjan // World J. Clin. Pediatr – 2016. – Vol.5. – №1 – P. 35 – 46.
17. Vohr B. Follow-up care of high-risk infants. / B. Vohr, L.L Wright, M. Hack, G. Aylward // Pediatrics – 2004. – Vol.14. – № 13 – P. 77 – 97.

CURRENT HEALTH ISSUES OF PREMATURE BABIES

Gorustovich U.V., Devyaltovskaya M.G., Vinokurova I.A.

Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Innovative technologies in the reanimation and intensive therapy to improve the survival of premature infants, including those with low birth and extremely low birth weight infants. Now growth of frequency of perinatal defeats of the central nervous system of hypoxic, hemorrhagic, metabolic and infectious genesis in nosological structure of the neonatal period that does actual studying clinical features at children of various gestational age is noted. To date the questions dispensary observation at children with low birth and extremely low birth weight infants very important.

Key words: children, low birth and extremely low birth weight, cerebral ischemia, immunity, bronchopulmonary dysplasia.

Поступила 19.09.2019

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Горячко А.Н.

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

Резюме. Проведен микробиологический анализ 612 изолятов, полученных из различных локусов у 51 недоношенного младенца с массой тела более 1500 г и врожденной пневмонией. Установлено, что в структуре материала преобладала смешанная микрофлора: грамположительная (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*) и грамотрицательная флора (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) с максимальным высевом на 5–7 сутки жизни из слизистой ротоглотки. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам установлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна к ванкомицину, а грамотрицательная – к колистиметату натрия.

Ключевые слова: микрофлора, чувствительность, новорожденные, недоношенные, врожденная пневмония.

Введение. Использование в практическом здравоохранении пренатальной профилактики, методов первичной реанимации, искусственной вентиляции легких и медикаментозной терапии, позволило снизить показатель младенческой смертности в Республике Беларусь с 4 ‰ в 2010 г. до 3,2 ‰ в 2016 г. [1].

Вместе с тем, заболеваемость врожденной пневмонией среди родившихся с массой тела более 500 г за аналогичный период регистрируется с тенденцией к повышению с 16,99 ‰ в 2010 г. до 18,69 ‰ в 2016 г. [2].

Низкий иммунитет, незрелость, длительность стационарного лечения с применением массивной антибактериальной терапии у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией приводит к формированию и быстрому распространению госпитальных штаммов, их полирезистентности, что требует постоянного эпидемиологического контроля [3].

Цель работы: провести микробиологический мониторинг и определить чувствительность флоры к антибактериальным препаратам у недоношенных новорожденных с массой тела более 1500 г и врожденной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Проведен микробиологический анализ 612 изолятов, полученных из различных локусов у 51 недоношенного младенца с массой тела более 1500 г и врожденной пневмонией. Критериями постановки диагноза врожденной пневмонии 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. Дети поступали для лечения и выхаживания в педиатрическое отделение для недоношенных новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» из 19 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации различных учреждений здравоохранения Республики Беларусь с 2017 по 2019 гг.

Для микробиологического мониторинга выполнялись посевы из слизистой оболочки ротоглотки, носа, интубационной трубки, конъюнктивы глаза, наружного слухового прохода, околопупочной области, пупочного кольца, крови, кала, мочи. Материал был проанализирован в зависимости от срока проведения исследования: при рождении, в ранний и поздний неонатальный период. Степень бактериального обсеменения выражалась в количестве колониеобразующих единиц на 1 стандартном тампоне или в 1 мл биожидкости при выявлении более 1000 микробных клеток.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах [25% – 75%], критерий Манна-Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрата (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М17-002 «Определить предикторы сердечно-сосудистых и гематологических нарушений и разработать алгоритм их ранней диагностики у недоношенных новорожденных с респираторными расстройствами».

Карта обследования новорожденных детей и форма информированного согласия для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике государственного учреждения ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» протокол № 18 от 18.07.2017 г.

Для каждого из обследованных новорожденных получено информированное согласие законных представителей на участие в исследовании.

Результаты исследования и обсуждение. В исследуемую группу вошло 51 недоношенный новорожденный с врожденной пневмонией, родившийся в сроке гестации $34,4 \pm 1,86$ (33,9–34,9) недель, массой тела $2134,9 \pm 322,35$ (2044,2–2225,6) г, длиной тела $44,6 \pm 2,82$ (43,8–45,4) см, окружностью головы $31,7 \pm 1,59$ (31,3–32,2) см, окружностью груди $29,6 \pm 2,24$ (28,9–30,2) см.

Основным клиническим диагнозом у всех детей обследованной группы была врожденная пневмония (код МКБ 10: P23). Вторым распространенным диагнозом у 28 (54,9 %) недоношенных младенцев была внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения (код МКБ 10: P37.9). Бронхолегочная дисплазия (код МКБ 10: P27.1) отмечена у 1 (2,0 %) ребенка. Осложнением основного заболевания в 100 % стала дыхательная недостаточность (ДН): ДН I степени у 13 (25,5 %) новорожденных, II степени – у 15 (29,4 %), III степени у 23 (45,1 %). У 29 (56,9 %) младенцев в диагнозе отмечен синдром эндогенной интоксикации. У данной группы недоношенных младенцев в 13 (25,5 %) случаях диагностированы перивентрикулярные кровоизлияния и в 3 (5,9 %) – сердечно-легочная недостаточность. Длительность стационарного лечения в среднем составила $30,3 \pm 11,81$ (27,0–33,6) суток, из них в отделении анестезиологии и реанимации – $Me=3,0$ [1,0–6,0] койко-дня.

На протяжении всего неонатального периода при изучении частоты обнаружения микроорганизмов из клинического материала положительные высевы получены у 44 (86,3 %) обследованных детей, отсутствие роста отмечено у 7 (13,7 %) младенцев. У 8 младенцев высевалась как грамположительная, так и грамотрицательная флора. Только грамположительная микрофлора была выявлена у 26 недоношенных новорожденных, у 10 высевалась только грамотрицательная микрофлора.

При изучении частоты обнаружения микроорганизмов из клинического материала на протяжении всего неонатального периода установлено, что при рождении положительные результаты наблюдались у 14 (27,5 %) младенцев, число высевок – 19. В ранний неонатальный период у 31 (60,8 %) детей зарегистрировано 42 положительных высевов (у 7 младенцев была грамположительная и грамотрицательная микрофлора), в поздний неонатальный период положительные результаты микробиологического исследования отмечены у 19 (37,3 %) детей (у 1 ребенка была смешанная микрофлора), число высевок – 22. Таким образом, у младенцев обследованной группы в течение неонатального периода зарегистрировано 83 результативных посева из различных локусов.

При проведении структурного анализа положительных высевов у недоношенных новорожденных с массой тела более 1500 г и врожденной пневмонией, имеющих результативные высевы смешанной ($F=0,05$, $p=0,03$) флоры на 5–7 сутки жизни, была достоверно выше, чем при рождении и к концу неонатального периода (таблица 1).

Таблица 1 – Структурный анализ положительных результатов микробиологического исследования среди недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в динамике неонатального периода, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=51	ранний неонатальный период, n=51	поздний неонатальный период, n=51	
Грамположительная микрофлора	12 (23,5)	19 (37,3)	15 (29,4)	–
Грамотрицательная микрофлора	2 (3,9)	5 (9,8)	3 (5,9)	–
Смешанная микрофлора	0 (0,0)	7 (13,7)	1 (2,0)	$F_{3-4}=0,05$, $p=0,030$

При проведении структурного анализа 83 (100 %) положительных высевов микробиологического материала у недоношенных новорожденных в динамике неонатального периода установлено, что при рождении преобладала грамположительная микрофлора, которая выявлена в 14 (16,9 %) случаях из 19 (22,9 %) положительных высевов: *Staphylococcus epidermidis* – 10, *Streptococcus spp.* – 2, *Staphylococcus haemolyticus* – 2. Грамотрицательная флора наблюдалась в 5 (6,4 %) случаях: *Escherichia coli* – 3, *Klebsiella pneumoniae* – 2. В ранний неонатальный период из 42 (50,6 %) высевов грамположительная флора наблюдалась в 29 (34,9 %) случаях: *Staphylococcus epidermidis* – 12, *Streptococcus spp.* – 8, *Staphylococcus haemolyticus* – 8, *Enterococcus spp.* – 1. Грамотрицательная микрофлора выделена в 13 (15,7%) случаях; она была представлена: *Escherichia coli* – 8, *Klebsiella pneumoniae* – 3, *Acinetobacter spp.* – 1, грамотрицательной палочкой – 1. В поздний неонатальный период преобладала грамположительная микрофлора, которая установлена в 18 случаях (21,7 %) из 22 (26,5 %). Выделенная флора представлена: *Staphylococcus epidermidis* – 12, *Streptococcus spp.* – 5 и *Enterococcus spp.* – 1. Грамотрицательная флора определена в 4 (5,1 %) случаях: *Escherichia coli* – 2, *Acinetobacter spp.* – 2.

Анализ 83 положительных высевов микробиологического материала у недоношенных новорожденных выявил тенденцию роста грамположительной (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*) и грамотрицательной флоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) к концу раннего неонатального периода (таблица 2).

Таблица 2 – Структурно-видовой анализ 83 положительных результатов микробиологического исследования у недоношенных новорожденных в динамике неонатального периода, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=19	ранний неонатальный период, n=42	поздний неонатальный период, n=22	
Грамположительная микрофлора:	14 (73,7)	29 (69,0)	18 (81,8)	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 (52,6)	12 (28,6)	12 (54,5)	–
<i>Streptococcus spp</i>	2 (10,5)	8 (19,0)	5 (22,7)	–
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 (10,5)	8 (19,0)	0 (0,0)	–
<i>Enterococcus spp</i>	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (4,5)	–
Грамотрицательная микрофлора:	5 (26,3)	13 (31,0)	4 (18,2)	–
<i>Escherichia coli</i>	3 (15,8)	8 (19,0)	2 (9,1)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (10,5)	3 (7,1)	0 (0,0)	–
<i>Acinetobacter spp.</i>	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (9,1)	–
Грамотрицательная палочка	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	–

Оценивая частоту выделения микроорганизмов из нестерильных локусов на протяжении всего неонатального периода выявлено, что наиболее часто микробное обсеменение регистрировалось из слизистой оболочки ротоглотки 50 (60,2 %) и пупочного кольца 12 (14,5 %) высевов. При анализе микробиологического материала из стерильных локусов наиболее часто регистрировались положительные высевы из крови 3 (3,6 %) и интубационной трубки 3 (3,6 %) (таблица 3).

Таблица 3 – Структурный анализ 83 положительных результатов микробиологического исследования из различных локусов у недоношенных новорожденных в динамике неонатального периода, абс. (%)

Локус	Срок исследования			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=19	ранний неонатальный период, n=42	поздний неонатальный период, n=22	
Околопупочная область и пупочное кольцо	1 (5,3)	8 (19,0)	3 (13,6)	–
Слизистая оболочка ротоглотки	7 (36,8)	27 (64,3)	16 (72,7)	–
Кровь	1 (5,3)	1 (2,4)	1 (4,5)	–
Конъюнктура глаза	7 (36,8)	0 (0,0)	1 (4,5)	–
Интубационная трубка	0 (0,0)	2 (4,8)	1 (4,5)	–
Наружный слуховой проход	2 (10,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Слизистая оболочка носа	1 (5,3)	1 (2,4)	0 (0,0)	–
Кал	0 (0,0)	3 (7,1)	0 (0,0)	–

При анализе чувствительности грамположительной микрофлоры к антибиотикам у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода выявлена ее наибольшая чувствительность к ванкомицину (65,6 %), амикацину (27,9 %) и левофлоксацину (16,4 %) (таблица 4).

Таблица 4 – Анализ чувствительности грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=14	ранний неонатальный период, n=29	поздний неонатальный период, n=18	неонатальный период, n=61
Ванкомицин	9 (64,3)	20 (69,0)	11 (61,1)	40 (65,6)
Амикацин	5 (35,7)	10 (34,5)	2 (11,1)	17 (27,9)
Левофлоксацин	2 (14,3)	5 (17,2)	3 (16,7)	10 (16,4)
Клиндамицин	2 (14,3)	2 (6,9)	2 (11,1)	6 (9,8)
Цефтриаксон	4 (28,6)	1 (3,4)	1 (5,6)	6 (9,8)
Азитромицин	2 (14,3)	1 (3,4)	2 (11,1)	5 (8,2)
Меропенем	2 (14,3)	1 (3,4)	1 (5,6)	4 (6,6)
Имипенем	2 (14,3)	1 (3,4)	1 (5,6)	4 (6,6)
Амоксиклав	2 (14,3)	2 (6,9)	0 (0,0)	4 (6,6)
Сульбактам	1 (7,1)	2 (6,9)	1 (5,6)	4 (6,6)
Ципрофлоксацин	1 (7,1)	1 (3,4)	2 (11,1)	4 (6,6)

При анализе чувствительности грамотрицательной микрофлоры к антибиотикам выявлена ее наибольшая чувствительность к колистиметату натрия (59,1 %), левофлоксацину (27,3 %) и имипенему (22,7 %) (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ чувствительности грамотрицательной микрофлоры к антибактериальным препаратам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=5	ранний неонатальный период, n=13	поздний неонатальный период, n=4	неонатальный период, n=22
Колистиметат натрия	3 (60,0)	7 (53,8)	3 (75,0)	13 (59,1)
Левифлоксацин	2 (40,0)	3 (23,1)	1 (25,0)	6 (27,3)
Имипенем	1 (20,0)	3 (23,1)	1 (25,0)	5 (22,7)
Меропенем	1 (20,0)	3 (23,1)	1 (25,0)	5 (22,7)
Амикацин	2 (40,0)	1 (7,7)	1 (25,0)	4 (18,2)
Сульбактам	2 (40,0)	1 (7,7)	1 (25,0)	4 (18,2)
Цефтриаксон	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (9,1)

Выводы

1. При анализе результатов микробиологического исследования у недоношенных новорожденных с низкой массой тела и врожденной пневмонией установлено, что в структуре микробиологического материала преобладала смешанная (грамположительная и грамотрицательная) флора с максимальным высевом к концу раннего неонатального периода.

2. Наиболее часто положительный материал из нестерильных локусов был получен из слизистой оболочки ротоглотки, а положительные высевы из стерильных локусов чаще выделялись из крови и интубационной трубки.

3. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода выявлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна к ванкомицину, а грамотрицательная – к колистиметату натрия.

Литература

1. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронное издание]: офиц. стат. сб. за 2017 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2018. – 274 с.
2. Гнедько, Т.В. Инфекционная заболеваемость новорожденных в Республике Беларусь / Т. В. Гнедько, С. А. Берестень // 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. 147–152.
3. Зубков, В.В. Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля неонатальных стационаров / В. В. Зубков, Л. А. Любасовская, И. И. Рюмина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 51–56.

MICROBIOLOGICAL MONITORING AND SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL THERAPY IN PRETERM INFANTS WITH LOW BODY WEIGHT AND CONGENITAL PNEUMONIA

Harachka A.N.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Microbiological analysis of 612 isolates obtained from different loci in 51 premature infants weighing more than 1500 g and congenital pneumonia was carried out. It was found that the structure of the material was dominated by mixed microflora:

gram-positive (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp.) and gram-negative flora (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) with maximum seeding for 5–7 days of life from the oropharynx mucosa. The gram-positive flora were most sensitive to vancomycin, gram-negative – to colistate in the analysis of the sensitivity of microflora to antibiotics.

Keywords: microflora, sensitivity, newborn, premature, congenital pneumonia.

Поступила 23.08.2019

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Горячко А.Н., Сукало А.В.

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

Резюме. Проведен микробиологический анализ 512 изолятов, полученных из различных локусов у 53 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией. На протяжении неонатального периода в структуре микробиологических посевов преобладала грамположительная микрофлора, с достоверным ростом высевок *Staphylococcus haemolyticus* к концу раннего неонатального периода. Грамотрицательная флора была представлена в основном *Escherichia coli*. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам установлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна к ванкомицину, а грамотрицательная – к колистиметату натрия.

Ключевые слова: микрофлора, чувствительность, новорожденные, врожденная пневмония.

Введение. Организация Объединенных Наций (ООН) в программных документах «Декларация тысячелетия ООН» и «Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года» наметила пути на снижение предотвратимой смертности новорожденных и детей в возрасте до пяти лет за счет обеспечения детей услугами здравоохранения и доступом к безопасным и эффективным лекарственным средствам [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения во всем мире отмечается рост устойчивости микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*) к антибактериальным лекарственным средствам [3]. В связи с этим в задачу микробиологического мониторинга родовспомогательных учреждений входит не только определение нозологической структуры инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных, но и выявление новых госпитальных штаммов, наблюдение за их изменчивостью и чувствительностью [4].

Цель работы: провести микробиологический мониторинг и определить чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Проведен микробиологический анализ 512 изолятов, полученных из различных локусов у 53 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией. Критериями постановки диагноза врожденной пневмонии 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. Дети поступали для лечения и выхаживания в педиатрическое отделение для новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» из 6 родильных домов и отделений анестезиологии и реанимации города Минска, 4 областных и районных учреждений здравоохранения Республики Беларусь с 2017 по 2019 гг.

Для микробиологического мониторинга выполнялись посевы из слизистой оболочки ротоглотки, носа, интубационной трубки, конъюнктивы глаза, наружного слухового прохода, околопупочной области, пупочного кольца, крови, кала, мочи. Материал был проанализирован в зависимости от срока проведения исследования: при рождении, в ранний и поздний неонатальный период. Степень бактериального обсеменения выражалась в количестве колониеобразующих единиц на 1 стандартном тампоне или в 1 мл биожидкости при выявлении более 1000 микробных клеток.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах [$25\% - 75\%$], критерий Манна-Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрата (χ^2) с поправкой Йетса (χ^2 и при множественности сравнений) или точный критерий Фишера (F). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М17-002 «Определить предикторы сердечно-сосудистых и гематологических нарушений и разработать алгоритм их ранней диагностики у недоношенных новорожденных с респираторными расстройствами».

Карта обследования новорожденных детей и форма информированного согласия для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» протокол № 18 от 18.07.2017 г.

Для каждого из обследованных новорожденных получено информированное согласие законных представителей на участие в исследовании.

Результаты исследования и обсуждение. В исследуемую группу вошло 53 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $39,5 \pm 0,69$ ($39,3 - 39,7$) недель, с массой тела $3337,5 \pm 354,42$ ($3239,9 - 3435,2$) 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.

Основным клиническим диагнозом у 53 (100 %) новорожденных обследованной группы была врожденная пневмония (код МКБ 10: P23). Вторым диагнозом у 20 (37,7 %) младенцев – внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения (код МКБ 10: P37.9). Осложнением основного заболевания у 45 (84,9 %) детей стала дыхательная недостаточность I–II степени. Умеренная асфиксия при рождении с развитием тяжелой дыхательной недостаточности III степени и необходимостью проведения искусственной вентиляции легких отмечалась у 3 (5,7 %) новорожденных.

На протяжении всего неонатального периода при изучении частоты обнаружения микроорганизмов из клинического материала положительные высевы получены у 47 обследованных детей, отсутствие роста отмечено в 6 случаях. У 4 младенцев высевалась как грамположительная, так и грамотрицательная флора. Только грамположительная микрофлора была выявлена у 36 доношенных новорожденных, у 7 высевалась только грамотрицательная микрофлора.

При изучении частоты обнаружения микроорганизмов из клинического материала на протяжении всего неонатального периода установлено, что при рождении положительные результаты наблюдались у 18 (34,0 %) младенцев (1 младенец имел

смешанную микрофлору), число высевов – 22. В ранний неонатальный период у 40 (75,5 %) детей зарегистрировано 55 положительных высевов (у 1 ребенка была грамположительная и грамотрицательная микрофлора), в поздний неонатальный период положительные результаты микробиологического исследования отмечены у 11 (20,8 %) детей (у 2 новорожденных была смешанная микрофлора), число высевов – 17. Таким образом, у младенцев обследованной группы в течение неонатального периода зарегистрировано 94 результативных посева из различных локусов.

При проведении структурного анализа положительных высевов у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией, имеющих результативные высевы грамположительной микрофлоры на 5–7 сутки жизни, была достоверно выше, чем при рождении ($\chi^2_{й-3}=15,18$, $p<0,001$) и в конце первого месяца жизни ($\chi^2_{й-4}=24,29$, $p<0,001$) (таблица 1).

Таблица 1 – Структурный анализ положительных результатов микробиологического исследования среди доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в динамике неонатального периода, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=53	ранний неонатальный период, n=53	поздний неонатальный период, n=53	
Грамположительная микрофлора	14 (26,4)	35 (66,0)	9 (17,0)	$\chi^2_{й-3}=15,18$ $p<0,001$; $\chi^2_{й-4}=24,29$ $p<0,001$
Грамотрицательная микрофлора	3 (5,7)	4 (7,5)	0 (0,0)	–
Смешанная микрофлора	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (3,8)	–

При анализе 94 (100 %) положительных высевов микробиологического материала у доношенных новорожденных в динамике неонатального периода установлено, что при рождении преобладала грамположительная микрофлора, которая выявлена в 18 (19,1 %) случаях из 22 (23,4 %) положительных высевов: *Streptococcus* spp. – 9, *Staphylococcus epidermidis* – 7, *Staphylococcus haemolyticus* – 2. Грамотрицательная флора наблюдалась в 4 (4,3 %) случаях: *Escherichia coli* – 3, грамотрицательная палочка – 1. В ранний неонатальный период из 55 (58,5 %) высевов грамположительная флора наблюдалась в 50 (53,2 %) случаях: *Staphylococcus haemolyticus* – 20, *Staphylococcus epidermidis* – 16, *Streptococcus* spp. – 9, *Staphylococcus aureus* – 3, *Enterococcus* spp – 2. Грамотрицательная микрофлора выделена в 5 (5,3 %) случаях; она была представлена: *Escherichia coli* – в 3, грамотрицательной палочкой – в 2. В поздний неонатальный период преобладала грамположительная микрофлора, которая установлена в 15 случаях (16,0 %) из 17 (18,1 %). Выделенная флора представлена *Streptococcus* spp. – 6, *Staphylococcus haemolyticus* – 4, *Staphylococcus epidermidis* – 3, *Staphylococcus aureus* – 1 и *Enterococcus* spp – 1. Грамотрицательная флора определена в 2 (2,1 %) случаях: *Escherichia coli* – 1, *Klebsiella pneumoniae* – 1.

Анализ 94 положительных высевов микробиологического материала у доношенных новорожденных выявил достоверный рост числа положительных высевов *Staphylococcus haemolyticus* ($F=0,07$, $p=0,013$) с момента рождения к концу раннего неонатального периода (таблица 2).

Таблица 2 – Структурно-видовой анализ 94 положительных результатов микробиологического исследования у доношенных новорожденных в динамике неонатального периода, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=22	ранний неонатальный период, n=55	поздний неонатальный период, n=17	
Грамположительная микрофлора:	18 (81,8)	50 (90,9)	15 (88,2)	–
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2 (9,1)	20 (36,4)	4 (23,5)	$F_{2-3}=0,07$ $p=0,013$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7 (31,8)	16 (29,1)	3 (17,6)	–
<i>Streptococcus spp</i>	9 (40,9)	9 (16,4)	6 (35,3)	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0,0)	3 (5,5)	1 (5,9)	–
<i>Enterococcus spp</i>	0 (0,0)	2 (3,6)	1 (5,9)	–
Грамотрицательная микрофлора:	4 (18,2)	5 (9,1)	2 (11,8)	–
<i>Escherichia coli</i>	3 (13,6)	3 (5,5)	1 (5,9)	–
Грамотрицательная палочка	1 (4,5)	2 (3,6)	0 (0,0)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	–

Оценивая частоту выделения микроорганизмов из нестерильных локусов на протяжении всего неонатального периода выявлено, мы выявили, что наиболее часто регистрировалось микробное обсеменение пупочного кольца 45 (47,9 %) и слизистой оболочки зева 38 (40,4 %) высевок. При анализе микробиологического материала из стерильных локусов наиболее часто регистрировались положительные высевы из крови – 5 (5,3 %). Достоверный рост числа результативных высевок к концу первой неделе жизни отмечался из пупочного кольца ($F=0,28$, $p<0,001$; $\chi^2_{й}=4,27$, $p=0,039$) (таблица 3).

Таблица 3 – Структурный анализ 94 положительных результатов микробиологического исследования из различных локусов у доношенных новорожденных в динамике неонатального периода, абс. (%)

Локус	Срок исследования			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=22	ранний неонатальный период, n=55	поздний неонатальный период, n=17	
Околопупочная область и пупочное кольцо	2 (9,1)	37 (67,3)	6 (35,3)	$F_{2-3}=0,28$, $p<0,001$; $\chi^2_{йз-4}=4,27$, $p=0,039$
Слизистая ротоглотки	16 (72,7)	12 (21,8)	10 (58,8)	–
Кровь	3 (13,6)	1 (1,8)	1 (5,9)	–
Конъюнктивa глаза	1 (4,5)	3 (5,5)	0 (0,0)	–
Интубационная трубка	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	–
Наружный слуховой проход	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	–

При анализе чувствительности грамположительной микрофлоры к антибиотикам у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода выявлена ее наибольшая чувствительность к ванкомицину (65,1 %), амикацину (34,9 %) и ципрофлоксацину (20,5 %) (таблица 4).

Таблица 4 – Анализ чувствительности грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=18	ранний неонатальный период, n=50	поздний неонатальный период, n=15	неонатальный период, n=83
Ванкомицин	13 (72,2)	33 (66,0)	8 (53,3)	54 (65,1)
Амикацин	5 (27,8)	22 (44,0)	2 (13,3)	29 (34,9)
Ципрофлоксацин	4 (22,2)	11 (22,0)	3 (20,0)	17 (20,5)
Клиндамицин	8 (44,4)	5 (10,0)	3 (20,0)	16 (19,3)
Левифлоксацин	4 (22,2)	5 (10,0)	3 (20,0)	12 (14,5)
Азитромицин	5 (27,8)	5 (10,0)	1 (6,7)	11 (13,3)
Цефтриаксон	4 (22,2)	3 (6,0)	1 (6,7)	8 (9,6)
Меропенем	4 (22,2)	2 (4,0)	1 (6,7)	7 (8,4)
Имипенем	3 (16,7)	2 (4,0)	1 (6,7)	6 (7,2)
Амоксицилин	3 (16,7)	1 (2,0)	1 (6,7)	5 (6,0)

При анализе чувствительности грамотрицательной микрофлоры к антибиотикам выявлена ее наибольшая чувствительность к колистиметату натрия (81,8 %), амикацину (63,6 %) и левифлоксацину (54,5 %) (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ чувствительности грамотрицательной микрофлоры к антибактериальным препаратам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=4	ранний неонатальный период, n=5	поздний неонатальный период, n=2	неонатальный период, n=11
Колистиметат натрия	3 (75,0)	4 (80,0)	2 (100,0)	9 (81,8)
Амикацин	3 (75,0)	3 (60,0)	1 (50,0)	7 (63,6)
Левифлоксацин	3 (75,0)	2 (40,0)	1 (50,0)	6 (54,5)
Имипенем	3 (75,0)	1 (20,0)	1 (50,0)	5 (45,5)
Меропенем	1 (25,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	4 (36,4)

Выводы

1. При анализе результатов микробиологического исследования у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией установлено, что на протяжении неонатального периода в структуре микробиологического материала преобладала грамположительная флора с максимальным числом высевов на 5–7 сутки жизни.

2. Наибольшее число результативных высевов из нестерильных локусов зарегистрировано для пупочного кольца, а из стерильных – для крови.

3. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода выявлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна была к ванкомицину, грамотрицательная – к колистиметату натрия.

Литература

1. Щавелева, М. В. Вопросы здравоохранения в «Повестке дня в области устойчивого развития на период до 2030 года» [Текст] / М. В. Щавелева, Т. Н. Глинская // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2016. – № 3. – С. 4–8.

2. Вопросы здравоохранения в Повестке дня в области устойчивого развития на период до 2030 года: Доклад секретариата // Всемирная организация здравоохранения, исполнительный комитет, 138 сессия, пункт 7.2 предварительной повестки дня 11 декабря 2015 г. – Режим доступа: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB138/B138_14-ru.pdf. Дата доступа: 24.06.2019.

3. Новые данные свидетельствуют о росте устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру / Информационный бюллетень ВОЗ – январь 2018 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/ru/news-room/detail/29-01-2018-high-levels-of-antibiotic-resistance-found-worldwide-new-data-shows>. Дата доступа: 04.05.2019.

4. Зубков, В.В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / В. В. Зубков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 51–56.

SENSITIVITY TO ANTIBACTERIAL THERAPY IN NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA

Harachka A.N., Sukalo A.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. The microbiological analysis of 512 isolates obtained from different loci in 53 full-term newborns with congenital pneumonia was carried out. During the neonatal period, gram-positive microflora prevailed in the structure of microbiological crops, with a significant increase in the seeding of *Staphylococcus haemolyticus* by the end of the early neonatal period. Gram-negative flora was represented mainly by *Escherichia coli*. The gram-positive flora is most sensitive to vancomycin, and gram-negative – to colistimetate sodium in the analysis of the sensitivity of microflora to antibiotics found.

Keywords: microflora, sensitivity, newborns, congenital pneumonia.

Поступила 19.09.2019

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Горячко А.Н., Сукало А.В., Блыга З.В.

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

Резюме. Проведен микробиологический анализ 1526 изолятов, полученных из различных локусов у 110 недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г и врожденной пневмонией. Установлено, что с 5–7 суток жизни и до конца позднего неонатального периода в структуре материала преобладала грамотрицательная флора: *Acinetobacter spp.* и *Escherichia coli*. Грамположительная микрофлора, с достоверным ростом высевов к концу позднего неонатального периода была представлена *Staphylococcus epidermidis*. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам установлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна к ванкомицину, а грамотрицательная – к колистиметату натрия.

Ключевые слова: микрофлора, чувствительность, новорожденные, недоношенные, врожденная пневмония.

Введение. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 г. число недоношенных с врожденной пневмонией и массой тела более 1000 г регистрировалось на уровне 76,2 на 1000 родившихся живыми недоношенными. Распространенность данного заболевания среди новорожденных с массой тела

500–999 г составила 239,8 %, что указывает на высокую заболеваемость данной патологией среди недоношенных с низкой и экстремально низкой массой тела [1].

Цель работы: провести микробиологический мониторинг и определить чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Проведен микробиологический анализ 1526 изолятов, полученных из различных локусов у 110 недоношенных с массой тела менее 1500 г и врожденной пневмонией. Критериями постановки диагноза врожденной пневмонии 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. Дети поступали для лечения и выхаживания в педиатрическое отделение для недоношенных новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя» из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации различных учреждений здравоохранения Республики Беларусь с 2017 по 2019 гг.

Для микробиологического мониторинга выполнялись посевы из слизистой оболочки ротоглотки, носа, интубационной трубки, конъюнктивы глаза, наружного слухового прохода, околопупочной области, пупочного кольца, крови, кала, мочи. Материал был проанализирован в зависимости от срока проведения исследования: при рождении, в ранний и поздний неонатальный период. Степень бактериального обсеменения выражалась в количестве колониеобразующих единиц на 1 стандартном тампоне или в 1 мл биожидкости при выявлении более 1000 микробных клеток.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах [$25\% - 75\%$], критерий Манна-Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрата (χ^2) с поправкой Йетса (χ^2_{Y} при множественности сравнений) или точный критерий Фишера (F). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М17-002 «Определить предикторы сердечно-сосудистых и гематологических нарушений и разработать алгоритм их ранней диагностики у недоношенных новорожденных с респираторными расстройствами».

Карта обследования новорожденных детей и форма информированного согласия для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» протокол № 18 от 18.07.2017 г.

Для каждого из обследованных новорожденных получено информированное согласие законных представителей на участие в исследовании.

Результаты исследования и обсуждение. В исследуемую группу вошло 110 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $28,6 \pm 2,17$ ($28,2 - 29,0$) недель, массой тела $1076,9 \pm 274,78$ ($1025,4 - 1128,3$) г, длиной тела $36,2 \pm 3,86$ ($35,4 - 36,9$) см, окружностью головы $26,2 \pm 2,29$ ($25,8 - 26,6$) см, окружностью груди $23,5 \pm 2,31$ ($23,0 - 23,9$) см.

Основным клиническим диагнозом у всех новорожденных обследованной группы была врожденная пневмония (код МКБ 10: P23). Вторым распространенным диагнозом у 59 (53,6 %) недоношенных младенцев была бронхолегочная дисплазия

(код МКБ 10: P27.1). Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения 47 (42,7 %) (код МКБ 10: P37.9) и сепсис 12 (10,9 %) (код МКБ 10: P36) у недоношенных детей заняли третье и четвертое место соответственно. Осложнением основного заболевания в 100 % стала дыхательная недостаточность III степени, в 82 (74,5 %) случае – синдром эндогенной интоксикации. У данной группы недоношенных младенцев в 61 (55,5 %) случаев диагностированы перивентрикулярные кровоизлияния и 49 (44,5 %) – сердечно-легочная недостаточность. Длительность стационарного лечения в среднем составила $70,7 \pm 19,34$ (67,1–74,4) суток, из них в отделении анестезиологии и реанимации – $Me=31,0$ (20,0–48,0) койко-дня.

На протяжении всего неонатального периода при изучении частоты обнаружения микроорганизмов из клинического материала положительные высевы получены у 107 обследованных детей, отсутствие роста отмечено в 3 случаях. У 45 младенцев высевалась как грамположительная, так и грамотрицательная флора. Только грамположительная микрофлора была выявлена у 27 недоношенных новорожденных, у 35 высевалась только грамотрицательная микрофлора.

При изучении частоты обнаружения микроорганизмов из различных локусов при рождении установлено, что положительные результаты наблюдались у 19 (17,3 %) младенцев (2 младенца имели смешанную микрофлору), число высевок – 41. В ранний неонатальный период у 43 (39,1 %) детей зарегистрировано 97 положительных высевок (у 4 детей была грамположительная и грамотрицательная микрофлора), в поздний неонатальный период положительные результаты микробиологического исследования отмечены у 104 (94,5 %) детей (у 43 новорожденных была смешанная микрофлора), число высевок – 454. Всего в течение неонатального периода получено 592 посева.

При проведении структурного анализа у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г с врожденной пневмонией имеющих положительные высевы грамотрицательной флоры была достоверно выше на протяжении всего неонатального периода, чем при рождении ($\chi^2_{\text{И}}=10,81$, $p=0,001$; $\chi^2_{\text{И}}=25,70$, $p<0,001$). Динамика положительных высевок грамположительной ($\chi^2_{\text{И}}=5,38$, $p=0,020$) и смешанной флоры ($F=0,21$, $p<0,001$) имели достоверный рост от момента рождения к концу неонатального периода (таблица 1).

Таблица 1 – Структурный анализ положительных результатов микробиологического исследования среди доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в динамике неонатального периода, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=110	ранний неонатальный период, n=110	поздний неонатальный период, n=110	
Грамположительная микрофлора	12 (10,9)	17 (15,5)	26 (23,6)	$\chi^2_{\text{И}2-4}=5,38$, $p=0,020$
Грамотрицательная микрофлора	5 (4,5)	22 (20,0)	35 (31,8)	$\chi^2_{\text{И}2-3}=10,81$, $p=0,001$; $\chi^2_{\text{И}2-4}=25,70$, $p<0,001$
Смешанная микрофлора	2 (1,8)	4 (3,6)	43 (39,1)	$F_{2-4}=0,21$, $p<0,001$; $F_{3-4}=0,19$, $p<0,001$

При анализе всех 592 (100 %) положительных высевок микробиологического исследования у доношенных новорожденных в динамике неонатального периода установлено, что при рождении преобладала грамположительная микрофлора, которая выявлена в 25 (4,2 %) случаях из 41 (6,9 %) положительных высевок: *Staphylococcus epidermidis* – 16, *Streptococcus spp.* – 6, *Staphylococcus haemolyticus* – 1, *Staphylococcus aureus* – 1, *Enterococcus spp.* – 1. Грамотрицательная флора наблюдалась в 16 (2,7 %) случаях: *Escherichia coli* – 15, *Klebsiella pneumoniae* – 1.

В ранний неонатальный период из 97 (16,4 %) высевов грамотрицательная флора наблюдалась в 56 (9,5 %) случаев: *Acinetobacter* spp. – 22, *Escherichia coli* – 16, *Pseudomonas aeruginosa* – 9, *Klebsiella pneumoniae* – 9. Грамположительная микрофлора выделена в 41 (6,9 %) случаях и была представлена: *Staphylococcus epidermidis* – 24, *Staphylococcus haemolyticus* – 9, *Streptococcus* spp. – 6, *Staphylococcus aureus* – 1, *Enterococcus* spp. – 1.

В поздний неонатальный период преобладала грамотрицательная микрофлора, которая установлена в 308 случаях (52,0 %) из 454 (76,7 %). Выделенная флора представлена *Acinetobacter* spp. – 155, *Escherichia coli* – 70, *Pseudomonas aeruginosa* – 47, *Klebsiella pneumoniae* – 36. Грамположительная флора определена в 142 (24,0 %) случаях: *Staphylococcus epidermidis* – 69, *Streptococcus* spp. – 34, *Staphylococcus haemolyticus* – 33, *Enterococcus* spp – 3, *Staphylococcus aureus* – 2. В 4 (0,7 %) случаях высевалась грибковая флора рода *Candida* (таблица 2).

Таблица 2 – Структурно-видовой анализ 592 положительных результатов микробиологического исследования у недоношенных новорожденных в динамике неонатального периода, абс. (%)

Микрофлора	Срок исследования			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=41	ранний неонатальный период, n=97	поздний неонатальный период, n=454	
Грамположительная микрофлора:	25 (61,0)	41 (42,3)	142 (31,3)	$\chi^2_{\text{й}2-4}=13,54, p<0,001$
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (2,4)	9 (9,3)	33 (7,3)	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16 (39,0)	24 (24,7)	69 (15,2)	$\chi^2_{\text{й}2-4}=13,38, p<0,001;$ $\chi^2_{\text{й}3-4}=4,53, p=0,033$
<i>Streptococcus</i> spp	6 (14,6)	6 (6,2)	34 (7,5)	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2,4)	1 (1,1)	2 (0,4)	–
<i>Enterococcus</i> spp	1 (2,4)	1 (1,1)	3 (0,7)	–
Грамотрицательная микрофлора:	16 (39,0)	56 (57,7)	308 (67,8)	$\chi^2_{\text{й}2-4}=12,57, p<0,001$
<i>Acinetobacter</i> spp.	0 (0,0)	22 (22,7)	155 (34,1)	$\chi^2_{\text{й}3-4}=4,30, p=0,038$
<i>Escherichia coli</i>	15 (36,6)	16 (16,5)	70 (15,4)	$\chi^2_{\text{й}2-4}=10,40, p=0,001$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0,0)	9 (9,3)	47 (10,4)	–
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2,4)	9 (9,3)	36 (7,9)	–
<i>Candida</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,9)	–

Оценивая частоту выделения микроорганизмов из нестерильных локусов на протяжении всего неонатального периода выявлено, что из всех положительных высевов наиболее часто нестерильными локусами являлись слизистая оболочка ротоглотки 306 (51,7 %) и слизистая оболочка носа 151 (25,5 %). Материал стерильных локусов наиболее часто высевался из интубационной трубки 62 (10,5 %) и крови 20 (3,4 %). В поздний неонатальный период отмечался достоверный рост высевов из слизистой оболочки ротоглотки ($\chi^2_{\text{й}}=5,80, p=0,016$) (таблица 3).

Таблица 3 – Структурный анализ 592 положительных результатов микробиологического исследования из различных локусов у недоношенных новорожденных в динамике неонатального периода, абс. (%)

Локус	Срок исследования			Статистическая значимость различий
	при рождении, n=41	ранний неонатальный период, n=97	поздний неонатальный период, n=454	
Околопупочная область и пупочное кольцо	1 (2,4)	2 (2,1)	2 (0,4)	–
Слизистая оболочка ротоглотки	14 (34,1)	42 (43,3)	250 (55,1)	$\chi^2_{\text{Й2-4}}=5,80, p=0,016$
Кровь	2 (4,9)	2 (2,1)	16 (3,5)	–
Конъюнктивa глаза	3 (7,3)	3 (3,1)	10 (2,2)	–
Интубационная трубка	7 (17,1)	17 (17,5)	38 (8,4)	–
Наружный слуховой проход	6 (14,6)	8 (8,2)	12 (2,6)	–
Слизистая оболочка носа	7 (17,1)	23 (23,7)	121 (26,7)	–
Кал	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,1)	–
Моча	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	–

При анализе чувствительности грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода выявлена ее наибольшая чувствительность к ванкомицину (61,1), амикацину (13,0) и левофлоксацину (9,6%) (таблица 4).

Таблица 4 – Анализ чувствительности грамположительной микрофлоры к антибактериальным препаратам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=25	ранний неонатальный период, n=41	поздний неонатальный период, n=142	неонатальный период, n=208
Ванкомицин	19 (76,0)	13 (31,7)	65 (45,8)	127 (61,1)
Амикацин	5 (20,0)	3 (7,3)	19 (13,4)	27 (13,0)
Левифлоксацин	5 (20,0)	1 (2,4)	14 (9,9)	20 (9,6)
Линезолид	1 (4,0)	5 (12,2)	10 (7,0)	16 (7,7)
Ципрофлоксацин	2 (8,0)	1 (2,4)	10 (7,0)	13 (6,3)
Имипенем	4 (16,0)	0 (0,0)	5 (3,5)	9 (4,3)
Клиндамицин	1 (4,0)	0 (0,0)	7 (4,9)	8 (3,8)
Азитромицин	1 (4,0)	0 (0,0)	7 (4,9)	8 (3,8)
Цефтриаксон	2 (8,0)	2 (4,9)	4 (2,8)	8 (3,8)
Меропенем	5 (20,0)	1 (2,4)	2 (1,4)	8 (3,8)
Сульбактам	2 (8,0)	1 (2,4)	3 (2,1)	6 (2,9)
Амоксиклав	1 (4,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	3 (1,4)

При анализе чувствительности грамотрицательной микрофлоры к антибиотикам выявлена ее наибольшая чувствительность к колистиметату натрия (44,7 %), имипенему (10,5 %) и меропенему (9,7). У 4,2 % недоношенных детей отмечалась устойчивость грамотрицательной микрофлоры к колистиметату натрия (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ чувствительности грамотрицательной микрофлоры к антибактериальным препаратам, абс. (%)

Лекарственное средство	Срок исследования			
	при рождении, n=16	ранний неонатальный период, n=56	поздний неонатальный период, n=308	неонатальный период, n=380
Колистиметат натрия	5 (31,3)	40 (71,4)	125 (40,6)	170 (44,7)
Имипенем	3 (18,8)	12 (21,4)	25 (8,1)	40 (10,5)
Меропенем	3 (18,8)	11 (19,6)	23 (7,5)	37 (9,7)
Левифлоксацин	2 (12,5)	10 (17,9)	20 (6,5)	32 (8,4)
Амикацин	2 (12,5)	8 (14,3)	11 (3,6)	21 (5,5)

Выводы

1. При анализе результатов микробиологического исследования у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 грамм и врожденной пневмонией установлено, что с 5–7 суток жизни и до конца позднего неонатального периода в структуре микробиологического материала преобладала грамотрицательная флора.

2. Наиболее часто положительный материал из нестерильных локусов был получен из слизистой оболочки ротоглотки, а положительные высевы из стерильных локусов чаще выделялись из интубационной трубки.

3. При анализе чувствительности микрофлоры к антибиотикам у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода выявлено, что грамположительная флора наиболее чувствительна к ванкомицину, а грамотрицательная – к колистиметату натрия.

Литература

1. 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/statisticheskiy-sbornik-2018-god>. Дата доступа: 21.06.2019.

EFFICACY OF ANTIBACTERIAL THERAPY PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT AND CONGENITAL PNEUMONIA

Harachka A.N., Sukalo A.V., Bliga Z.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Microbiological analysis of 1526 isolates obtained from different loci in 110 preterm infants weighing less than 1500 g with congenital pneumonia was carried out. It was found that from 5–7 days of life to the end of the late neonatal period in the structure of the material dominated gram-negative flora: *Acinetobacter* spp. and *Escherichia coli*. Gram-positive microflora, with a significant increase in seeding by the end of the late neonatal period was represented by *Staphylococcus epidermidis*. The gram-positive flora were most sensitive to vancomycin, gram-negativen – to colistete in the analysis of the sensitivity of microflora to antibiotics.

Keywords: microflora, sensitivity, newborn, premature, congenital pneumonia.

Поступила 23.08.2019

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Горячко А.Н., Сукало А.В.

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

Резюме. Проведено комплексное исследование показателей крови у 107 доношенных новорожденных. Выявлено, что у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией по сравнению со здоровыми младенцами на первой неделе жизни наблюдались высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени, коэффициента R, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, тромбинового времени, D-димера на фоне низких значений протромбинового индекса и фибриногена, что свидетельствует о гипокоагуляции на всех стадиях свертывания крови с риском развития геморрагического синдрома.

Ключевые слова: новорожденные, врожденная пневмония, гемостаз, коагулограмма.

Введение. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2018 году перинатальные гематологические нарушения регистрировались у 9903 младенцев, что составило 6,7 % на 1000 живых доношенных новорожденных. Внутрижелудочковые кровоизлияния за такой же период времени отмечены у 3904 доношенных новорожденных, что составило 2,6 % [1]. Внутричерепные кровоизлияния приводят к развитию широкого спектра психоневротических расстройств, инвалидизации и летальным исходам, поэтому исследование заболеваний, приводящих к нарушению гемостаза у новорожденных, имеет важное практическое значение.

Цель работы: провести анализ особенностей коагулограммы и клинических проявлений нарушения гемостаза у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование крови у 107 доношенных новорожденных на 1–2 и 5–7 сутки жизни.

Все новорожденные были разделены на две группы.

В исследуемую группу вошло 49 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $39,5 \pm 0,69$ (39,3–39,7) недель, массой тела $3337,5 \pm 354,42$ (3239,9–3435,2) 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 врожденной пневмонии 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. Дети поступали для лечения и выхаживания в педиатрическое отделение для новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» из 6 родильных домов и отделений анестезиологии и реанимации города Минска, 4 областных и районных учреждений здравоохранения Республики Беларусь с 2017 по 2019 годы.

Контрольную группу составили 58 здоровых доношенных новорожденных в сроке гестации $39,3 \pm 0,63$ (39,1–39,4) недель, массой тела $3417,3 \pm 253,82$ (3353,4–3481,2) г, длиной тела $52,5 \pm 1,57$ (52,1–52,9) см, окружностью головы $34,7 \pm 1,08$ (34,5–35,1) см, окружностью груди $33,7 \pm 1,04$ (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 «Hologic 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).

Гемостазиограмма проводилась на четырехканальном автоматическом коагулометре «ACL 10000», Instrumentation Laboratory (США). Исследование показателей гемостаза в плазме крови проводилось реагентами Hemosil «Normal Control Assayed» (США). Для определения D-димера в сыворотке крови использовался полуавтоматический биохимический анализатор «Clima MC-15» (Испания), метод исследования турбидиметрический, реагентами производителя «P.Z. CORMAY S.A.» (Польша). Коагулограмма оценивалась по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), коэффициента АЧТВ (R), протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса по Квику (ПИ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), фибриногена и D-димера.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах [25% – 75%], критерий Манна-Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрата (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М17-002 «Определить предикторы сердечно-сосудистых и гематологических нарушений и разработать алгоритм их ранней диагностики у недоношенных новорожденных с респираторными расстройствами».

Карта обследования новорожденных детей и форма информированного согласия для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», протокол № 18 от 18.07.2017 г.

Для каждого из обследованных новорожденных получено информированное согласие законных представителей на участие в исследовании.

Результаты исследования и обсуждение.

Основным клиническим диагнозом у 49 (100%) новорожденных обследованной группы была врожденная пневмония (код МКБ 10: P23). Второй диагноз у 20 (40,8%) младенцев – внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения (код МКБ 10: P37.9). Осложнением основного заболевания у 42 (85,7%) детей стала дыхательная недостаточность I–II степени. Умеренная асфиксия при рождении с развитием тяжелой дыхательной недостаточности III степени и необходимостью проведения искусственной вентиляции легких отмечалась у 3 (6,1%) новорожденных. Геморрагические расстройства выявлены у 5 (10,2%) младенцев: у 3 (6,1%) перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) I степени, у 2 (4,1%) геморрагические проявления на коже и слизистых, что не имело статистически значимых различий

(F=0,03, p=0,069) по сравнению с 1 (1,8 %) случаем геморрагического синдрома в группе контроля.

С учетом длительности пребывания доношенных в стационаре, оценка показателей крови между группами проводилась на 1–2 и 5–7 сутки жизни (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели общего анализа крови у обследованных доношенных новорожденных, M±SD (±95 % ДИ), Me (25 %–75 %)

Показатели	Исследуемая группа, n=49		Группа контроля, n=58		Статистическая значимость различий, p; U, p
	1–2 сутки	5–7 сутки	1–2 сутки	5–7 сутки	
RBC, ×10 ¹² /л	5,2±0,38 (5,1–5,3)	4,8±0,38 (4,7–4,9)	5,7±0,29 (5,6–5,8)	5,1±0,43 (4,9–5,2)	p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₅ <0,001
HGB, g/l	192,6±10,48 (189,7–195,5)	176,0 (169,0–183,0)	198,8±11,89 (195,8–201,8)	170,0 (166,0–175,0)	p ₂₋₄ =0,04; U ₃₋₅ =1011,5, p ₃₋₅ <0,001
HCT, %	54,7±4,13 (53,6–55,9)	51,0 (48,0–53,2)	59,9±3,69 (58,9–60,8)	50,0 (46,0–53,0)	p ₂₋₄ <0,001
MCV, fl	104,8±3,58 (103,8–105,8)	101,7 (97,3–105,0)	109,0±3,27 (108,2–109,8)	103,0 (101,0–106,0)	p ₂₋₄ <0,001; U ₃₋₅ =1209,0, p ₃₋₅ =0,016
MCH, pg	37,9±2,31 (37,3–38,6)	36,6±2,00 (36,1–37,2)	36,0±1,43 (35,7–36,4)	36,3±1,38 (35,9–36,6)	p ₂₋₄ <0,001
MCHC, g/dl	354,7±11,07 (351,7–357,8)	346,0 (341,0–350,3)	348,2±21,67 (342,7–353,6)	347,0 (336,0–350,0)	–
RDW, %	14,3±1,80 (13,8–14,8)	14,0±1,34 (13,6–14,3)	14,8±1,00 (14,5–15,0)	14,4±1,32 (14,1–14,7)	–
PLT, ×10 ⁹ /л	220,8±52,22 (206,4–235,2)	265,0 (220,0–300,0)	256,3±48,93 (244,0–368,6)	303,0 (275,0–347,0)	p ₂₋₄ <0,001; U ₃₋₅ =929,0, p ₃₋₅ <0,001
WBC, ×10 ⁹ /л	24,5±3,59 (23,5–25,5)	17,5 (13,0–19,5)	23,1±2,93 (22,4–23,9)	12,7 (12,1–14,7)	p ₂₋₄ =0,029; U ₃₋₅ =877,0, p ₃₋₅ <0,001
BAS, %	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	–
EOS, %	2,0 (1,0–4,0)	4,0 (2,0–6,0)	2,0 (1,0–3,0)	4,0 (2,0–6,0)	U ₂₋₄ =1204,5, p ₂₋₄ =0,010
RNEU, %	4,0 (2,0–7,0)	4,0 (3,0–6,0)	4,0 (3,0–5,0)	3,0 (2,0–3,0)	U ₃₋₅ =782,0, p ₃₋₅ <0,001
SNEU, %	58,6 (56,9–60,3)	36,5 (28,5–41,0)	57,3±6,14 (55,8–58,9)	37,0 (33,0–41,0)	–
LYM, %	27,1±4,13 (25,9–28,2)	47,0 (39,0–52,0)	28,0±3,53 (27,1–28,9)	46,0 (43,0–51,0)	–
MON, %	8,2±2,62 (7,4–8,9)	10,6±4,47 (9,3–11,8)	6,6±2,07 (6,1–7,2)	8,4±2,36 (7,8–9,0)	p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₅ =0,001

У новорожденных исследуемой группы при рождении и к концу раннего неонатального периода наблюдались достоверно низкие показатели красной крови: RBC (p<0,001), HGB (p<0,001), гематокрит (p<0,001), что на наш взгляд связано с токсическим воздействием на эритропоэз у данной группы детей и повышенным разрушением эритроцитов.

На наличие воспалительного процесса у доношенных с врожденной пневмонией указывали достоверно высокие значения лейкоцитов (p<0,001) и палочкоядерных нейтрофилов (p<0,001) на протяжении раннего неонатального периода.

Достоверно низкие значения тромбоцитов у младенцев исследуемой группы при рождении (p<0,001) и на 5–7 сутки жизни (p<0,001) свидетельствовали о нарушении гемостаза с опасностью геморрагических осложнений.

У доношенных новорожденных исследуемых групп проведен анализ свертываемости крови (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели коагулограммы у обследованных доношенных новорожденных, $M \pm SD$ ($\pm 95\%$ ДИ), Me (25%–75%)

Показатели	Исследуемая группа, n=49		Группа контроля, n=58		Статистическая значимость различий, p; U, p
	1–2 сутки	5–7 сутки	1–2 сутки	5–7 сутки	
АЧТВ, с	42,2±11,27 (39,1–45,3)	34,7 (32,6–37,3)	32,3±1,95 (31,8–32,8)	30,1 (28,7–30,7)	$p_{2-4} < 0,001$; $U_{3-5} = 216,5$, $p_{3-5} < 0,001$
Коэффициент R	1,5±0,52 (1,4–1,7)	1,3±0,14 (1,3–1,4)	1,2±0,09 (1,1–1,2)	1,1±0,08 (1,0–1,1)	$p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,001$
ПВ, с	21,3±4,48 (20,0–22,5)	17,9±2,51 (17,2–18,6)	16,4±1,32 (16,1–16,8)	14,7±1,11 (14,4–15,0)	$p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,001$
ПИ, %	55,8±17,67 (53,9–63,6)	73,8±13,90 (70,0–77,6)	78,1±7,46 (76,2–80,0)	94,7±8,70 (92,5–96,9)	$p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-5} < 0,001$
МНО	1,7±0,46 (1,5–1,8)	1,4 (1,3–1,5)	1,3±0,10 (1,2–1,3)	1,1 (1,1–1,2)	$p_{2-4} < 0,001$; $U_{3-5} = 144,0$, $p_{3-5} < 0,001$
ТВ, с	21,1±6,97 (19,2–23,1)	17,8 (16,4–19,5)	16,8±1,49 (16,4–17,2)	15,1 (13,8–16,2)	$p_{2-4} < 0,001$; $U_{3-5} = 438,5$, $p_{3-5} < 0,001$
Фибриноген, г/л	3,1±0,80 (2,8–3,3)	3,3 (3,1–3,6)	3,6±0,53 (3,5–3,7)	4,3 (3,9–4,7)	$p_{2-4} < 0,001$; $U_{3-5} = 298,0$, $p_{3-5} < 0,001$
D-димер, мкг/мл	2,3 (1,6–3,2)	0,8 (0,5–1,2)	0,3 (0,0–0,6)	0,0 (0,0–0,0)	$U_{2-4} = 60,0$, $p_{2-4} < 0,001$; $U_{3-5} = 292,5$, $p_{3-5} < 0,001$

Достоверно высокие значения АЧТВ ($p < 0,001$), коэффициента АЧТВ (R) ($p < 0,001$), ПВ ($p < 0,001$), МНО ($p < 0,001$), ТВ ($p < 0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$) в течение раннего неонатального периода у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией по сравнению с данными коагулограмм группы контроля свидетельствуют о гипокоагуляции на всех трёх фазах свертывания крови.

Достоверно высокие значения D-димера ($p < 0,001$) в исследуемой группе на протяжении раннего неонатального периода указывают на повышенное тромбообразование и риск развития геморрагических расстройств.

Сложность интерпретации показателей свертывания крови для практических врачей заключается в широком диапазоне нормативных показателей коагулограммы, представленных в отечественных и зарубежных источниках литературы [2, 3, 4, 5]. Широкий диапазон данных обусловлен отсутствием стандартизации реагентов, используемых для определения показателей свертываемости крови. Один и тоже реагент на лабораторном оборудовании разных производителей имеет разные значения. Аналогичная ситуация наблюдается при использовании разных реагентов на одном приборе.

Для улучшения интерпретации данных коагулограммы необходимо определение унифицированных показателей: от активированного частичного тромбопластинового времени – коэффициент R, от протромбинового времени – протромбиновый индекс по Квику и международное нормализованное отношение.

Выводы

1. Достоверно высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени, коэффициента R, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, тромбоинового времени на фоне низких значений протромбинового индекса и фибриногена в течение раннего неонатального периода у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией по сравнению с данными группы контроля свидетельствуют о гипокоагуляции на первых трёх фазах свертывания крови.

2. У доношенных новорожденных исследуемой группы по сравнению с младенцами контрольной группы на первой неделе жизни наблюдаются достоверно высокие значения D-димера, что указывает на повышенное тромбообразование и риск развития геморрагических расстройств.

3. Для улучшения интерпретации данных коагулограммы необходимо определение унифицированных показателей: коэффициента R, протромбинового индекса по Квику и международного нормализованного отношения.

Литература

1. 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/statisticheskiy-sbornik-2018-god>. Дата доступа: 21.06.2019.

2. Об утверждении клинических протоколов диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии: приказ Мин. здрав. Респ. Беларусь, 28 янв. 2011 г., №81.

3. Дмитриев, В.В. Практические вопросы клинической коагулологии / В.В. Дмитриев. – Минск: Беларуская навука, 2017. – С. 252–254.

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. 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.

INDICATORS OF HEMOSTASIS IN FULL-TERM NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

Harachka A.N., Sukalo A.V.

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

Summary. A comprehensive study of blood counts in 107 full-term newborns was conducted. It was revealed that in full-term newborns with congenital pneumonia compared with healthy infants in the first week of life, high values of activated partial thromboplastin time, R coefficient, prothrombin time, international normalized ratio, thrombin time, D-dimers against a background of low values of prothrombin index and fibrinogen were observed during the early neonatal period, which indicates hypocoagulation at all stages of blood coagulation with a risk of hemorrhagic syndrome.

Keywords: newborns, congenital pneumonia, hemostasis, coagulogram.

Поступила 17.09.2019

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ И ВТОРОМ ЭТАПАХ ВЫХАЖИВАНИЯ

Капура Н.Г.¹, Гнедько Т.В.², Остроушко Д.В.¹, Рожко Ю.В.¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. У 50 детей обследованной группы как на I, так и на II этапах выхаживания преобладали сочетанные дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода. Сравнительный анализ показал, что на II этапе значительно чаще регистрировалась бронхолегочная дисплазия ($p < 0,001$), а так же чаще наблюдались малые аномалии развития сердца ($p < 0,001$) и врожденные пороки сердца ($p < 0,05$).

На II этапе достоверно чаще регистрировалась анемия недоношенных ($p < 0,001$), энцефалопатия недоношенных ($p < 0,001$) и другие уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде, а также значительно чаще отмечались неуточненные иммунодефициты ($p < 0,001$).

Ключевые слова: глубоконедоношенные, состояние здоровья, этапы выхаживания, сравнительный анализ.

Введение. Глубоконедоношенные новорожденные составляют группу высокого риска по частоте заболеваемости и смертности. Увеличение выживаемости сопровождается повышением частоты патологических состояний в перинатальном периоде и инвалидизации в отдаленном. Исходы у этих пациентов определяются не только степенью незрелости органов и систем, но и тем, насколько полно и своевременно оказывалась первичная реанимационная помощь, этапное выхаживание и медицинская реабилитация [1, 2].

Выживаемость до 1 года детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, ежегодно в Беларуси увеличивается, и превышает 75 %. Столь значимая динамика обусловлена внедрением перинатальных технологий оказания реанимационной помощи недоношенным новорожденным. Низкая масса при рождении часто сочетается с повышенной заболеваемостью и недостаточностью функций органов и систем незрелого организма. К специфической патологии этой клинической группы относятся бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН) и поражение центральной нервной системы (ЦНС), связанная с геморрагическими повреждениями мозга, существенно ухудшающими состояние ребенка в остром и отдаленном периодах.

Подавляющее большинство новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) нуждаются в пролонгированной респираторной поддержке вследствие выраженной морфофункциональной незрелости легких и развития респираторного дистресс-синдрома (РДС). В то же время длительная оксигенотерапия способствует развитию БЛД [3], РН [4] и неврологических осложнений [5].

Приоритетным направлением в выхаживании глубоконедоношенных новорожденных является внедрение в практику методик, снижающих инвазивность проводимой терапии [6]. В комплексе реанимационных мероприятий альтернативой традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у новорожденных детей является метод дыхательной поддержки СРАР (постоянное положительное давление в дыхательных путях на выдохе при спонтанном дыхании через биназальные канюли) [7].

Для снижения степени инвазии и частоты катетер-ассоциированных инфекций при проведении парентерального питания рекомендовано максимально раннее энтеральное питание при наличии у матери молока и отсутствии очагов инфекции.

Оптимизация выхаживания недоношенных детей должна быть направлена на профилактику и минимизацию осложнений, возникающих в постреанимационном периоде и улучшение качества жизни данного контингента детей.

Цель исследования: анализ состояния здоровья и структуры заболеваемости недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела на I и II этапах их выхаживания.

Материалы и методы исследования. Изучено состояние здоровья и проведен сравнительный анализ структуры заболеваний у 50 глубоко недоношенных детей, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных (I этап) и педиатрическом отделении для недоношенных детей ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» (II этап) с тяжелыми сочетанными заболеваниями. Проанализированы клиническая характеристика, особенности течения неонатального периода, сравнительный анализ структуры заболеваний на I и II этапах выхаживания обследованных младенцев.

Использовался клинический метод исследования и структурный анализ отдельных нозологических форм. Результаты обработаны при помощи программного обеспечения Windows-XP, Excel-97. В работе применялись непараметрические методы статистики с определением медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилем [P25–P75]. Для сравнения числовых данных использовался критерий Пирсона (χ^2).

Результаты исследования и обсуждение. Все обследованные младенцы были недоношенными с экстремально низкой массой тела при рождении. Средний гестационный возраст детей составил 28,0 (26,2–29,0) недель. Масса тела при рождении была 910,0 (805,0–980,0) г, длина тела – 34,0 (33,0–35,8) см, окружность головы – 25,0 (24,0–26,0) см, окружность груди – 22,0 (21,0–23,0) см. Девочек было 32,0 (60 %), мальчиков – 18,0 (36 %).

Состояние новорожденных при рождении оценивалось как тяжелое и очень тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена синдромом дыхательных расстройств и легочно-сердечной недостаточностью. В отделение анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей младенцы были переведены в течение 31,0 (22,7–37,0) минуты. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей составила 6 баллов, к 5 минуте жизни большинство детей 47 (94 %) были взяты на ИВЛ. В первые минуты жизни всем младенцам было введено сурфактант содержащее лекарственное средство порактант альфа в дозе 120,0 (120,0–240,0) мг, 16 (32 %) младенцам потребовалось введение повторно, а суммарная доза составила 210,0 (120,0–240,0) мг.

Искусственная вентиляция легких проводилась большинству младенцев 47 (94 %), а длительность ИВЛ составила 12,0 (5,0–31,0) суток. После инвазивной вентиляции на вспомогательную вентиляцию методом СРАР было переведено 42 (84 %) младенца, использовалась она длительностью 14,5 (4,0–23,0) суток. Каждый второй младенец (56 %) получал кислородо-воздушную смесь с содержанием кислорода более 40 % продолжительностью 11,5 (2,0–18,5) суток, с содержанием кислорода более 21 % получали все младенцы длительностью 30,0 (18,0–37,0) суток.

В раннем неонатальном периоде в кардиотонической поддержке нуждались все младенцы. Проводилась она 0,5 % раствором дофамина в дозе 8,0 (5,0–10,0) мкг/кг/мин продолжительностью 5,0 (2,0–9,0) суток. В отделении анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных младенцы находились 39,5 (31,0–48,5) суток. Относительная стабилизация состояния наблюдалась у 46 (92 %) обследованных младенцев после проведения первичной реанимации и комплекса интенсивной терапии, у 4 (8 %) младенцев отмечен летальный исход. Для дальнейшего лечения и выхаживания 46 младенцев были переведены на II этап, из них 2 детей было переведено в ГУ «РНПЦ детской хирургии». Возраст при переводе из отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных

составлял: 7–28 дней – 2 (4 %) младенца, более 28 дней – 44 (88 %) младенца. Перечень нозологических форм заболеваний у недоношенных новорожденных по данным клинического диагноза на I и II этапах выхаживания представлен в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10) в таблице 1.

Таблица 1 – Частота нозологических форм заболеваний по МКБ-10 у новорожденных по данным клинического диагноза на I и II этапах выхаживания

Нозологические формы	Шифр по МКБ-10	I этап	II этап
		абс.	абс.
Замедленный рост и недостаточность питания плода	P05–P08	65	66
Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода	P20–P29	129	196
Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода	P35–P39	28	31
Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного	P50–P61	13	46
Расстройства системы пищеварения у плода и новорожденного	P75–P78	0	7
Состояния, вовлекающие кожные покровы и терморегуляцию у плода и новорожденного	P80–P83	3	7
Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде	P90–P96	40	94
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	Q00–Q99	2	116
Болезни органов дыхания	J00–J99	1	12
Прочие заболевания у новорожденных	D27, D84.9, F82, R62.8, K63, K63.1	9	65
Общее количество заболеваний	–	290	640

В структуре заболеваний у недоношенных новорожденных на I и II этапах выхаживания первое место занимали дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода (P20–P29) – 129 и 196 случаев, соответственно. Второе место на I и II этапах разнилось. Так, второе место на I этапе занимали заболевания класса (P05–P08) замедленный рост и недостаточность питания – 65 случаев, на II этапе второе место принадлежало классу (Q00–Q99) врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений – 116 случаев. Третье место в структуре заболеваний на обоих этапах занимали другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде (P90–P96) – 40 и 94 случая, соответственно. Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35–P39) на I этапе находились на четвертом месте – 28 случаев, а на II этапе – на седьмом месте – 31 случай. Пятое место на I этапе выхаживания занимали геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50–P61) – 13 случаев, а на II этапе они находились на шестом месте – 46 случаев. Пятое место на II этапе занимали болезни класса «Прочие заболевания у новорожденных» – 65 случаев, на I этапе – шестое место и всего 9 случаев. Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99) на I этапе находились на седьмом месте и встречались в 3 случаях. Еще в меньшем числе случаев встречались «Состояния, вовлекающие кожные покровы и терморегуляцию у плода и новорожденного (P80–P83)» – 2 случая и в единичном случае – болезни органов дыхания (J00–J99).

Общее число заболеваний на I этапе выхаживания составило 290 единиц на 50 глубоко недоношенных новорожденных. Полученное в 5,8 раз превышение количества заболеваний над численностью детей данной группы свидетельствует о наличии у них сочетанной патологии. Следовательно, каждый ребенок имел на I этапе по два или три сочетанных заболевания. Перечень и частота отдельных нозологических форм заболеваний у недоношенных новорожденных по данным клинического диагноза на I и II этапах выхаживания представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительный анализ нозологических форм заболеваний по МКБ-10 у новорожденных по данным клинического диагноза на I и II этапах выхаживания

Нозологические формы	Шифр по МКБ-10	Обследованная группа		χ^2	P
		I этап	II этап		
1	2	3	4	5	6
P20–P29 Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода					
Асфиксия при рождении	P21.0	40	40	0,00	>0,05
РДС	P22.0	35	46	3,93	>0,05
Врожденная пневмония	P23.9	21	27	0,72	>0,05
Легочное кровотечение	P26.9	–	1	0,51	>0,05
БЛД, новая форма	P27.1	4	39	24,9	<0,001
Дыхательная недостаточность	P28.5	29	41	3,43	>0,05
Легочная гипертензия	P29.3	–	2	1,02	>0,05
Всего	–	129	196	–	>0,05
P35–P39 Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода					
Врожденный сепсис в форме септикопиемии	P36.9	8	8	–	>0,05
Бактериальный сепсис новорожденного	P36	–	1	0,51	>0,05
Внутриутробная инфекция неуточненная	P37.9	19	17	0,09	>0,05
Диссеминированный кандидоз	P37.5	–	1	0,51	>0,05
Гепатит новорожденного	P35.3	–	2	1,02	>0,05
Врожденная цитомегаловирусная инфекция	P35.1	1	2	0,17	>0,05
Всего	–	20	31	0,02	>0,05
P50–P61 Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного					
Внутричерепное кровоизлияние	P52		3	1,55	>0,05
Желудочно-кишечное кровотечение	P54.3		2	1,02	>0,05
Неонатальная желтуха	P59	11	6	0,89	>0,05
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	P60	–	3	1,55	>0,05
Тромбоцитопения	P61.0	2	4	0,35	>0,05
Анемия недоношенных	P61.2	–	28	19,4	<0,001
Всего	–	13	46	22,51	>0,05
P75–78 Расстройства системы пищеварения у плода и новорожденного					
Некротизирующий энтероколит	P77	–	4	2,08	>0,05
Перитонит	P78.1	–	2	1,02	>0,05
Динамическая кишечная непроходимость	P75	–	1	0,51	>0,05
Всего	–	0	7	–	>0,05

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6
P90–P96 Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде					
Перивентрикулярное кровоизлияние	P91.1	6	7	0,04	>0,05
Перивентрикулярная лейкомаляция	P91.2	–	2	1,02	>0,05
Мозговая кома	P91.5	–	4	2,08	>0,05
Церебральная ишемия	P91.0	26	2	14,3	<0,001
Энцефалопатия новорожденного	P91.6	3	36	22,9	<0,001
Перинатальное поражение ЦНС	P96.9	–	2	1,02	>0,05
Другие уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде	P96.8	5	41	26,1	<0,001
Всего	–	40	94	–	>0,05
Q00–Q99 Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения					
Дефект межжелудочковой перегородки	Q21.0	0	2	1,02	>0,05
Дефект межпредсердной перегородки	Q21	0	12	6,82	<0,05
Врожденный порок сердца	Q24.9	2	17	8,67	<0,05
Открытый артериальный проток	Q20.0	0	11	6,8	<0,05
Открытое овальное окно	Q21.1	0	32	23,5	<0,001
Дополнительная хорда левого желудочка	Q20.8	0	28	10,4	<0,001
Врожденные аномалии брюшной стенки	Q79.5	0	5	2,63	>0,05
Каликоэктазия почки	Q 62.3	0	2	1,02	>0,05
Синдром Ван дер Вуда	Q37.9	–	1	0,51	>0,05
Крипторхизм	Q53.2	–	1	1	>0,05
Другие уточненные врожденные аномалии системы периферических сосудов	Q27.8	1	5	1,42	>0,05
Всего	–	2	116	–	–
J00–J99 Болезни органов дыхания					
Пневмония новорожденного	J18	1	10	1,59	>0,05
Острая респираторная инфекция	J06.9	0	2	1,02	>0,05
Всего	–	1	12	5,35	>0,05
Прочие заболевания, характерные для перинатального периода					
Иммунодефицит неуточненный	D 84.9	9	32	23,5	<0,001
Киста яичника	D27	0	1	0,51	>0,05
Дисбиоз кишечника	K 63	–	4	2,08	>0,05
Перфорация полого органа	K 63.1	–	2	1,02	>0,05
Задержка темпов общего развития:	R 62.8	0	24	15,8	<0,001
Перелом бедра	S72	0	1	0,51	>0,05
Специфические расстройства развития моторной функции	F82	0	1	0,51	>0,05

В структуре заболеваний недоношенных новорожденных на первом этапе преобладали асфиксия при рождении и РДС (40 и 35 случаев соответственно). В меньшем числе случаев диагностирована дыхательная недостаточность и врожденная пневмония (29 и 21 случай соответственно). БЛД, новая форма отмечена только в 4 случаях.

На втором этапе в структуре заболеваний преобладал РДС – 46 случаев и дыхательная недостаточность 41 случай. БЛД, новая форма зарегистрирована

в 39 случаях, отмечен значительный рост по числу случаев по сравнению с первым этапом (в 9,8 раза).

Следовательно, среди заболеваний глубоконедоношенных новорожденных лидирующее значение как на I, так и на II этапе имела патология со стороны дыхательной системы.

При сравнительном анализе частоты отдельных нозологических форм по классу (P20–P29) «Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода» отмечены достоверные различия по числу случаев БЛД, новая форма (39 и 4 случая, соответственно, $p < 0,001$).

Наибольшее число достоверных различий на втором этапе получено по классу врожденных аномалий, деформаций и хромосомных нарушений (Q00–Q99): по числу врожденных пороков сердца (17 и 1 случай, $p < 0,05$) и малых аномалий развития сердца: открытое овальное окно ($p < 0,001$), дополнительная хорда левого желудочка ($p < 0,001$), открытый артериальный проток ($p < 0,05$) и дефект межпредсердной перегородки ($p < 0,05$).

По классу других нарушений, возникающих в перинатальном периоде (P90–P96) значимые различия получены по числу случаев энцефалопатии новорожденного (36 и 3 случая, соответственно, $p < 0,001$) и других уточненных нарушений, возникающих в перинатальном периоде (41 и 5 случаев, соответственно, $p < 0,001$).

При сравнительном анализе частоты отдельных нозологических форм у новорожденных второго этапа получены достоверные различия с первым этапом выхаживания по классу «Прочие заболевания, характерные для перинатального периода» по числу случаев иммунодефицита неуточненного (32 и 9 случаев соответственно, $p < 0,001$), и задержке темпов общего развития (24 и 0 случаев, $p < 0,001$).

По классу (P50–P61) «Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного» получены значимые различия по числу случаев анемии недоношенных (28 и 0 случаев, соответственно, $p < 0,001$).

По другим классам значимых различий в сравниваемых группах не отмечено.

Общее число заболеваний у глубоконедоношенных новорожденных на II этапе составило 640 единиц (табл.1). Следовательно, число нозологических форм осложнений и сопутствующих заболеваний увеличилось более, чем в 2 раза (640 и 290, соответственно).

Следует отметить высокую частоту врожденной инфекционной патологии в структуре заболеваний на первом этапе – 49 случаев. Инфекционная патология в структуре заболеваний глубоконедоношенных на I этапе составила 50 случаев, из них 49 случаев врожденная (врожденная пневмония – 21, внутриутробная инфекция неуточненная – 19, врожденный сепсис – 8, врожденная цитомегаловирусная инфекция – 1) и приобретенная – 1 случай.

Приобретенная инфекция в структуре заболеваний недоношенных на II этапе составила 24 случая: пневмония новорожденного – 10 случаев, некротизирующий энтероколит – 4 случая, перитонит – 2 случая, острая респираторная вирусная инфекция – 2 случая, бактериальный сепсис новорожденного – 1 случай, диссеминированный кандидоз – 1 случай, дисбиоз кишечника – 4 случая.

Сравнительный анализ показал, что врожденная инфекция в структуре заболеваний глубоконедоношенных новорожденных достоверно значимо превышала показатель приобретенной (49 и 24 случая, $p < 0,001$).

Выводы:

1. В структуре заболеваний недоношенных новорожденных по данным клинического диагноза по МКБ-10 на I и II этапах преобладали заболевания класса «Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода».

2. У недоношенных детей на II этапе достоверно чаще развивалась БЛД ($p < 0,001$) по классу «Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода», а так же чаще наблюдались малые аномалии развития сердца ($p < 0,001$) и врожденные пороки сердца ($p < 0,05$) по классу «Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения».

3. На II этапе достоверно чаще регистрировалась анемия недоношенных ($p < 0,001$) по классу «Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного» и энцефалопатия недоношенных ($p < 0,001$) и другие уточненные нарушения, возникающие в перинатальном периоде по классу «Другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде».

4. По классу «Прочие заболевания, характерные для перинатального периода» на II этапе с большей частотой отмечались неуточненные иммунодефициты ($p < 0,001$).

5. Врожденная инфекция в структуре заболеваемости глубоконедоношенных новорожденных достоверно превышала показатель приобретенной ($p < 0,001$).

Литература

1. Руденко Н.В., Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Н.В. Руденко, С.Н.Бениова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 36–38.

2. Намазова-баранова Л.С. Принцип этапного выхаживания недоношенных детей / под ред. Л.С. Намазовой-барановой. Союз педиатров России, ФГБУ «Науч. центр здоровья детей» РАМН. – М.: Педиатрия 2013. – 240 с.

3. Сокол, Е.Б. Бронхолегочная патология в катамнезе детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде / Е.Б. Сокол, А.Ф. Неретина, И.В. Боронина // Сборник материалов VIII Росс. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. – Москва. – 2009. – С. 70–171.

4. Сайдашева, Э.И. Ретинопатия у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Э.И. Сайдашева, В.А. Любименко, И.С. Сорокина, Н.З. Котина // Вопросы практической медицины и педиатрии. – 2008. – Т.3. – №5. – С. 46–47.

5. Фатыхова, Н.Р. Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела / Н.Р. Фатыхова, В.Ф. Прусаков // Практическая медицина. – 2010. – №7 (46). – С. 136.

6. Виноградова, И.В. Современные технологии лечения недоношенных новорожденных детей / И.В. Виноградова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–3. – С. 330–334.

7. Greenough, A. Role of ventilatae in RSV-disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO /A Greenough // Paediatrics Respir/ Rev. – 2009. – Vol. 10, Suppl.1. – P. 26–28.

HEALTH CONDITION OF DEEPLY PREMATURE CHILDREN ON THE FIRST AND SECOND STAGES OF WALKING

Kapura N.G.¹, Gnedko T.V.², Ostroushko D.V.¹, Rozhko Yu.V.¹

¹*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

²*National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In children of the surveyed group (50), both respiratory and cardiovascular disorders prevailing in the perinatal period prevailed both in the I-st and the II-nd stages of nursing. A comparative analysis showed that at the stage II, bronchopulmonary dysplasia ($p < 0,001$) was significantly more often recorded, as well as small abnormalities of heart development ($p < 0,001$) and congenital heart defects ($p < 0,05$).

Anemia of prematurity ($p < 0,001$), encephalopathy of prematurity ($p < 0,001$) and other specified disorders occurring in the perinatal period were significantly more often recorded at the stage II. Unspecified immunodeficiencies were significantly more frequent ($p < 0,001$) at this period.

Key words: deeply premature, state of health, stages of nursing, comparative analysis.

Поступила 28.08.2019

СТРУКТУРА ПРИЧИН ЛЕТАЛЬНОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С МАССОЙ ТЕЛА МЕНЕЕ 1500 г

Капура Н.Г.¹, Гнедько Т.В.^{1,2}, Рожко Ю.В.¹, Печкурова О.Н.¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Национальная академия наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведен ретроспективный анализ летального исхода у 15 недоношенных новорожденных с массой тела менее 1500 г. Установлено, что у обследованных детей с летальным исходом по Международной классификации болезней (МКБ) – 10 преобладали геморрагические и гематологические нарушения, характерные для перинатального периода. В структуре причин летального исхода по основному диагнозу первое место занимали заболевания органов дыхания – 40 % (болезнь гиалиновых мембран и бронхолегочная дисплазия), второе – инфекции 33,3 %, на третьем месте – внутрижелудочковые кровоизлияния – 20 %. Большинство новорожденных умирали в позднем неонатальном (40 %) и постнеонатальном периодах – (33,3 %) от сочетанных заболеваний органов дыхания и геморрагических нарушений у плода и новорожденного на фоне врожденной или приобретенной инфекции.

Ключевые слова: недоношенные, структура заболеваний, летальный исход.

Введение. Проблема недоношенности является одной из важнейших задач перинатальной медицины. Недоношенные с низкой массой тела составляют группу высокого риска по заболеваемости и смертности. Низкий вес при рождении является причиной 60–80 % летальных исходов в неонатальном периоде. У 10–15 % выживших отмечаются тяжелые отклонения в центральной нервной системе [1].

По данным развитых стран, перешедших на критерии ВОЗ более 30 лет назад, среди детей с массой тела до 500 г выживают 10–12 %, от 500 г до 749 г – 50 %, от 750 г до 1000 г около 80–85 % [2].

Выхаживание детей данной категории является одним из высоко технологичных видов медицинской помощи, потому как им требуется длительная поддержка витальных функций. Подавляющее большинство новорожденных с экстремально низкой массой тела нуждаются в пролонгированной респираторной поддержке вследствие выраженной морфофункциональной незрелости легких и развития респираторного дистресс-синдрома (РДС). Длительная оксигенотерапия повышает риск развития бронхолегочной дисплазии, перивентрикулярной лейкомаляции (ПЛМ), ретинопатии недоношенных (РН) [3, 4].

Характер респираторной поддержки имеет существенное значение для дальнейшего развития осложнений, влияющих на качество жизни младенца. Альтернативой ИВЛ у новорожденных детей является метод дыхательной поддержки (СРАР) (постоянное положительное давление в дыхательных путях при спонтанном дыхании через биназальные канюли или маски) [5]. Однако более чем у половины недоношенных новорожденных с РДС данные методы не позволяют достичь стабилизации состояния, что обуславливает необходимость применения ИВЛ.

Широкое использование инвазивных процедур (интубация трахеи, катетеризация сосудов, зондовое кормление и др.) способствует формированию внутрибольничных штаммов микроорганизмов и увеличивает риск внутрибольничного инфицирования [6]. Неонатальная инфекция занимает третье место в структуре причин смертности новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии после тяжелой асфиксии и РДС [7].

На современном этапе приоритетным направлением в выхаживании недоношенных является поиск и внедрение методик, снижающих инвазивность проводимой терапии. Неинвазивная респираторная поддержка, такая как СРАР, является в настоящий момент наиболее оптимальной методикой оказания

респираторной помощи недоношенным новорожденным с дыхательными расстройствами.

В настоящее время при интенсивной терапии тяжелых состояний используют как парентеральное, так и энтеральное питание. Для снижения степени инвазии и частоты катетер-ассоциированных инфекций при проведении парентерального питания с использованием сосудистого русла – максимально раннее энтеральное питание.

Основными задачами выхаживания недоношенных детей является предупреждение прогрессирования имеющихся нарушений со стороны незрелых органов и систем и создание адекватных условий для их созревания, восстановления и функционирования.

Цель работы: анализ структуры заболеваний у недоношенных новорожденных с низкой массой тела с летальным исходом в постреанимационный период.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ структуры заболеваний у 15 недоношенных новорожденных с низкой массой тела, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных «ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с летальным исходом. Использовался клинический метод исследования и структурный анализ с расчетом удельного веса (%) отдельных нозологических форм. Результаты обработаны при помощи программного обеспечения Windows – XP, Excel – 97. В работе применялись непараметрические методы статистики с определением медианы (Me) и индеквartilного интервала между 25-м и 75-м перцентилями [P25–P75].

Результаты исследования и обсуждение. Младенцы родились со сроком гестации от 28 до 32 недель и средней массой тела при рождении 1140,0 (980,0–1460,0) г в тяжелом и очень тяжелом состоянии, обусловленном синдромом дыхательных расстройств и нарушением мозгового кровообращения.

Среди обследованных новорожденных 6 (40 %) были с экстремально низкой массой тела при рождении и 9 (60,0 %) – с очень низкой массой тела. Младенцы данной группы родились в сроке гестации Me=29,0 (28,0–30,5) недель. Средняя масса тела при рождении составила Me=1140,0 (980,0–1460,0) г, длина тела – Me=38,0 (35,5–40,0) см. Мальчиков было 9 (60,0 %), девочек – 6 (40,0 %). Общая характеристика обследованных новорожденных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика новорожденных с летальным исходом, Me (25–75)

Показатель	Обследованная группа (n=15)
Гестационный возраст, нед.	29,0 (28,0–30,5)
Масса тела при рождении, г	1140,0 (980,0–1460,0)
Длина тела, см	38,0 (35,5–40,0)
Апгар на 1 минуте жизни, балл	4 (3–6)
Длительность ИВЛ, сут.	22,0 (6,5–28,0)

Состояние младенцев при рождении оценивалось как очень тяжелое и тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена синдромом дыхательных расстройств и нарушением мозгового кровообращения. Дети обследованной группы в течение Me=25,0 (22,0–30,0) минут жизни были переведены из родильного зала в отделение анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей составила Me=4 (3–6) баллов. Обследованные дети по тяжести состояния были взяты на ИВЛ в течение первых минут жизни. В первые минуты жизни 14 (93,3 %) младенцам было введено сурфактант содержащее лекарственное средство порактант альфа в дозе Me=120 (120–240) мг и 6 младенцам (40 %) вводилось повторно. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме вспомогательной вентиляции (SIMV) проводилась всем детям, а длительность ее составила Me=22,0 (6,5–28,0) суток. Кроме того, 8 (53,0 %) детям проводилась высокочастотная ИВЛ продолжительностью 3,3 (1,8–6,3) суток.

На вспомогательную вентиляцию с положительным давлением на выдохе (CPAP) было переведено 4 младенцев, длительность ее использования составила $Me=9,5$ (4,0–14,5) суток.

Все младенцы получали кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода более 40,0 % длительностью $Me=5,0$ (2,0–14,5) суток, с содержанием кислорода более 21,0 % – 10,0 (8,0–21,0) суток. Общая длительность использования кислородно-воздушной смеси составила $Me=22,0$ (6,5–32,0) суток.

С целью обеспечения адекватного венозного доступа для проведения инфузионной терапии и кардиотонической поддержки у обследованных младенцев использовался пупочный катетер, длительность стояния которого составила $Me=6,0$ (2,5–7,5) суток. У 14 (93,0 %) младенцев использовался артериальный катетер продолжительностью $Me=13,5$ (5,7–21,7) суток.

Инфузионную терапию получали все обследованные младенцы длительностью $Me=22,0$ (7,0–28,5) суток. Все младенцы нуждались в кардиотонической поддержке, для чего использовался 0,5 % раствор дофамина в дозе $Me=7,5$ (5,0–10,0) мкг/кг/мин с длительностью $Me=9,0$ (5,3–14,0) суток.

В отделении анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей младенцы находились $Me=15,0$ (6,50–28,0) суток.

Летальность детей в обследованной группе: 1 сутки – 2 (13,3 %); 1–6 сутки – 2 (13,3 %); 7–28 дней – 6 (40 %); более 28 дней – 5 (33,3 %).

Структура причин летального исхода представлена в таблице 2.

В структуре патологоанатомического диагноза недоношенных новорожденных с летальным исходом по международной классификации болезней (МКБ-10) первое место занимали геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50–P61) – 31 (36,5 %) случай. Среди геморрагических нарушений первое ранговое место занимали нетравматические кровоизлияния у плода и новорожденного – 8 (9,4 %) случаев. Второе место разделяли внутричерепное кровоизлияние и внутрижелудочковое кровоизлияние – по 6 случаев (по 7,1 %, соответственно). Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) встречался в 4 (4,7 %) случаях и занимал третье место. В 2 (2,4 %) случаях зарегистрирована перивентрикулярная лейкомаляция. По одному случаю наблюдались геморрагический синдром, желудочно-кишечное и внутрибрюшное кровотечение, полицитемия и анемия (по 1,2 %, соответственно).

На втором месте – дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода (P20–P29) – 19 (22,4 %) случаев. В этой группе преобладала бронхолегочная дисплазия – 9 (10,6 %) случаев. Второе место занимала интерстициальная эмфизема – 4 (4,7 %) случая, на третьем – другие неонатальные аспирационные синдромы – 3 (3,5 %) случая. В 2 (2,4 %) случаях наблюдался респираторный дистресс-синдром и в одном (1,2 %) случае встречалось легочное кровотечение.

На третьем месте инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P90–P96) – 13,0 %, в структуре которых преобладал сепсис новорожденного – 5 (5,9 %) случаев. Эрозивно-некротический трахеит встречался в 4 (4,7 %) случаях и в 2 (2,4 %) случаях – врожденная генерализованная инфекция.

Расстройства системы пищеварения у плода и новорожденного (P75–P78) наблюдались в 14 (16,5 %) случаях и содержали следующие нозологические формы: некротизирующий энтероколит и перитонит – по 1 случаю (по 1,2 %), перфорация кишечника в перинатальном периоде – 2 (2,4 %) случая и другие уточненные расстройства пищеварения в перинатальном периоде – 10 (11,8 %) случаев.

Болезни органов дыхания (J00–J99) регистрировались 6 (7,1 %) случаях. В большинстве случаев отмечена пневмония – 3 (3,5 %), в меньшем числе случаев трахеобронхит – 2 (2,5 %) и гидроторакс – 1 (1,2 %).

Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (Q00–Q99) – 5 (5,9 %) случаев, среди которых в большинстве случаев отмечены врожденные аномалии желчного пузыря – 3 (3,5 %). Открытый артериальный проток и открытое овальное окно встречались по одному (по 1,2 %) случаю.

В классе других нарушений, возникающих в перинатальном периоде (P90–96), в одном (1,2 %) случае отмечена энцефаломалиция.

Состояния, вовлекающие кожные покровы и терморегуляцию у плода и новорожденного (P80–83), представлены неиммунной водянкой плода – 1 (1,2 %) случай.

Прочая патология новорожденных представлена 4 (4,7 %) случаями, среди которых менингит – 2 (2,4 %) случая и по одному случаю иммунодефицит неуточненный и задержка темпов общего развития (по 1,2 %, соответственно).

Структура причин летального исхода по данным аутопсии представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура причин летального исхода у новорожденных с массой тела менее 1500 г

№ п/п	Нозологические формы	Шифр по МКБ-10	Обследованная группа (n=15)	
			абс.	%
	Геморрагические и гематологические нарушения у плода и новорожденного (P50–P61)			
1	Перивентрикулярная лейкомаляция	P51.2	2	2,4
2	Внутричерепное кровоизлияние	P52	6	7,1
3	Внутрижелудочковое кровотечение	P52.2	6	7,1
4	Другие внутричерепные (нетравматические) кровоизлияния у плода и новорожденного	P52.8	8	9,4
5	Геморрагический синдром	P53	1	1,2
6	Желудочно-кишечное кровотечение	P54.3	1	1,2
7	Внутрибрюшное кровотечение (гемоперитонеум)	P54.8	1	1,2
8	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	P60	4	4,7
9	Полицитемия	P61.1	1	1,2
10	Анемия новорожденных	P61.2	1	1,2
	Всего:		31	36,5
	Дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения, характерные для перинатального периода (P20–P29)			
11	Респираторный дистресс-синдром	P22.0	2	2,4
12	Другие неонатальные аспирационные синдромы	P24.8	3	3,5
13	Легочное кровотечение	P24.9	1	1,2
14	Интерстициальная эмфизема, возникшая в перинатальном периоде	P25	4	4,7
15	Бронхолегочная дисплазия, новая форма	P27.1	9	10,6
	Всего:		19	22,4
	Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (P35–P39)			
16	Врожденная генерализованная инфекция	P35.1	2	2,4
17	Сепсис новорожденного	P36.9	5	5,9
18	Эрозивно-некротический трахеит	P37	4	4,7
18	Всего:		11	13,0

В структуре причин летального исхода у новорожденных по МКБ-10 по основному диагнозу преобладает бронхолегочная дисплазия, новая форма (P27.1) – 5 (33,3 %) случаев. Другие нозологические формы встречались по одному случаю: болезнь гиалиновых мембран (P22.0); сепсис новорожденного в форме септицемии, вызванный кокковой флорой (P36.9); бактериальный сепсис новорожденного, вызванный *Pseudomonas aeruginosa* в форме септикопиемии (P36.9); бактериальный сепсис в форме септицемии, вызванный *Enterobacter* (A41.5); врожденная генерализованная микоплазменная инфекция (P37.8); врожденная генерализованная цитомегаловирусная инфекция (P35.1); массивное внутримозговое кровоизлияние с субтотальным некрозом вещества головного мозга (P52.4); нетравматическое кровотечение у новорожденного (P54.8); геморрагическая болезнь новорожденного (P53.1); полицитемия новорожденного (P61.1); врожденная анемия вследствие кровопотери у плода (P61.3); неиммунная водянка плода (P83,2); тотальная энцефаломалиция в исходе внутримозгового кровоизлияния (P91.8).

Таким образом, в структуре патологоанатомического диагноза по основному диагнозу по МКБ-10 первое место занимают болезни органов дыхания (бронхолегочная дисплазия, новая форма – 5 случаев и болезнь гиалиновых мембран – 1) – 6 случаев (40 %). На втором месте – врожденная (2/13,3 %) и приобретенная инфекция (3/19,9 %) – 5 случаев (33,3 %). Внутрочерепное кровоизлияние на 3-м месте – 3 случая (20,0 %). Другие нозологические формы представлены в единственном числе: геморрагическая болезнь новорожденного, полицитемия новорожденного, врожденная анемия вследствие кровопотери у плода, неиммунная водянка плода.

Выводы

1. Обследованные младенцы родились в сроке гестации 28–30 недель с очень низкой массой тела в крайне тяжелом и очень тяжелом состоянии, обусловленном синдромом дыхательных расстройств и нарушением мозгового кровообращения.

2. У обследованных детей с летальным исходом по МКБ-10 преобладали геморрагические и гематологические нарушения, характерные для перинатального периода.

3. В структуре причин летального исхода по основному диагнозу первое место занимали заболевания органов дыхания – 40 % (болезнь гиалиновых мембран и бронхолегочная дисплазия). Второе место занимали инфекции – 5/33,3 %. Внутривентрикулярные кровоизлияния в структуре причин летального исхода находились на третьем месте (3/20,0 %).

4. Большинство новорожденных умирали в позднем неонатальном 6/40 % и постнеонатальном периоде – 5/33,3 % от сочетанных заболеваний органов дыхания и геморрагических нарушений у плода и новорожденного на фоне врожденной или приобретенной инфекции.

Литература

1. A cohort analysis of neonatal hospital mortality rate and predictors of neonatal mortality in a sub-urban hospital of Cameroon / P.K. Ndombo [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2017, Jun 5. Vol. 43 (1). – P.52.

2. Чарипова, Б.Т. Клиническая характеристика детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Б.Т. Чарипова, Г.Н. Чистяков, М.Н. Тарасова, И.И. Ремизова // *Уральский мед журнал.* – 2010. – №5. – С. 147–151.

3. Сокол, Е.Б. Бронхолегочная патология в катamnезе детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде / Е.Б. Сокол, А.Ф. Неретина, И.В. Боронина // *Сборник материалов VIII Росс. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии.* – Москва. – 2009. – С. 70–171

4. Сайдашева, Э.И. Ретинопатия у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Э.И. Сайдашева, В.А. Любименко, И.С. Сорокина, Н.З. Котина // *Вопросы практической медицины и педиатрии.* – 2008. – Т. 3. – № 5. – С. 46–47.

5. Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом // *Методические рекомендации / ред. Н.Н. Володина.* – Москва. – 2009. – с. 31.

6. Чикина, О.Г. Риски развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела / О.Г. Чикина, А.С. Благодирова // Медицинский альманах – 2017. – №4 (49). – С. 46–53.

7. Vasilcan, G. Procalcitonin–early marker of neonatal infection /G. Vasilcan, A. Avasiloaiei, M. Moscalu et al. //Rev Med Chir Soc Med. –2011. – Oct–Dec.

STRUCTURE OF THE REASONS FOR MORTALITY OF THE NEWBORNS WITH MASS BODY LESS THEN 1500 G

Капура Н.Г.¹, Gnedko T.V.², Rozhko Yu.V.¹, Pechkurova O.N.¹

¹*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

²*National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

Summary. A retrospective analysis of the lethal outcome in 15 premature infants with a body weight of less than 1500 was carried out. It was established that hemorrhagic and hematological disorders characteristic of the perinatal period prevailed in the examined children with a fatal outcome according to the International Classification of Diseases (ICD) – 10. In the structure of the causes of death according to the main diagnosis, respiratory diseases took the first place – 40% (hyaline membrane disease and bronchopulmonary dysplasia), the second – 33.3% infections, and the third – intraventricular hemorrhages – 20%. Most newborns died in the late neonatal (40%) and postneonatal periods – (33.3%) from combined respiratory diseases and hemorrhagic disorders in the fetus and newborn against a congenital or acquired infection.

Key words: premature infants, retrospective analysis.

Поступила 13.09.2019

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Карчевский А.А., Мацюк Я.Р., Парамонова Н.С., Горбачевский П.Р.

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

Резюме. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) оказывает влияние на патогенез и течение многих заболеваний, в том числе и пищеварительной системы. Обследовано 194 ребенка. Пациентам проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) с последующим гистологическим, морфометрическим и статистическим анализом. На фоне ДСТ чаще выявляются деструктивные изменения и отмечается более выраженная и активная воспалительная реакция в слизистой оболочке ДПК. У пациентов с хроническим дуоденитом (ХД), сочетанным с ДСТ, происходит снижение защитных факторов, что способствует развитию деструктивных изменений в слизистой оболочке ДПК.

Ключевые слова: дети, хронический дуоденит, слизистая оболочка, дисплазия соединительной ткани

Введение. ХД – хронический воспалительный процесс слизистой оболочки ДПК, характеризующийся развитием в ней структурных изменений воспалительно-дистрофического и дисрегенераторного типа, приводящих к атрофии железистого аппарата и нарушению основных функций ДПК.

При проведении ретроспективного исследования патология двенадцатиперстной кишки при проведении ЭГДС обнаруживается у 30,3 % детей [1]. Частота дуоденита среди взрослого населения по данным ряда авторов может достигать 20 %, а в структуре заболеваний органов пищеварения может составить 30 %. Однако, в практической деятельности и специализированной литературе дуодениту уделяется значительно меньше внимания, чем гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, функциональной диспепсии и язвенной болезни [2]. ДПК имеет тесные анатомо-физиологические взаимосвязи с органами пищеварения, поэтому при заболеваниях желудка, тонкой кишки, билиарной системы, поджелудочной железы она может вовлекаться в патологический процесс, а хронический дуоденит, в свою очередь, – способствовать развитию патологических изменений в этих органах.

Одним из модифицирующих факторов, способствующих своеобразному течению ХД, является ДСТ [3-5]. Для ДСТ характерны разнообразные клинические проявления – от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии, прогрессирующее течение, а также клиническая симптоматика, не укладывающаяся ни в одно из известных моногенных заболеваний соединительной ткани (СТ) [6]. В основе формирования дисплазии лежат мутации наследуемых генов, кодирующих синтез и пространственную организацию коллагена, структурных белков, белково-углеводных комплексов, ферментов и ко-факторов к ним. Морфологически это проявляется неправильным формированием цепей коллагена, приводящих к образованию аномальных тримеров коллагена, не выдерживающих должных механических нагрузок. Изменениям подвергаются эластические фибриллы, гликопротеины и протеогликаны, продуцируемые фибробластами [7]. Установление влияния ДСТ на течение и патогенез ХД у детей требуют разработки научно обоснованных подходов лечения и управления данным заболеванием.

Цель работы: определить гистологический характер и выраженность морфофункциональных изменений в слизистой оболочке ДПК у детей с ХД, развивающихся на фоне невыраженной и выраженной ДСТ с последующим морфометрическим и статистическим анализом.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование в УЗ «ГОДКБ», согласно стандартам по обследованию и лечению детей в стационарных условиях, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь, 194 пациентов с морфологически верифицированным ХД.

Для выполнения поставленной цели обследованные были разделены на 3 группы: 1-ю основную группу составил 101 ребенок с ХД ассоциированным, согласно критериям Т. Милковска-Димитровой, с легкой ДСТ, во 2-ю основную группу входили 57 пациентов с ХД ассоциированным с умеренной и выраженной ДСТ. Группу сравнения составили 36 детей с ХД без ДСТ. Сравнимые группы пациентов сопоставимы по основным исходным характеристикам.

Критериями включения в исследование являлись: возраст от 6 до 17 лет, добровольное информированное согласие законных представителей ребенка на проведение обследования ребенка, включающее эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки ДПК, а также наличие ХД. Критерии исключения – сопутствующие иммунопатологические и другие заболевания, способные оказать влияние на течение основной нозологии, прием антибактериальных и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в течение 4 недель до исследования, а также отказ законных представителей ребенка от участия в исследовании.

Пациентам, страдающим ХД в утренние часы с использованием эндоскопического оборудования фирмы «Olympus» типа GifP30 (Япония) проводилась по стандартной методике ЭГДС одним доктором с последующей прицельной биопсией слизистой оболочки луковицы ДПК.

Взятый биопсийный материал после фиксации в жидкости Карнуа заключали в парафин и активировали и по принципу «основная группа – группа сравнения», что давало возможность установить при изучении препаратов даже слабовыраженные изменения структурных компонентов слизистой оболочки ДПК между группами. Изготовленные одновременно из материала основных групп и сравнения парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивания гематоксилином и эозином использовались для гистологических исследований с последующей тщательной морфометрией. Другая часть срезов толщиной 10 мкм использовалась для определения в структурах слизистой оболочке ДПК содержания гликопротеинов (окраска по методу Шабадаша), сиало- и сульфомуцинов (окраска альциановым синим при pH 1,0 2,5 по Spicer) и рибонуклеопротеинов (окраска по Эйнарсону) [8]. Оценка их содержания проводилась путем визуального анализа. Определение основных морфологических параметров слизистой оболочки ДПК осуществлялась согласно критериям М. Р. Конорева полуколичественным способом по стандартной визуально-аналоговой шкале [9].

Наличие и тяжесть синдрома ДСТ верифицировали по критериям Т. Милковска-Димитровой [10] с подтверждением лабораторным методом содержания в сыворотке крови гидроксипролина.

Полученный цифровой материал при морфометрической обработке гистологических срезов контрольных и опытных групп, обрабатывали статистически, используя компьютерную программу Statistica, версия 10.0. Статистический анализ проводился с предварительной проверкой соответствия распределения рассматриваемых переменных нормальному (Гауссовскому) распределению с помощью теста Шапиро-Уилка. Для описания относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95 % ДИ) по формулам Клоппера-Пирсона. К количественным признакам, имеющим распределение отличное от нормального, применяли непараметрические методы (U-критерий Манна-Уитни). При множественном сравнении применяли метод Краскела-Уоллиса. При сравнении частот (процентов) использовался метод Фишера (Fisher exact test). При сравнении частот бинарного признака в двух связанных (зависимых) группах наблюдений использовали метод МакНемара (McNemar Chi-square). Результаты представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (LQ; UQ). За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95 % ($p < 0,05$).

При выполнении исследования соблюдались этические нормы, соответствующие принципам Хельсинкской Декларации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008), ICH GCP (Руководству по надлежащей клинической практике) и нормативным требованиям (Национального стандарта РБ ГОСТа 16504–81).

Результаты исследования и их обсуждение. По данным эндоскопического исследования при исследовании ДПК – диффузная гиперемия чаще выявлялась у детей основной группы (52/158, 95 % ДИ 25,7–40,8) по отношению к группе сравнения (5/36, 95 % ДИ 4,7–29,5) $\chi^2=5,1$, $p=0,0237$. Нарушения моторики проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы) были диагностированы у 33,5 % (53/158, 95 % ДИ 26,2–41,5) обследуемых детей с ДСТ, тогда как у пациентов группы сравнения количество этих нарушений было ниже – 16,7 % (6/36, 95 %, ДИ 4–32,8) $\chi^2=4$, $p=0,047$. У пациентов 1-й и 2-й основных групп выявлена высокая частота деструктивных изменений слизистой оболочки ДПК, превышающая аналогичный показатель в группе сравнения (таблица 1).

Таблица 1 – Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки ДПК у детей с ХД

Эндоскопические признаки	Абсолютное число пациентов (% (95 % ДИ))			P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	Группа сравнения (1, n=36)	1-я основная группа (2, n=101)	2-я основная группа (3, n=57)			
Очаговая гиперемия слизистой оболочки ДПК	31 (86,1 (70,5–95,3 %))	60 (59,4 (49,2–69,1 %))	23 (40,4 (27,6–54,2 %))	0,0024	0,0162	0,0000
Диффузная гиперемия слизистой оболочки ДПК	5 (13,9 (4,7–29,5 %))	41 (40,6 (30,9–50,8 %))	34 (59,7 (45,8–72,4))	0,0024	0,0162	0,0000
Деструктивные изменения слизистой оболочки ДПК	0 (0,0 (0–9,7 %))	16 (15,8 (9,3–24,5 %))	7 (12,3 (5,1–23,7 %))	0,0054	0,4	0,0279

У пациентов с ХД на фоне выраженной ДСТ при гистологическом исследовании в сравнении с пациентами 1-й основной группы и группы сравнения отмечалась более выраженная и активная воспалительная реакция в слизистой оболочке луковицы ДПК (таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность в баллах морфологических изменений слизистой оболочки ДПК обследованных детей, Me (LQ; UQ)

Показатель	Группа сравнения (1, n=36)	1-я основная группа (2, n=101)	2-я основная группа (3, n=57)	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Активность воспаления	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	p>0,05	p>0,05	0,0077
Выраженность воспаления	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	p>0,05	p>0,05	0,0038

У детей из группы сравнения эпителий ворсинок ДПК отличался полиморфизмом и приобретал волнистый характер. Его эпителиоциты, чаще были набухшие, цитоплазма была подвержена явлениям микровакуолизации, а оксифильные ее свойства незначительно снижены. Слабо выделялась в апикальном отделе эпителиоцитов щеточная каемка. Удлиненные по форме ядра эпителиоцитов располагались на разных уровнях в эпителии. Однако их структура и базофильные свойства не претерпевали существенных изменений. Встречаемые между эпителиоцитами бокаловидные клетки переполнены секреторными гранулами. Аналогичные, но менее отчетливые изменения наблюдались и в эпителии крипт. Соединительнотканная строма ворсинок, в которых имело место расширение подэпителиальных кровеносных капилляров, слегка отекая и обильно инфильтрирована, преимущественно лимфоцитами и плазмócитами. Аналогичные изменения имели место в СТ, расположенной между криптами. Мукоциты дуоденальных желез, как и образованные ими концевые отделы, увеличены в размерах, переполнены секретом, приобретали мелкоячеистую структуру, слабобазофильной окраски.

Перегружены содержанием ГП бокаловидные клетки ДПК и мукоциты концевых отделов дуоденальных желез. Следует подчеркнуть, что у детей группы сравнения защитная функция слизистой оболочки практически не изменялась, что подтверждается наличием большого количества ГП. Содержание рибонуклеопротеинов в эпителии ворсинок, крипт ДПК невысокое. Низкое их содержание и в мукоцитах дуоденальных желез.

У пациентов 1-й основной группы чаще встречались эрозивные поражения, иногда сопровождаемые атрофическими процессами. Ворсинки ДПК отличались

полиморфизмом. Выстилающий снаружи эпителий приобретал волнистый характер, но не претерпевал закономерных изменений. Бокаловидные клетки эпителия увеличивались в размере и переполнялись секретом. Подэпителиальные капилляры ворсинок расширены, соединительнотканная строма очагово отечна и инфильтрирована преимущественно лимфоцитами и плазмócитами. Концевые отделы дуоденальных желез расширены, их мукоциты набухшие, с микровакуолизированной цитоплазмой.

У пациентов 2-й основной группы нередко встречались эрозивные поражения слизистой оболочки. Ворсинки ДПК отличались полиморфизмом. Выстилающий их снаружи однослойный призматический каемчатый эпителий приобретал волнистый характер. Однако структура его эпителиоцитов существенно не подвергалась структурным изменениям. Его эпителиоциты отличались оксифильной цитоплазмой, а на верхушках ворсинок становились весьма микровакуолизированными. Встречаемые между эпителиоцитами как ворсинок, так и крипт, бокаловидные клетки содержали мало секреторных гранул. Подэпителиальные кровеносные капилляры ворсинок незначительно расширены, полнокровны, а окружающая соединительнотканная строма слегка отечна и инфильтрирована плазмócитами и лимфоцитами. Концевые отделы дуоденальных желез не изменены в размерах, и цитоплазма их мукоцитов отличалась пенистой структурой. Содержание ГП в бокаловидных клетках ДПК снижено, а в мукоцитах дуоденальных желез незначительно увеличено.

При анализе данных морфометрии биоптатов ДПК детей с ХД на фоне выраженной дисплазии установлено достоверное снижение высоты каемочного эпителия ворсин крипт и мукоцитов дуоденальных желез (таблица 3).

Таблица 3 – Морфометрия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с ХД в зависимости от степени тяжести ДСТ, Ме (LQ; UQ)

Показатели	Группа сравнения (1, n=36)	1-я основная группа (2, n=101)	2-я основная группа (3, n=57)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Каемочный эпителий ворсин, мкм	27 (24; 30)	26 (23; 29)	24 (22; 25,5)	0,5	0,003	0,0132
Каемочный эпителий крипт, мкм	17 (16; 18)	17 (15; 20)	16 (14; 18)	0,2	0,08	0,0033
Высота мукоцитов дуоденальных желез, мкм	17 (15; 18,5)	18 (16; 20)	15 (14; 18)	0,3	0,0184	0,0006

Выводы:

1. У пациентов на фоне ДСТ чаще выявляются деструктивные изменения слизистой оболочки ДПК при эндоскопическом исследовании.

2. У детей с выраженной ДСТ отмечалась более выраженная и активная воспалительная реакция в слизистой оболочке луковицы ДПК по сравнению с пациентами без нарушения развития СТ.

3. Происходит уменьшение высоты каемочного эпителия ворсин и крипт.

4. Уменьшено количество ГП и СМ в бокаловидных клетках ДПК.

Таким образом, всё вышеперечисленное свидетельствует, о том что у детей с ХД, сочетанным с ДСТ, происходит снижение защитных факторов, что способствует развитию деструктивных процессов в слизистой оболочке ДПК.

Литература

1. Akbulut, Ula s E. Duodenal pathologies in children: a single center experience /Ulas E. Akbulut,S. Fidan,Hamdi C. Emeksiz,Orhan Polat Ors// Jornal de Pediatria (Versão em Português). – 2018. – V. 94, № 3. – P. 273–278.

2. Трухан, Д. И. Клиника, диагностика и лечение хронического дуоденита / Д. И. Трухан, Л. В. Тарасова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №11. – С. 104–114.

3. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации / Л. Н. Аббакумова [и др.] // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 5–39.
4. Морфо-гистохимическая характеристика экзокриноцитов слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом на фоне дисплазии соединительной ткани / Я. Р. Мацюк [и др.] // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 1. – С. 90–96.
5. Фадеева, Т. С. Дисплазия соединительной ткани: новые горизонты проблемы : монография. – Чебоксары: ИД «Среда», 2018. – 76 с.
6. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей: алгоритмы диагностики, тактика ведения / Т. И. Кадуринна [и др.] // Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5–2 (прил.). – С. 1–40.
7. Кадуринна, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : рук. для врачей / Т. И. Кадуринна, В. Н. Горбунова. – Санкт-Петербург : Элби СПб., 2009. – 704 с.
8. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс. – М., 1965. – 929 с.
9. Конорев М. Р. Принципы современной классификации дуоденитов / М. Р. Конорев, А. М. Литвяков, М. Е. Матвиенко // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 2. – С. 15–16.
10. Милковска-Дмитрова, Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата / Т. Милковска-Дмитрова. – София : Медицина и физкультура, 1987. – 189 с.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC DUODENITIS IN CHILDREN WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Karcheuski A.A., Matsiuk Ya.R., Paramonava N.S., Harbacheuski P.R.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Abstract. A Connective Tissue Dysplasia (CTD) influence the pathogenesis and the clinical course of many illnesses, including the digestive tract diseases. There were examined 194 children with chronic duodenitis. Esophagogastroduodenoscopy with a targeted biopsy of the duodenum, followed by their histological, morphometric and statistical analysis was performed for all patients. The destructive changes and intensive and active inflammatory reaction in the mucous membrane of the duodenum were observed more often in patients with CTD. There is the decrease of the protective factors in patients with chronic duodenitis with CTD, which predispose to destructive changes in mucous membrane of the duodenum.

Keywords: children, chronic duodenitis, mucous membrane, connective tissue dysplasia.

Поступила 11.07.2019

ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ЗАКРЫТИЯ КИШЕЧНЫХ СТОМ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НЕКРОТИЗИРУЮЩИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ

**Клюева О.В., Свирский А.А., Заполянский А.В., Севковский И.А.,
Валёк Л.В., Стринкевич Г.А.**

*ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Городское клиническое патологоанатомическое бюро г. Минск, Республика Беларусь

Резюме: Некротизирующий энтероколит новорожденных (НЭК) остается одной из патологий, определяющих тяжесть состояния недоношенных детей в отделениях интенсивной терапии. Показания к хирургическому лечению выставляются на основании клинико-инструментальных данных при отсутствии эффекта от консервативной терапии.

Наиболее безопасным методом оперативного лечения является формирование кишечной стомы. Вопрос о времени выполнения реконструктивного вмешательства на кишечнике остается дискуссионным по сей день, и требует решения в каждом конкретном случае. В статье представлены результаты обследования и лечения 45 детей, находившихся на стационарном лечении в ГУ «РНПЦ детской хирургии» с диагнозом некротизирующий энтероколит с 2014 по 2019 год.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, факторы риска, кишечные стомы, недоношенные новорожденные.

Введение: Некротизирующий энтероколит новорожденных (НЭК) – неспецифическое воспалительное заболевание, вызываемое инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты и/или гипоксически-ишемического повреждения слизистой кишечника, склонное к генерализации с развитием системной воспалительной реакции [1]. По определению Д. Клоэрти (2002), НЭК – острый некротический кишечный синдром неясной этиологии [2].

Постоянное целенаправленное развитие неонатологии и реаниматологии сделало возможным выхаживание детей, родившихся глубоко недоношенными, имеющих признаки внутриутробного или интранатального инфицирования, перенесших гипоксию в родах, а также родившихся с тяжелыми врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта и/или сердечно-сосудистой системы. В течение длительного времени некротизирующий энтероколит как патология не была четко очерчена как нозологическая форма и существовала под разнообразными диагнозами: функциональная кишечная непроходимость, внутрибрюшной абсцесс, спонтанная перфорация подвздошной кишки, аппендицит, некротический колит новорожденных с перфорацией, ишемический энтероколит, инфаркт кишечника новорожденных [1, 3, 4]. Первое сообщение, наиболее полно охватывающее эту патологию как определенную нозологическую форму, было опубликовано в 1964 году. В последующих публикациях было отмечено, что подавляющее большинство (90%) детей, перенесших НЭК, – дети со сроком гестации менее 38 недель, поэтому, впоследствии НЭК стали называть «болезнью выживших недоношенных» [5].

Заболевание характеризуется клиническим течением, имеющим терапевтическую и хирургическую стадии. Показаниями к хирургическому лечению НЭК являются наличие у ребенка клинико-рентгенологических признаков кишечной непроходимости, пальпируемого инфильтрата в брюшной полости, пневмоперитонеума, газа в системе портальной вены, токсической дилатации толстой кишки, обширного пневматоза кишечника, асцита, а также неэффективность интенсивной консервативной терапии в течение 6–12 часов с нарастанием симптоматики перитонита [3, 6].

Вид оперативного вмешательства при НЭК зависит от многих факторов, определяющими из которых являются форма и течение заболевания. Наиболее распространенное вмешательство – наложение кишечной стомы, которое значительно превосходит по частоте встречающиеся реже атипичную резекцию желудка, ушивание перфоративных отверстий в кишке, наложение первичного анастомоза, лапароцентез и дренирование брюшной полости. Стомированные пациенты в будущем нуждаются в выполнении реконструктивных вмешательств на кишечнике с наложением межкишечных анастомозов. Сроки их выполнения по сей день остаются одним из сложных и дискуссионных вопросов детской хирургии, требующим совместного решения детских хирургов, реаниматологов, неонатологов, гастроэнтерологов и педиатров.

Цель работы: определение оптимальных сроков закрытия стом у детей, перенесших НЭК, на основании анализа анамнестических, клинико-лабораторных и данных морфологического исследования удаленных фрагментов кишки, несущей стому.

Материалы и методы исследования: исследование проходило в рамках НИР «Разработать и внедрить алгоритм оказания медицинской помощи новорожденным при некротизирующем энтероколите» (регистрационный №20160004, дата регистрации 06.01.2016г.). Для определения факторов риска развития НЭК, дальнейшего прогноза для жизни и физического развития заболевших детей, оптимальных сроков выполнения реконструктивных вмешательств на кишечнике, учитывались данные акушерского анамнеза матери, формы и течения основного заболевания, типа стомирования, объема первичного и, при необходимости, повторного хирургического вмешательства, сопутствующей патологии, морфологических исследований удаленных участков кишечника, антропометрических показателей ребенка. В исследование включены 45 пациентов, находившихся на лечении в РНПЦ детской хирургии с 2015 по 2019 год с диагнозом НЭК. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Microsoft Excel и Statistica 10.

Результаты и обсуждение. Все дети, вошедшие в исследование, поступили в АРО № 2 ГУ «РНПЦ детской хирургии» из клинических стационаров города в тяжелом или крайне тяжелом состоянии после осмотра хирурга и установления различных клинических стадий НЭК.

При изучении акушерского анамнеза было выявлено, что в 75 % случаев беременность протекала на фоне воспалительных заболеваний со стороны различных органов и систем, эндокринных нарушений (аутоиммунный тиреозит, адреногенитальный синдром, гипотиреоз), в 50 % случаев в анамнезе отмечена угроза прерывания на ранних сроках. Внутриутробная инфекция была диагностирована у 56 % новорожденных (в том числе в форме сепсиса и септического шока). Более 60 % детей требовали респираторной и кардиотонической поддержки сразу после рождения. Многоплодная беременность встречалась в 20 % случаев.

Тяжесть состояния при поступлении в хирургический стационар была обусловлена проявлениями генерализованного системного воспалительного ответа, перитонита, дыхательной и сердечной недостаточности, метаболическими нарушениями, внутриутробным инфицированием и, диагностированной в 100 % случаев, тяжелой сочетанной патологией со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем. Средний вес поступивших детей при рождении составил 1718 ± 813 г (от 630 до 4100 г). Ранее положенного срока (средний гестационный возраст – 226 ± 32 дня) родился 41 ребенок (91 %). Средний возраст детей на момент манифестации НЭК составил 10 дней, что соответствует ранее полученным литературным данным [3, 6].

Предоперационная подготовка занимала в среднем 5 часов и включала в себя: подбор адекватных параметров ИВЛ в условиях нарастающего внутрибрюшного давления; при необходимости, постановку перитонеального дренажа с целью декомпрессии (выполнена в 10 % случаев); кардиотоническую поддержку (требовалась в 60 % случаев); коррекцию метаболических нарушений и декомпрессию желудка (в 100 % случаев). После стабилизации состояния дети подавались в операционную. Тотальное и субтотальное поражение кишечника было диагностировано в двух случаях; локальное – у 28 детей, при этом у 75 % пациентов перфорация или предперфорация определялись в терминальном отделе подвздошной кишки, слепой кишке, червеобразном отростке. В зависимости от интраоперационных находок выполнялось: ушивание перфоративных отверстий желудка и кишки (1); резекция кишки с формированием илео- (24), еюно- (3) или колостомы (4); наложение стомы без предшествующей резекции кишки (13 илеостом, 1 колостома, 1 еюностома). Следует отметить, что формирование стомы – наиболее безопасный метод хирургического лечения НЭК в связи с высоким риском несостоятельности первичного кишечного анастомоза, выполненного в условиях перитонита [7, 8].

При морфологическом исследовании удаленных фрагментов кишки в них в 100 % случаев описывались одиночные и множественные очаги некроза слизистой оболочки и всех слоев кишечной стенки, геморрагическое пропитывание, отек и воспалительная инфильтрация пораженного фрагмента, инвазия в кишечную стенку кокковой флоры, что соответствует картине НЭК [9].

В раннем послеоперационном периоде все дети требовали кардиотонической поддержки и постоянной подачи наркотических анальгетиков, параметры и продолжительность ИВЛ определялись в соответствии с показателями кислотно-основного состояния и регламентировались сопутствующей патологией.

Повторные оперативные вмешательства потребовались в 16 % случаев в связи с клиникой продолжающегося некротизирующего энтероколита (4), осложнений со стороны приводящей стомы (1), ранней спаечной кишечной непроходимостью (1), расхождением краев послеоперационной раны и фиксированной эвентрацией петель кишечника (1).

Энтеральное кормление начинали физиологическим раствором с переходом на молочные смеси на основе гидролизованых белков, в среднем, на 9–10 сутки после операции. Объем питания наращивали медленно (от 0,5 до 5 мл/сут.), оценивая качественно-количественные показатели отделяемого по желудочному зонду и кишечной стоме. При стойком усвоении не менее 70% возрастного объема энтерального питания, для дальнейшего выхаживания дети переводились в реанимационные отделения педиатрических стационаров города.

Пациенты, которым на первой операции были сформированы стомы, затем поступали в ГУ «РНПЦ детской хирургии» в плановом и срочном порядке для реконструктивных вмешательств. Показаниями к раннему (срочному) закрытию стомы (через 4–6 недель после первичной операции) явились: невозможность установления адекватного энтерального кормления, отвечающего энергетическим потребностям детей с «высокими» тонкокишечными стомами, дефицит массы тела с большими потерями по стоме, рецидивирующая эвагинация стомы. Эти дети либо продолжали лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации ГУ «РНПЦ детской хирургии» в раннем послеоперационном периоде после перенесенного НЭК, либо переводились из неонатальных реанимационных отделений педиатрических стационаров в срочном порядке.

При поступлении в плановом порядке всем детям выполнялись антропометрические измерения, оценка темпов физического развития (с помощью центильных таблиц) и нутритивного статуса (с использованием индексов Чулицкой и Эрисмана, показателей индекса нутритивного риска), проводился анализ биохимических показателей крови (общий белок, альбумин, преальбумин, церуллоплазмин, креатинин, мочевины, глюкоза, общий билирубин и его фракции). Для определения оптимальных сроков закрытия стомы клинические и лабораторные данные исследуемой группы сравнивали с аналогичными данными, полученными у пациентов такого же возраста контрольной группы, оперированных по поводу аноректальных пороков с выведением кишечных стом (в основном – двуконцевых сигмостом).

Средний постконцептуальный возраст детей, перенесших НЭК, на момент реконструктивной операции составил 24 недели (диапазон от 4 до 44 недель). Гармоничный очень низкий, низкий и ниже среднего уровень физического развития был установлен у 50 % стомированных пациентов, при этом у 40 % из них отмечалась белково-энергетическая недостаточность 1–2 степени. Кроме того, при поступлении оценивалось состояние кожи вокруг стомы и характер отделяемого по ней, который во всех случаях соответствовал уровню выведения стомы.

Все лабораторные биохимические показатели, за исключением концентрации общего белка, были компенсированы. У 50 % детей отмечалось незначительное его снижение.

В обязательном порядке всем детям-реконвалесцентам НЭК перед закрытием стомы также проводилась биопсия прямой кишки с гистохимическим или иммуногистохимическим исследованием для исключения болезни Гиршпрунга и оценка проходимости кишечника. При этом проходимость приводящей кишки оценивалась по наличию отделяемого по стоме, а отводящей – по данным ирригоскопии, где в 43 % случаев были выявлены стенозированные участки, что после повторной интраоперационной оценки проходимости, требовало дополнительной резекции с наложением от 1 до 3 межкишечных анастомозов.

В послеоперационном периоде энтеральное кормление начинали, в большинстве случаев, на 4–5 сутки (диапазон от 3 до 12), постепенно наращивая объем до возрастного. Достичь уровня целевого возрастного объема удалось на 7–9 сутки послеоперационного периода.

Осложнений, потребовавших повторных операций в этой группе пациентов не отмечено. Все дети переведены для дальнейшего лечения в педиатрические отделения, либо выписаны домой для амбулаторного наблюдения. По результатам, полученным при выполнении исследования, разработаны и утверждены инструкции на метод оказания помощи пациентам с некротизирующим энтероколитом и стомированным пациентам, перенесшим вмешательство с данным заболеванием.

Выводы:

1. Некротизирующий энтероколит новорожденных – заболевание, в значительной мере определяющее тяжесть состояния, недоношенных новорожденных с экстремальной и очень низкой массой тела, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

2. Показания к раннему закрытию стомы должны выставляться при невозможности установления энтерального питания, белково-энергетической недостаточности, наличии осложнений со стороны стомы.

3. Плановое закрытие стомы осуществляется в индивидуальные сроки у каждого пациента после анализа клинического состояния. Перед закрытием стомы в обязательном порядке должна проводиться оценка проходимости «отключенной» части кишечника и биопсия прямой кишки для исключения морфологических признаков болезни Гиршпрунга, поскольку выявление стенозов после перенесенного НЭК и данных в пользу болезни Гиршпрунга меняет объем и ход операции.

Литература

1. Шаповалова, В.В. Комплексная лучевая диагностика некротического энтероколита у новорождённых // В.В. Шаповалова, Е.П. Шармазанова, Е.А. Бортный, А.Р. Скорик // Здоровье ребёнка. – 2018.
2. Кучеров, Ю.И. Диагностика и лечение некротического энтероколита у недоношенных / Ю.И. Кучеров, Ю.В. Жиркова, Т.Н. Шишкина, И.А. Михалев, А.В. Арса, Л.И. Чеботаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014.
3. Ашкрафт, К.У. Детская хирургия / К.У. Ашкрафт, Т.М. Холдер / Спб.: Пит-Тал, 1997.
4. Межлуян, А.А., Панина О.С., Позгалева Н.В. Факторы риска развития некротического энтероколита у новорожденных / А.А. Межлуян, О.С. Панина, Н.В. Позгалева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – №13.
5. Красильникова Н.Е. Клинико-иммунологическая характеристика энтероколита у недоношенных детей с внутриутробными инфекциями (прогнозирование и лечение): дис. канд. мед. наук: 14.00.09. – Нижний Новгород. – 2008.
6. Детская хирургия: национальное руководство / Под ред. Исакова Ю.Ф., Дронова А.Ф. – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2009.
7. Арапова, А.В. Язвенно-некротический энтероколит у новорожденных / А.В. Арапова, Е.Б. Ольхова, В.Е. Щитинин // Детская хирургия. – 2003. – № 1. – 11–15.
8. Боровик, Т.Э. Новый подход к оптимизации вскармливания недоношенных детей / Т.Э. Боровик, О.Л. Лукоянова, В.А. Скворцова // Педиатрия. – 2002. – № 6. – 77–80.
9. Карпова, И.Ю. Некротический энтероколит у новорожденных: клиника, диагностика и лечение / И.Ю. Карпова // Современные технологии в медицине. – 2012.

THE TIMING OF INTESTINAL STOMAS CLOSURE IN INFANTS WITH NECROTIZING ENTEROCOLITIS

Klyueva O.V., Svirsky A.A., Zapolyanskiy A.V., Sevkovskiy I.A., Valyok L.V., Strinkevich G.A.

*Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery,
Minsk, Republic of Belarus
Urban clinical autopsy Bureau, Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. Necrotizing enterocolitis of the newborn (NEC) remains one of the main reasons for determining the severity of the condition of newborn children in intensive care units. Indications for surgical treatment are set on the basis of clinical and instrumental data in the absence of the effect of conservative therapy. The safest method of surgical treatment is the formation of an intestinal stoma. The question of the time of reconstructive intervention in the intestine remains debatable to this day and needs to be addressed in each case. The article presents the results of the examination and treatment of 45 children who were hospitalized in the Republican Scientific Practical Center for Pediatric Surgery with a diagnosis of necrotizing enterocolitis from 2014 to 2019.

Key words: necrotizing enterocolitis, newborn, surgical treatment, intestinal stoma.

Поступила 15.10.2019

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕКОТОРЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ХАРАКТЕРА ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ЛЮПУС НЕФРИТОМ

Козыро И.А.

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

Резюме. В статье представлены результаты исследования отдельных метаболических показателей и характера изменения сердца и сосудистой стенки у детей, страдающих системной красной волчанкой (СКВ) с поражением почек. Показано, что дети с СКВ находятся в группе высокого риска преждевременного развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений, что диктует необходимость ранней диагностики, тщательного мониторинга и своевременной коррекции модифицируемых факторов риска.

Ключевые слова: системная красная волчанка, адипоцитокينات, остеопротегерин, витамин Д, ремоделирование миокарда.

Введение. Данные литературных источников свидетельствуют о том, что нарушение профиля гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина, обестатина и др.) может предрасполагать к раннему развитию сердечно-сосудистых (СС) и метаболических нарушений у пациентов с хроническими заболеваниями почек. Гломерулярная патология (ГП), протеинурия нефротического уровня, артериальная гипертензия (АГ) ассоциируются с наличием множественных факторов СС риска [1]. Структурные изменения сосудов и сердца при хронических ГП происходят в течение многих лет до возникновения первых клинических симптомов. С момента

появления клинических признаков, эти изменения уже являются неблагоприятными и медленно регрессируют при терапевтических вмешательствах. Раннее выявление маркеров метаболических нарушений, ремоделирования сердца и сосудов представляется актуальным с целью превентивной коррекции.

Цель работы: оценка прогностического потенциала исследования адипонектина, лептина, обестатина, остеопротегерина, витамина Д и характера ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у детей с системной красной волчанкой (СКВ) и люпус нефритом (ЛН).

Материалы и методы исследования. В исследование вошел 31 ребенок (29 девочек, 2 мальчика) в возрасте от 7 до 17 лет с диагнозом СКВ, ЛН, находившийся под наблюдением и лечением в Республиканском Центре детской нефрологии УЗ «2-я детская клиническая больница» г. Минска с 2013 г. по настоящее время. У всех пациентов диагноз ЛН верифицирован морфологически, проведена оценка клинических, лабораторных, инструментальных (суточный мониторинг АД (СМАД)), показателей обменных нарушений (адипонектина, лептина, обестатина, остеопротегерина, витамина Д в сыворотке крови) и характера ремоделирования миокарда и сосудистой стенки (по данным ЭХО-КГ и УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА) с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ)). Статистический анализ выполнялся с помощью пакета программ Statistica 10.0 и Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение. По результатам СМАД, проведенного при первичном обследовании в период активных проявлений болезни, АГ выявлена у 87 % детей с СКВ, ЛН, что существенно выше в сравнении с пациентами с первичными гломерулопатиями (в частности, при Ig A нефропатии у 33 %). Систоло-диастолическая АГ диагностирована у 17/31, систолическая у 8/31. Необходимо отметить, что ночная АГ или недостаточная степень ночного снижения давления (Non-dippers) отмечена у всех обследуемых. Коррекция АГ при СКВ, ЛН требовала назначения от 2 до 4 гипотензивных препаратов (в среднем 3), в сравнении с детьми с первичными ГП, где достаточным было назначение 1–2 препаратов. Показана тенденция к преобладанию ночной АГ у детей с СКВ, ЛН ($p=0,005$) в сравнении с первичными хроническими ГП. Проведение профиля АД в сравнении с СМАД показало недостаточную информативность для диагностики латентной и ночной АГ.

В динамике результаты СМАД показали, что систоло-диастолическая АГ сохранялась у одного, систолическая у двух, диастолическая у двух детей. Систоло-диастолическая АГ в динамике заболевания развилась у одного ребенка. Ночная АГ сохранялась у 10 человек, недостаточная степень ночного снижения давления (Non-dippers) у 14. С учетом полученных результатов, целесообразно включить в протокол обследования всех пациентов с СКВ, ЛН проведение СМАД для своевременной диагностики и коррекции АГ.

Всем детям с АГ показано проведение ЭХО-КГ. Определение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки миокарда левого желудочка (ОТСЛЖ) (с последующим сопоставлением данных с таблицами центильного распределения показателей в зависимости от пола и возраста, полученных в результате популяционных исследований) рекомендуется для ранней диагностики изменений миокарда ЛЖ у пациентов с АГ [2]. По результатам ЭХО-КГ установлено, что при первичном проведении исследования в период манифестации болезни изменения выявлены у 5 детей, в то время как при расчете ИММЛЖ и ОТСЛЖ признаки ремоделирования миокарда обнаружены у 14 (45,2 %) – дилатационная гипертрофия миокарда ЛЖ ($n=10$), концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ ($n=3$), концентрическое ремоделирование ($n=1$). При повторном ЭХО-КГ у 50 % детей (7/14) расчетные индексы нормализовались: признаки дилатационной гипертрофии сохранялись у двоих, дилатационная сменилась концентрической гипертрофией у двоих. У четырех пациентов с нормальной УЗИ картиной и расчетными индексами

в дебюте болезни при повторном исследовании выявлены признаки ремоделирования миокарда – концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (n=3) и концентрическое ремоделирование (n=1), двое из них достигли терминальной стадии ХПН. УЗИ признаки гипертрофии ЛЖ выявлены только у одной пациентки, достигшей тХПН.

ИММЛЖ у детей с СКВ, ЛН до начала иммуносупрессивной (ИС) и гипотензивной терапии превысил 95-й перцентиль (согласно полу и возрасту ребенка) у 13 детей (42 %), по мере купирования активности воспалительного процесса и на фоне приема гипотензивных препаратов сохранялся у 6 (19,3 %) (p<0,05).

Увеличение ОТСЛЖ свыше 0,4 до начала ИС и гипотензивной терапии у пациентов отмечено в 13 % (4/31), в процессе лечения сохранялось в 3,2 % (1/31) (p<0,05). Гипертрофия ЛЖ по результатам Эхо-КГ в динамике осталась у 2 пациентов. В связи с вышеизложенным, в протокол обследования ЭХО-КГ всех детей с СКВ, ЛН представляется целесообразным внести оценку ИММЛЖ и ОТСЛЖ, при уровне 90–95 перцентилей для ранней диагностики повреждения органов-мишеней и своевременного назначения гипотензивных препаратов.

При проведении УЗИ БЦА у детей с СКВ, ЛН выявлена тенденция к увеличению ТКИМ. Медиана ТКИМ правой артерии составила 0,5 (от 0,3 до 0,81 мм, 25–75 % доверительный интервал (ДИ) 0,4–0,58, в среднем 0,5±0,03) в сравнении со здоровыми (0,03–0,5, ДИ 0,35–0,5, в среднем 0,4±0,02) медиана 0,4 (p=0,005). Медиана ТКИМ левой артерии у детей с СКВ, ЛН составила 0,5 (от 0,3 до 0,88 мм, 25–75 % ДИ 0,4–0,6, в среднем 0,5±0,03) против медианы 0,4 (0,03–0,6 мм, 25–75 % ДИ 0,35–0,5, в среднем 0,4±0,02) у здоровых (p=0,01). Исследование ТКИМ в динамике заболевания представляется актуальным с целью своевременной диагностики и проведения превентивных мероприятий.

Результаты исследования метаболического статуса у детей с СКВ, ЛН приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты исследования метаболического статуса у детей с СКВ, ЛН

Концентрация в сыворотке крови, Ед	Группы обследуемых	Диапазон колебания концентрации	M±m	Медиана	25–75 % ДИ	p<0,05
Адипонектин, нг/мл	СКВ, ЛН	1,07–65,26	19,42 ±2,47	14,75	9,75–21,78	0,001
	Здоровые	17,6–601	142,88±26,66	93,98	44,33–206,3	
Лептин, пг/мл	СКВ, ЛН	925–2246	1898,82±72,58	2081,0	1577–2150	0,001
	Здоровые	51,5–2360	1296,72 ±140,43	1313,7	830,7–1906,6	
Обестатин, пг/мл	СКВ, ЛН	47,7–282,6	178,75,82±10,5	189,45	133,9–220,4	0,009
	Здоровые	14,6–294,3	121,14±18,4	69,31	48,4–252,0	
Остеопротегерин, нг/мл	СКВ, ЛН	0,7 –399	21,89±79,1	2,15	1,3–4,1	0,005
	Здоровые	1,4 –3,2	1,82±0,78	1,5	1,4–1,6	
Витамин Д, 25 (ОН) D, нг/мл	СКВ, ЛН	1,6–22,7	8,88±0,98	8,0	4,6–12	0,001
	Здоровые	5,03–53,89	24,1±2,57	20,85	12,7–30,4	

СКВ относится к одной из наиболее тяжелых патологий, характеризуется хроническим прогрессирующим течением с развитием V типа вторичного кардиоренального синдрома с одновременным повреждением и/или дисфункцией сердца и почек на фоне системного воспаления. Частота летальных исходов в таких случаях значительно превышает показатели, которые связаны только с кардиальными причинами. АГ является проявлением СС поражения, с одной стороны, и одним из важнейших факторов кардиоваскулярного риска (КВ), с другой. Частота АГ у детей с ХБП увеличивается по мере снижения функции почек и не только отражает степень поражения почечной паренхимы, но и является существенным и независимым

фактором риска снижения почечной функции и развития СС поражения [1, 2]. Нами выявлена не только высокая частота АГ у детей с СКВ, ЛН (87 %), но и преобладание ночной АГ и недостаточного снижения (non-dippers) АД в ночное время.

К спектру СС поражений относят гипертрофию и дисфункцию ЛЖ, аномалии крупных артерий (утолщение интимы каротид, кальцификация коронарных артерий), раннее формирование кардиомиопатии и атеросклероза. Поражение СС системы при ХБП включает два параллельных процесса: изменение сосудов и ремоделирование миокарда. Под ремоделированием понимают модификацию и перестройку структурных компонентов миокарда в ответ на повреждение различной этиологии, включающие процессы гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца, приводящие к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции. Основные механизмы ремоделирования миокарда включают гипертрофию, уменьшение количества кардиомиоцитов (некроз, апоптоз), рост (фиброз) и деградацию соединительной ткани. По нашим данным, у 45,2 % детей с активными проявлениями болезни отмечаются признаки ремоделирования миокарда, регрессирующие в 50 % в результате проводимой ИС и гипотензивной терапии. У небольшого числа пациентов (n = 4) изменения миокарда развились в динамике болезни. Выявленная тенденция к утолщению ТКМ относится к пациентам с СКВ, ЛН в группу высокого риска раннего развития атеросклероза и требует мониторинга в динамике.

Исследователями установлено прямое повреждающее действие на структуру почечной ткани, эндотелий сосудов почек и клиническое значение гиперхолестеринемии, атерогенных фракций липидов, липидных медиаторов, цитокинов, среди которых наиболее значимыми являются медиаторы, непосредственно продуцируемые адипоцитами: лептин, TNF α , ИЛ 1, 6, 8 и др. [3–5]. У наших пациентов липидный спектр сыворотки крови в случае активного ЛН характеризовался повышением атерогенности липидов при снижении липопротеинов высокой плотности и адипонектина, увеличении триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), липопротеинов низкой и очень низкой плотности, повышением лептина и обестатина. Также отмечено повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и глюкозы, что способствует развитию и прогрессированию процессов атеросклероза.

В последние годы получены убедительные данные о взаимосвязи дефицита витамина D с неблагоприятными факторами риска СС патологии, такими как АГ, сахарный диабет, дислипидемия, которые являются предикторами СС катастроф, в том числе инсультов и инфарктов. Показано, что витамин D оказывает вазопротекторный эффект путем улучшения эндотелиальной дисфункции, препятствует ремоделированию сосудов и миокарда, улучшает параметры АД, способствует снижению риска развития гипертрофии ЛЖ, замедляет процессы фиброза, снижает риск развития атеросклероза, уменьшает резистентность к инсулину, а также влияет на воспаление и иммунитет. У наших пациентов также выявлена низкая концентрация витамина D 25 (ОН) D, что диктует необходимость своевременного назначения нативного витамина D. Необходимо также учитывать факт исключения пребывания на солнце детей с СКВ и рекомендации использования протективных кремов с высоким фильтром защиты.

По данным литературы остеопротегерин (ОПГ) предложен в качестве нового маркера, отражающего развитие атеросклеротического процесса на ранних стадиях его возникновения [6]. У наших детей самая высокая концентрация ОПГ (399 нг/мл) определялась у пациента с додиализной стадией ХБП. Повышение ОПГ свыше 5 выявлено у 23 %, показана ассоциация высокого ОПГ с тяжестью течения почечной патологии. У всех детей также отмечалось значимое повышение общего ХС, ХС низкой плотности, ТГ, коэффициента атерогенности, снижение ХС высокой плотности, уровня адипонектина и витамина D ($p < 0,05$ в сравнении со здоровыми). Связи с концентрацией обестатина не выявлено. Полученные данные позволяют предложить использование

ОПГ в качестве маркера тяжести патологического процесса в почечной ткани, метаболических нарушений и предиктора прогрессирования ХБП у детей.

В дополнение к повреждению, вызванному патологией, необходимо также учитывать присоединение побочных эффектов, связанных с использованием кортикостероидов и цитостатиков. Так, в 13 % случаев отмечено развитие стероидного диабета.

Выводы. Метаболические нарушения в случае активной СКВ, ЛН характеризуются повышением атерогенности липидов при снижении липопротеинов высокой плотности и адипонектина, увеличении ТГ, общего ХС, ХС низкой и очень низкой плотности, повышением уровня лептина и обестатина. Метаболические проблемы усугубляются повышением мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке крови, развитием стероидного диабета, гиповитаминозом Д, а также повышением ОПГ в крови, что способствует развитию и прогрессированию процессов атеросклероза. Результаты проведенного исследования ремоделирования миокарда и сосудистой стенки демонстрируют, что дети с СКВ и поражением почек находятся в группе высокого риска раннего развития СС и метаболических нарушений.

Литература

1. Quinlan C., Kary J., Pilkington C. et al. The vascular phenotype of children with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol* (2015)30: 1307–1316
2. Терапия артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек. Национальные рекомендации под ред. Аксеновой М.Е., Дина В.В. Москва, Изд-во «Оверлей» 2017, 54с.
3. Al M, Ng L, Tyrrell P, Bargman J, Bradley T, Silverman E. Adipokines as novel biomarkers in paediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48(5):497–501. doi: 10.1093/rheumatology/kep030. Epub 2009 Mar 5.
4. Monzani A, Perrone M, Prodam F, Moia S. Unacylated ghrelin and obestatin: promising biomarkers of protein energy wasting in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2018 Apr;33(4):661–672. doi: 10.1007/s00467-017-3840-z. Epub 2017 Nov 18.
5. Beberashvili I., Sinuani I., Azar A. et al. Low Serum Concentration of Obestatin as a Predictor of Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 796586. Published online 2013 September 12. doi: 10.1155/2013/796586
6. Вербовой, А.Ф. Остеопротегерин-новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. архив / А.Ф. Вербовой, И.А.Цанава, Е.В. Митрошина, Л.А.Шаронова №4. –2017. – 91–94 с.*

PROGNOSTIC VALUE OF SOME METABOLIC INDICATORS AND CHARACTER OF MYOCARDIUM CHANGES IN CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND NEPHRITIS

Kazyra I.A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Summary. The article presents the results of a study of individual metabolic indicators and the nature of heart and vascular wall changes in children with systemic lupus erythematosus (SLE) and kidney involvement. It was shown that children with SLE are at high risk for premature development of cardiovascular and metabolic disorders, which dictates the need for early diagnosis, careful monitoring and correction of modifiable risk factors.

Key words: systemic lupus erythematosus, adipocytokines, vitamin D, osteoprotegerin.

Поступила 05.09.2019

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Лашковская Т.А.¹, Миклаш Н.В.²

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

²УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. Проведен ретроспективный анализ частоты встречаемости и структуры нарушений ритма у детей, оперированных по поводу врожденных пороков сердца. Среди оперированных пациентов аритмии диагностируются в 51,3 % случаев, что в 2 раза чаще по сравнению с неоперированной группой пациентов. Наиболее часто в послеоперационном периоде встречаются аритмии, обусловленные нарушением функции проводимости, которые составляют 61,5 % в общей структуре послеоперационных аритмий. Экстрасистолия встречается в 12,8 % случаев, синусовая брадикардия – 12,8 %, синдромы предвозбуждения желудочков – 10,2 %, мерцательная аритмия у 1 пациента.

Ключевые слова: аритмии, дети, врожденные пороки сердца.

Введение. В структуре детской кардиологической заболеваемости врожденные пороки сердца (ВПС) и нарушения ритма сердца (НРС) занимают ведущее место. В настоящее время на фоне увеличения общего количества операций на сердце, которые позволяют компенсировать нарушения гемодинамики, к сожалению, повышается риск развития нарушений ритма у данной группы пациентов [1, 4]. В связи с предоперационной дисфункцией миокарда от нагрузки давлением или объемом пациенты с ВПС после кардиохирургических вмешательств оказываются гораздо более чувствительными к нарушениям ритма [3, 5]. По данным большинства авторов, аритмии в послеоперационном периоде коррекции ВПС с использованием искусственного кровообращения возникают в 15–40 % случаев [3, 5].

Спектр нарушений ритма, возникающих у детей в послеоперационном периоде, весьма разнообразен как по механизму развития, так и по клиническим формам. Наиболее часто в послеоперационном периоде встречаются желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, наджелудочковые тахикардии и нарушения проводимости [1, 2].

Факторами риска ранних послеоперационных аритмий являются младший возраст, низкая масса тела, длительное время искусственного кровообращения, высокий уровень сложности оперативного вмешательства [1, 5]. Наличие аритмий приводит к утяжелению течения ВПС и развитию более ранней инвалидизации детей [5].

Цель работы: определить частоту и структуру нарушений ритма сердца у детей с ВПС и проанализировать взаимосвязь между оперативной коррекцией ВПС и типом нарушений ритма.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 76 медицинских карт стационарного пациента в возрасте от 5 мес. до 17 лет, находившихся на лечении в Гродненской областной детской клинической больнице в 2015–2019 гг. в позднем послеоперационном периоде ВПС. Возраст пациентов на момент оперативного вмешательства составил $4,43 \pm 1,2$ года. По поводу ВПС были прооперированы 64 (84,2 %) ребенка в условиях искусственного кровообращения, 12 (15,8 %) – с использованием рентгенэндоваскулярных методов.

Группу сравнения составил 31 пациент с неоперированными ВПС в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Среди оперированных пациентов было 37 (48,7 %) мальчиков

и 39 (51,3 %) девочек, среди неоперированных – 16 (51,6 %) мальчиков и 15 (48,4 %) девочек.

Всем детям в условиях стационара проводился комплекс неинвазивных исследований, включающий стандартную ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, холтеровское мониторирование ЭКГ, общеклинические и лабораторные методы обследования.

Критерием исключения детей из группы, прооперированных по поводу ВПС, было наличие зафиксированных нарушений ритма сердца до оперативной коррекции пороков, кроме неполной блокады правой ножки пучка Гиса, блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса при общем открытом атриовентрикулярном канале, а также синусовой тахикардии, обусловленной недостаточностью кровообращения.

Пороки с обогащением малого круга кровообращения среди оперированных диагностированы – у 50 (65,8 %) пациентов: дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) – у 23 (30,3 %), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) – у 19 (25,0 %) детей, транспозиции магистральных сосудов (ТМС) – 3 (3,9 %). Частичная форма атриовентрикулярного канала (ЧАВК) – у 2 (2,6 %), общий открытый атриовентрикулярный канал (ООАВК) – у 2 (2,6 %) детей. Рентгенэндоваскулярная коррекция открытого артериального протока (ОАП) проведена одному ребенку.

Пороки с обеднением малого круга кровообращения выявлены у 10 (13,2 %) детей: тетрада Фалло – у 7 (9,2 %), атрезия трехстворчатого клапана – у 2 (2,6 %), изолированный стеноз легочной артерии – у одного ребенка.

Среди пороков, протекающих с препятствием кровотоку в большом круге кровообращения, прооперировано 14 (18,4 %) детей. Среди них оперативная коррекция коарктации аорты (КА) проведена 10 (13,2 %) пациентам, коррекция субаортального стеноза (СА) – 3 (3,9 %). Оперативная коррекция аномального дренажа легочных вен проведена 2 (2,6 %) детям. По поводу комбинированных пороков был прооперирован один пациент (рисунок 1).

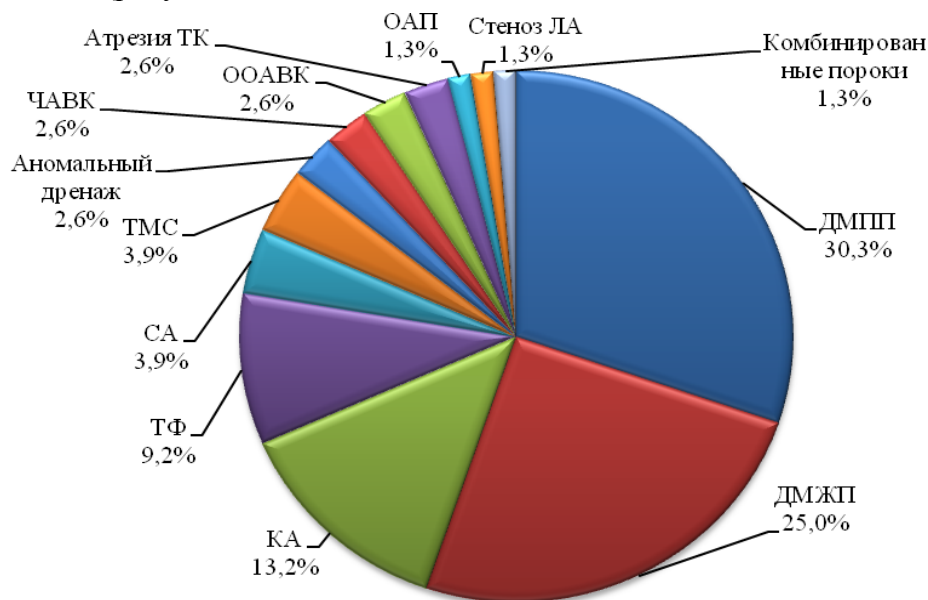


Рисунок 1 – Структура нозологии ВПС среди оперированных пациентов

У всех детей группы сравнения диагностированы ВПС, протекающие с гиперволемией малого круга кровообращения. Наиболее часто среди пациентов отмечались септальные дефекты: вторичный ДМПП – у 23 (74,2 %), ДМЖП – у 5 (16,1 %), ОАП – у одного ребенка. У 2 (6,5 %) детей диагностированы комбинированные ВПС.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ STATISTIKA 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение. В нашем исследовании общая частота встречаемости нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде составила 51,3 % (у 39 из 76 обследованных пациентов). Было зафиксировано всего на холтеровском мониторировании ЭКГ и стандартной ЭКГ 44 различных нарушений ритма.

Наиболее часто среди всех нарушений ритма у оперированных пациентов диагностированы аритмии, обусловленные нарушением функции проводимости – 24 (61,5 %, $p < 0,05$): полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ) выявлена у 15 (62,5 %) пациентов, нарушение АВ-проводимости различной степени – у 5 (20,8 %) детей. Синоатриальная блокада 2 степени (САБ) зарегистрирована у 1 пациента после оперативной коррекции коарктации аорты.

У одного ребенка с радикальной коррекцией ЧАВК диагностирована ПБПНПГ в сочетании с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW). У 2 (8,3 %) детей, оперированных по поводу ДМЖП, диагностированы двухпучковые блокады: у одного – ПБПНПГ+ блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса (БЗВЛНПГ), у второго – ПБПНПГ+блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВЛНПГ). У 1 пациента с радикальной коррекцией ООАВК зафиксированы три вида нарушения функции проводимости: ПБПНПГ+БПВЛНПГ+атриовентрикулярная блокада 1 степени (АВ1).

Наши данные согласуются с данными, полученными другими авторами [2, 4], указывающими, что в послеоперационном периоде ВПС чаще диагностируются аритмии, обусловленные нарушением функции проводимости.

Частота развития экстрасистол у оперированных детей с ВПС составила 5 (12,8 %). Синусовая брадикардия была зарегистрирована у 5 (12,8 %). Синдром предвозбуждения желудочков в послеоперационном периоде у 4 (10,2 %) детей. Трепетание предсердий в послеоперационном периоде выявлено у 1 ребенка с множественными врожденными пороками развития, белково-энергетической недостаточностью и сердечной недостаточностью IIIA ст.

Структура нарушений ритма в зависимости от диагноза ВПС представлена в таблице 1.

Таблица – 1 Структура нарушений ритма в послеоперационном периоде ВПС

Диагноз	ПБ ПНПГ	НБ ЛНПГ	АВБ I ст.	АВБ III ст.	САБ II ст.	СБ	НЖЭС	ЖЭС	WPW	ТП
ДМЖП	8	2	1	1		1				
ДМПП			2	1			1		3	1
КА	1				1	1	1			
ТМС						1	2			
ТФ	4		2						1	
СА						1		1		
ЧАВК	1								1	
ООАВК	1	1	1							
Аномальный дренаж легочных вен			1			1				
Всего	15	3	7	2	1	5	4	1	5	1

Все диагностируемые нарушения ритма не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями и диагностировались электрокардиографически или при объективном обследовании ребенка.

Среди пациентов группы сравнения с неоперированными ВПС общая частота встречаемости аритмий составила 7 (22,6 %, $p < 0,05$) случаев. При анализе спектра аритмий было установлено, что у 3 (9,7 %) детей диагностированы аритмии, обусловленные нарушением функции проводимости: врожденная АВ-блокада 1 степени выявлена у 2 (6,5 %) детей грудного возраста, ПБППГ – у 1 ребенка. Синусовая тахикардия, не являющаяся проявлением сердечной недостаточности, диагностирована у 2 (6,5 %) детей, синдром предвозбуждения желудочков зарегистрирован у одного ребенка, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия – у одного подростка.

При объективном обследовании детей в позднем послеоперационном периоде у 56 (73,7 %, $p < 0,05$) пациентов сохранялись признаки недостаточности кровообращения: I степени – у 47 (83,9 %), II A степени – у 9 (16,1 %). У пациентов группы сравнения признаки недостаточности кровообращения выявлены у 5 (16,1 %) пациентов: I степени у 4 (80,0 %), II A степени – у 1 ребенка с комбинированным ВПС.

Выводы

1. Нарушения ритма сердца в позднем послеоперационном периоде врожденных пороков сердца встречаются в 2 раза чаще, чем у неоперированных пациентов.

2. Среди аритмий у детей, с проведенной оперативной коррекцией врожденных пороков сердца, чаще диагностируются аритмии, обусловленные нарушением функции проводимости.

Литература

1. Бокерия, Л.А. Нарушения ритма сердца и проводимости в раннем послеоперационном периоде после хирургической коррекции врожденных пороков сердца у детей раннего возраста / Л.А. Бокерия [и др.] // *Анналы аритмологии*. – 2012. – №1. – С. 24–32.

2. Галаян, А.Г. Влияния оперативной коррекции врожденных пороков сердца на частоту и структуру нарушений ритма у детей / А.Г. Галаян [и др.] // *Вестник молодого ученого*. – 2014. – С. 3–6.

3. Rekawek, J. Risk factors for cardiac arrhythmias in children with congenital heart disease after surgical intervention in the early postoperative period / J. Rekawek, [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133. – P. 900–904.

4. Горелик, Н.В. Отдаленные результаты хирургического лечения врожденных пороков сердца у детей в Приморском крае // Н.В. Горелик [и др.] // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2005. – № 4. – С. 107–112.

5. Jeffrey, W. Early postoperative arrhythmias after pediatric cardiac surgery / W. Jeffrey [et al.] // *Surgery for Congenital Heart Diseases*. – 2006. – Vol. 131. – P. 1296–1300.

OF HEART RHYTHM DISTURBANCES IN CHILDREN AFTER SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL HEART DEFECTS

Laskowska T.A.¹, Miklash N.V.²

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

²*Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Grodno, Republic of Belarus*

Summary. A retrospective analysis of the frequency and structure of rhythm disturbances in children who were operated on congenital heart defects was performed. Among the operated patients, are diagnosed in 51,3 % of cases, which is 2 times more often compared with the non-operated group of patients. The most common type of arrhythmias in the postoperative period was impaired conduction function. In the total structure of postoperative arrhythmias they was found in 61,5 %, extrasystoles met with frequency 12,8 %, sinus bradycardia – 12,8 %, ventricular prediscussion syndromes – 10,2 %, atrial fibrillation in 1 patient.

Key words: arrhythmias, children, congenital heart defects.

Поступила 28.06.2019

ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D У ДЕТЕЙ С ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Михно А.Г., Бовбель И.Э., Фоменкова У.Р., Дрыжинская Т.В. Солнцева А.В.

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

Резюме. Дефицит витамина D в организме приводит к развитию метаболических нарушений, ассоциированных с нарушениями липидного и углеводного обменов, заболеваний костной, сердечно-сосудистой системы. Гиповитаминоз D регистрируется достоверно чаще ($p < 0,05$) у детей с эндокринопатиями в сравнении со здоровыми сверстниками.

Ключевые слова: витамин D, дети, эндокринная патология, гиповитаминоз.

Введение. Снижение концентрации витамина D является значимым фактором риска развития различных инфекционных и неинфекционных заболеваний, в том числе эндокринных [1]. Результаты исследований, проведенных в Республике Беларусь, свидетельствуют о широкой распространенности гиповитаминоза D среди детского населения, что совпадает с данными международных публикаций [2, 3, 4, 6]. Результаты последних научных работ указывают на наличие недостаточности/дефицита витамина D у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, аутоиммунным тиреоидитом, ожирением [4, 5]. Однако в доступной литературе данных по сравнению обеспеченности витамином D групп детей с метаболическими заболеваниями и с нарушением роста не найдено.

Цель работы: изучить обеспеченность содержания витамина D у детей с заболеваниями, ассоциированными с метаболическими нарушениями и с патологией роста.

Материалы и методы исследования. Обследовано 311 детей в возрасте от 3 до 17 лет, наблюдавшихся в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска с 2014 по 2019 гг. Оценены антропометрические параметры (рост, масса, индекс массы тела (ИМТ)). Дети были разделены на группы: 1 группа ($n=112$) дети с сахарным диабетом 1 типа ($n=42$, 13,5 %) и с алиментарным ожирением ($n=70$, 22,5 %); 2 группа ($n=49$) – дети с заболеваниями с нарушением роста (высокорослость ($n=13$, 4,25 %) и низкорослость ($n=36$, 11,5 %)); 3 группа сравнения ($n=150$). В группу контроля вошли 150 практически здоровых детей в возрасте 5–17 лет.

Анализ на содержание 25(OH)D total в сыворотке крови выполнен с помощью метода электрохемилюминисценции (Roche 6000). Дефицит витамина D согласно референтным нормам набора определяли при уровне 25(OH)D total в крови менее 20 нг/мл, недостаточность – 20–29 нг/мл, нормальное содержание – >30 нг/мл.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 10.0, значимыми считали различия при $p < 0,05$. Оценивали достоверность различий качественных показателей в сравниваемых группах с помощью анализа четырехпольных таблиц (критерий хи-квадрат) и количественных признаков с помощью критерия Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. Средний уровень 25(OH)D total в сыворотке крови в 1 группе детей (заболевания, ассоциированные с метаболическими нарушениями) составил $25,21 \pm 2,32$ нг/мл, во 2 группе (заболевания с нарушением роста) – $23,44 \pm 5,22$ нг/мл ($p > 0,05$). При сравнении средних значений 25(OH)D total у детей с эндокринными заболеваниями с данными группы сравнения ($32,6 \pm 9,2$ нг/мл) установлены статистически достоверные отличия ($p = 0,05$).

Распространенность дефицита и недостаточности витамина D у детей с эндокринной патологией в 1-й группе составила 73,5 % ($n=61$), во 2-й группе –

76 % (n=37), в группе сравнения – 38,6 %. Нами зарегистрирована более частая встречаемость гиповитаминоза D у пациентов с эндокринными заболеваниями в сравнении с группой здоровых детей (p<0,001).

Уровень 25(OH)D total<20 нг/мл отмечен у 41 % детей с метаболическими изменениями и у 57% с нарушением роста, что было достоверно чаще (p<0,001) по сравнению с группой савнения (7,1 %).

В свою очередь, при оценке содержания витамина D среди мальчиков и девочек с ожирением, выявлены статистически значимые отличия относительно группы сравнения (девочки – 24,35±3,09 нг/мл vs 33,8±4,5 нг/мл (p=0,05); мальчики 29,83±11,13 нг/мл vs 32,6±5,3 нг/мл (p=0,2).

Выраженный дефицит витамина D (<10 нг/мл) выявлен у 17 % пациентов с метаболическими изменениями и у 4,1 % с нарушением роста, в то время как у здоровых детей выраженного дефицита не отмечено

Выводы. В нашем исследовании установлено, что недостаточное содержание витамина D наиболее чаще проявляется у детей с эндокринными заболеваниями относительно группы сравнения. Выраженный дефицит витамина D <10 нг/мл достоверно чаще (p<0,05) зарегистрирован у детей с эндокринопатиями, ассоциированными с метаболическими нарушениями. Полученные данные свидетельствуют о необходимости мониторинга содержания витамина D у детей с эндокринными заболеваниями с целью проведения последующей коррекции.

Литература

1. Мальцев, С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // *Практ. медицина.* – 2014. – Т. 85, № 9. – С. 12–18.
2. Козловский, А.А. Обеспеченность витамином D детского населения и взрослых, проживающих в Гомеле/ А.А. Козловский [и др.] // *Медицинские новости.* – 2017. – №11. – С.70–74.
3. Бовбель, И.Э., Обеспеченность витамином D детей разных возрастных групп г. Минска и Минской области / И.Э. Бовбель, А.В. Сукало [и др.] // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности.* – Минск, 2018. – 174 с.
4. Связь витамина D и остеопротегерина в развитии метаболических осложнений у детей с ожирением / А.Г. Михно, А.В. Солнцева, Е.И. Дашкевич // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности.* – 2018. – № 11. – С. 288–291.
5. Mansbach, J.M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? / J.M. Mansbach, A.A. Ginde, C.A. Camargo // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 124, № 5. – P. 1404–1410.
6. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe –recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // *Endokrynologia Polska.* – 2013. – Vol. 64, №4. – P. 319–327.
7. Байко, С.В. Дефицит витамина D, особенности фосфорно-кальциевого и костного обмена у здоровых детей / С.В. Байко, А.В. Сукало, Е.А. Василенко и др. // *Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі.* – 2015. – № 3. – С. 14–18.

FEATURES OF THE CONTENT OF VITAMIN D IN CHILDREN WITH ENDOCRINE PATHOLOGY

Mikhno H.G, Bovbel I.E., Fomenkova U.R., Dryzhinskaya T.V. Solntseva A.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Summary: A deficiency of vitamin D in the body leads to the development of metabolic disorders associated with disorders of lipid and carbohydrate metabolism, diseases of the bone and cardiovascular system. Hypovitaminosis D is recorded significantly more often (p <0.05) in children with endocrinopathy in comparison with healthy peers.

Keywords: vitamin D; children; endocrine pathology; hypovitaminosis.

Поступила 01.08.2019

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ В ОЧАГАХ ИНФЕКЦИИ

Никифорова Н.А., Лозовская М.Э., Курова А.С.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме. Проблема заболеваемости детей в очагах туберкулеза остается одной из самых актуальных во фтизиопедиатрии и требует поиска новых подходов к профилактике инфекции. Для оценки эффективности профилактических мероприятий проведено ретроспективное исследование, в которое включены дети до 6 лет из бытового контакта с больным туберкулезом бактериовыделителем. По результатам работы обнаружено, что вакцинация БЦЖ и разобщение контакта с больным все еще являются важнейшими факторами защиты в детском возрасте. Присутствие в очаге двух и более больных туберкулезом увеличивают риск заболевания ребенка в 8,5 раз. Повторные курсы профилактического лечения, а также монотерапия изониазидом у контактных детей оказываются недостаточно эффективными при наличии других факторов риска.

Ключевые слова: дети, туберкулез, профилактика туберкулеза, очаг туберкулезной инфекции.

Введение. Благодаря стратегии государства в области борьбы с туберкулезом, заболеваемость в Российской Федерации ежегодно снижается и за 2018 год составила 44,4 на 100 тыс. взрослого населения, что на 8,1 % меньше, чем в предыдущем году [1]. Заболеваемость туберкулезом детей (0–14 лет) зависит от заболеваемости взрослых [2], постепенно снижается и в 2018 году достигла показателя 8,3 на 100 тыс. Однако заболеваемость детей в Санкт-Петербурге оказалась выше средней по стране – 9,9 на 100 тыс. Так же без тенденции к снижению осталась и заболеваемость детей в очагах туберкулеза в городе: она превысила общую заболеваемость в 25 раз, а в очагах с бактериовыделением – в 72 раза [3]. Такие стабильно высокие показатели могут указывать на недостаточно эффективные профилактические мероприятия в очагах инфекции.

К мерам профилактики распространения туберкулеза в очагах относятся изоляция больного, дезинфекция и превентивное лечение контактных. Нормативные документы по профилактике туберкулеза в РФ предусматривают лечение детей из контакта вне зависимости от наличия или отсутствия у них подтвержденной латентной туберкулезной инфекции, а также без учета особенностей резистогаммы микобактерий туберкулеза (МБТ) источника инфекции [4]. Стандартным режимом лечения контактных детей является комбинация изониазида и пиперазинамида в течение 3–6 месяцев [5]. В настоящее время не существует рекомендаций по профилактическому лечению лиц, контактировавших с больными туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью МБТ [6].

В то же время в РФ, как и во всем мире [7], активно распространяются лекарственно-устойчивые штаммы туберкулезных микобактерий: к концу 2018 года в стране доля впервые выявленных больных со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя составила 29,3 %, а доля контингентов с МЛУ – 55,3 %.

В г. Санкт-Петербурге в 2018 году насчитывалось 1095 семейных очагов туберкулеза, в которых проживают дети, из них 49,4 % – это очаги с бактериовыделением. Наличие МЛУ возбудителя было определено в 44,7 % очагов.

Таким образом, новые подходы к профилактике туберкулеза у детей в очагах, особенно с лекарственной устойчивостью, являются остро востребованными как в г. Санкт-Петербурге, так и в Российской Федерации, и во всем мире.

Цель работы: ретроспективно оценить профилактические мероприятия среди детей в очагах туберкулеза с бактериовыделением для выработки рекомендаций по их усовершенствованию.

Материалы и методы исследования. Проанализированы медицинские карты амбулаторных пациентов противотуберкулезных диспансеров, детских туберкулезных санаториев и стационаров г. Санкт-Петербурга за период с 2015 по 2018 годы. В исследование включены как здоровые, так и заболевшие туберкулезом дети в возрасте от 6 месяцев до 6 лет из бытового (семейного или квартирного) контакта с больным туберкулезом бактериовыделителем, имеющим сведения о лекарственной чувствительности МБТ. Полностью удовлетворяли вышеперечисленным критериям 89 детей, в том числе 43 мальчика и 46 девочек. Дети, не заболевшие туберкулезом, в течение не менее 1 года наблюдения в противотуберкулезном диспансере, составили 1 группу – 37 человек. Дети, заболевшие туберкулезом в течение наблюдения, объединены во 2 группу – 22 человека. Эти пациенты состояли на учете в диспансере по контакту с больным взрослым от 6 до 25 месяцев до момента установления им диагноза (в среднем 15 месяцев). В 3 группу включены 30 заболевших туберкулезом детей, диагноз которым был установлен одновременно с диагнозом взрослого. Таким образом, в последней группе пациентов из-за несвоевременного выявления очага профилактические мероприятия в нем не были осуществлены.

Статистическая обработка данных проведена в компьютерной программе Microsoft Excel 2019 методами непараметрической и параметрической обработки, в том числе с расчетом отношения шансов, точного критерия Фишера. Достоверно значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Возрастно-половой состав трех групп несколько отличался. Соотношение мальчиков и девочек в 1 гр. составило 54 %: 46 %, во 2 гр. – 50 %: 50 %, в 3 гр. – 40 %: 60 %. Средний возраст в 1 гр. и 3 гр. был одинаковым – 3,04 года, а во 2 гр. – 2,57 года. Таким образом, в 3 гр. преобладали девочки, а во 2 гр. большая часть детей была младше 3 лет.

Вакцинация БЦЖ была проведена в 1 гр. у 92 % детей (34), у 8 % (3) – не проведена. Почти такое же соотношение привитых и не привитых наблюдалось во 2 гр. – 91 % (20) и 9 % (2) соответственно. Достоверно больше детей без БЦЖ было в 3 гр. – 9 человек, что составило 30% (ОШ=4.857, 95 % ДИ 1.179, 20.002). Хотя вакцинация БЦЖ не может полностью защитить ребенка от развития туберкулеза, она снижает шанс на заболевание при несвоевременном выявлении очага инфекции в 5 раз.

Семейный контакт с больным туберкулезом преобладал во всех группах, однако в 1 гр. доля детей из квартирного контакта оказалась выше – 11 % (рис.1). То есть квартирный контакт – менее тесный и продолжительный, – реже ассоциирован с развитием заболевания у ребенка по сравнению с семейным. В 3 гр. в 8,5 раз чаще встречались двойные и более контакты (ОШ=8.500, 95 % ДИ 1.568, 46.078). Наличие в очаге нескольких больных туберкулезом свидетельствует или о несвоевременном выявлении очага, или о неэффективных профилактических мероприятиях, в результате которых последовательно заболевают и другие члены семьи. Такие очаги являются массивным источником инфекции, как для взрослых, так и для детей. Обращает на себя внимание и значительное количество очагов смерти в 3 гр. – 17 % (5), однако данное различие статистически не значимо ($p > 0,05$).

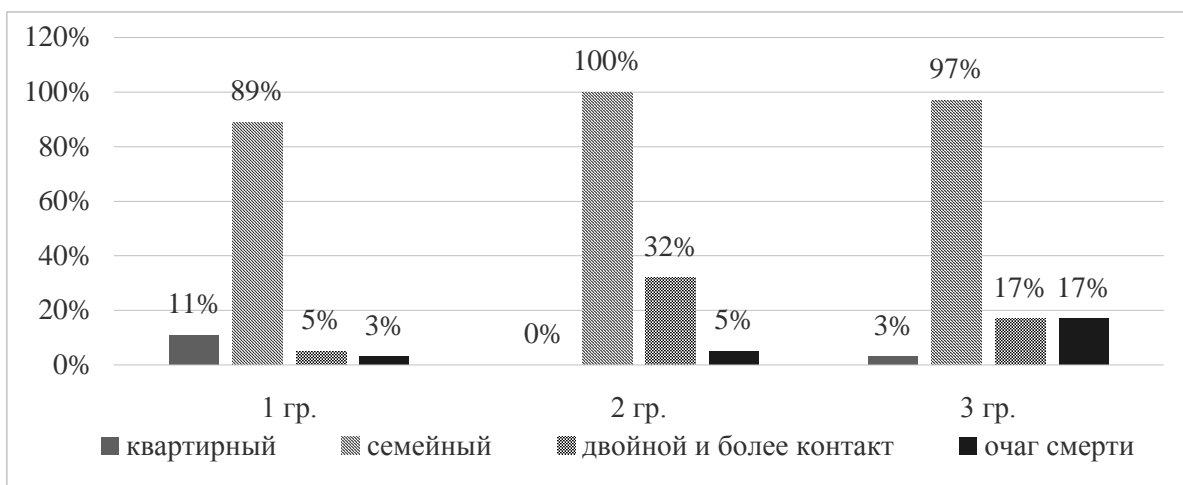


Рисунок 1 – Структура контактов с больным туберкулезом в группах обследованных детей (%)

Разобращение контакта с больным туберкулезом путем изоляции взрослого в стационар или помещением ребенка в санаторий было достигнуто у 86 % (32) детей в 1 гр. и только у 64 % (14) во 2 гр. (ОШ=3,657, 95 % ДИ 1,015; 13,177). В остальных случаях сохранялся постоянный или периодический контакт с больным в период бактериовыделения, что, несомненно, способствовало развитию туберкулеза у 2 гр. детей.

Сведения о резистограмме источника туберкулезной инфекции в очагах имелись во всех рассматриваемых случаях. Как представлено на рисунке 2, в 1 гр. преобладали очаги с МЛУ- и ШЛУ-штаммами (70 %), в то время как лекарственно-чувствительные формы (ЛЧ) составили всего одну пятую часть (19 %). Во 2 гр. половина очагов была представлена больными без лекарственной устойчивости возбудителя, а в 3 гр. – 40 %. Наибольшая частота МЛУ МБТ (54 %) в 1 гр., вероятно, связана с более строгой изоляцией этой категории взрослых больных. Следует отметить, что во 2 гр. и 3 гр. в 2 раза чаще по сравнению с 1 гр. встречались случаи полирезистентного (но не МЛУ) туберкулеза. Среди очагов всех трех групп устойчивость к изониазиду встречалась в 61,8 %, что вызывает вопрос о целесообразности проведения профилактического лечения контактными детям одним только этим препаратом.

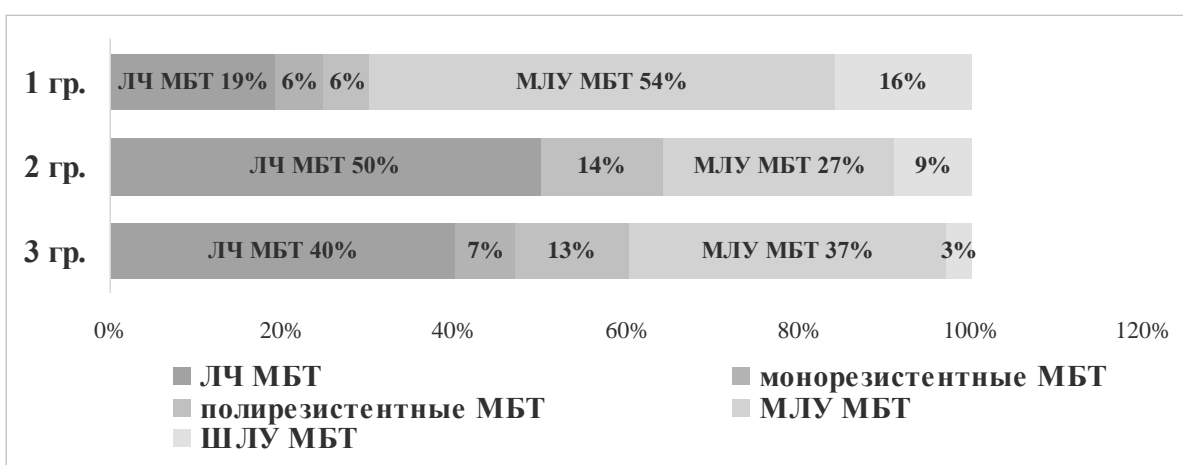


Рисунок 2 – Сведения о лекарственной чувствительности микобактерий в очагах туберкулеза (%)

Профилактическое лечение по контакту с больным туберкулезом в 1 группе получили 76 % (28) детей, в том числе 39 % (11) – в условиях санатория, что обеспечило контролируемое лечение и разобщение контакта (рисунок 3). Курс одним препаратом (изониазидом) был назначен в 21 % (6) случаев, двумя препаратами первого ряда – в 61% (17) случаев, а с применением препаратов резерва при наличии риска лекарственной устойчивости – только в 7% (2) случаев. Во 2 группе курс профилактического лечения проведен у 86 % (19) детей, из которых только у 21 % (4) – в условиях санатория. Более половины детей из 2 группы получали монотерапию изониазидом, 42 % (8) – два препарата первого ряда, 11 % (2) – препараты резерва при наличии риска лекарственной устойчивости. Однако статистическая значимость не была подтверждена для вышеперечисленных различий в профилактическом лечении ($p > 0,05$). В отличие от пациентов из 1 группы, контактные из 2 группе получали повторные курсы превентивного лечения в 37 % (7) случаев, что достоверно связано с повышенным риском развития у них заболевания ($P=0,0008$, $p < 0,05$). Показаниями к проведению последующих курсов лечения были: сохраняющийся контакт с больным, нарастание чувствительности к туберкулину и аллергену туберкулезному рекомбинантному по иммунологическим пробам у ребенка. Таким образом, нельзя утверждать, что фактором риска по развитию туберкулеза у ребенка является пролонгированное профилактическое лечение как таковое, но свою защитную функцию оно не выполняет при совокупности ряда других факторов риска. Поскольку во всем исследовании детей, получавших превентивное лечение препаратами резерва, было только четверо (по двое детей в 1 группе и 2 группе), провести полноценный анализ эффективности индивидуализированной терапии не представляется возможным. Однако некоторые общие и различающиеся аспекты в этих случаях стоит отметить. Индивидуальная схема лечения была подобрана детям только при наличии МЛУ или ШЛУ у источника инфекции с включением не менее чем двух препаратов, к которым чувствительность была сохранена, и проведением курса в условиях детского туберкулезного санатория или стационара, были использованы комбинации препаратов с включением ПАСК и протионамида. В 1 группе индивидуализированное лечение обоим детям было назначено первым и единственным курсом при строгом разобщении контакта с больным взрослым. Во 2 группе препараты резерва были использованы только как повторные курсы лечения после уже проведенных препаратами первого ряда, также у одного из двух детей не был разобщен контакт с больным взрослым.

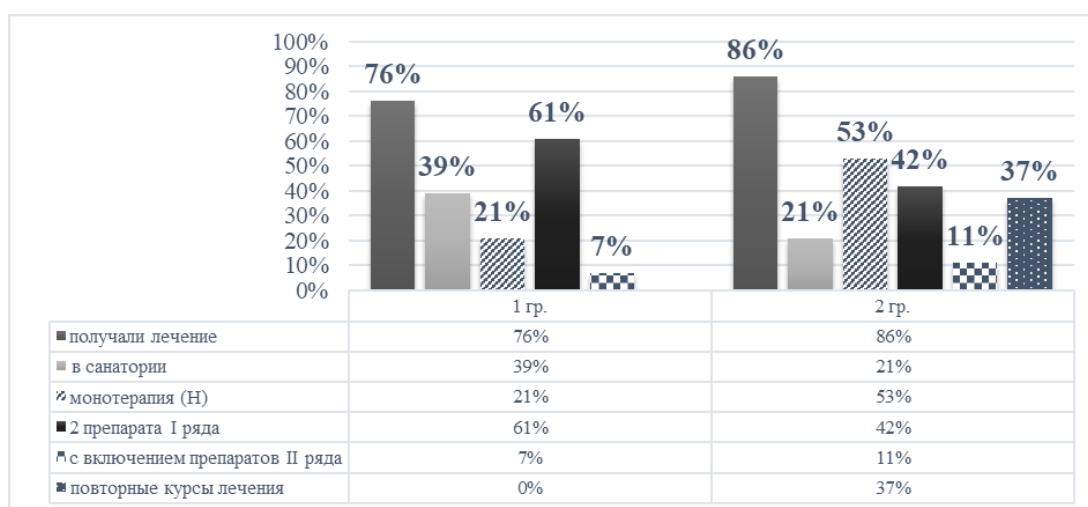


Рисунок 3 – Схемы профилактического лечения детей из очагов туберкулеза (%)

Структура диагнозов во 2 группе и 3 группе детей достоверно не отличалась: преобладающей формой был туберкулез внутригрудных лимфоузлов (63 % и 86 % соответственно), реже встречался первичный туберкулезный комплекс (13 % и 9 %)

и туберкулезная интоксикация (24 % и 27 %). В исследованных группах не было случаев генерализованного и внелегочного туберкулеза.

Выводы:

1. При несвоевременном выявлении очага туберкулеза риск наличия заболевания у ребенка увеличивается в 5 раз при отсутствии вакцинации БЦЖ.

2. Присутствие в очаге двух и более больных туберкулезом увеличивает риск заболевания ребенка в 8,5 раз.

3. Важным фактором в профилактике распространения инфекции в очаге является изоляция больного туберкулезом.

4. Превентивное лечение контактных детей только одним препаратом чаще ассоциировано с развитием туберкулеза по сравнению с лечением двумя препаратами.

5. Повторные курсы профилактического лечения детей из очагов туберкулеза не оказывают достаточного эффекта при наличии таких отягощающих факторов, как неразобщенные и множественные контакты.

Литература

1. Нечаева, О.Б. Основные эпидемиологические показатели по туберкулезу за 2018 г. / О.Б. Нечаева // материалы VII всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков», Калининград, 28–30 марта 2019 г. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Prezentacii/30.pdf – Дата доступа: 28.08.2019.

2. Аксенова, В.А. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития у детей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, С.М. Кавтарашвили, А.В. Казаков, А.Д. Пахлавонова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11–17.

3. Бармина, Н.А. Повышение эффективности мероприятий по профилактике заболевания у детей в очагах туберкулезной инфекции / Н.А. Бармина // материалы VII всерос. науч.-практ. конф. с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков», Калининград, 28–30 марта 2019 г. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Prezentacii/9.pdf – Дата доступа: 28.08.2019.

4. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ от 21 марта 2003 г. № 109 с изменениями и дополнениями: текст по состоянию на 5 июня 2017 года. – 347 с.

5. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Клинические рекомендации – 2016. – 44 с.

6. Аксенова, В.А. Превентивная химиотерапия у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, А.В. Казаков, А.В. Гордина, Р.Х. Фатыхова // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т.97, №6. – С.36–43.

7. Global Tuberculosis Report 2018 / World Health Organisation. WHO/CDS/TB/2018.20. – Geneva: World Health Organization; 2018. – 265 p.

TOPICAL ISSUES OF TUBERCULOSIS PROPHYLAXIS IN CHILDREN FROM HOUSEHOLD CONTACTS

Nikiforenko N.A., Lozovskaya M.E., Kurova A.S.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract. The problem of tuberculosis morbidity in children from household contacts remains one of the most acute in pediatric phthisiology and requires new prophylaxis approaches. To evaluate the effectiveness of prophylaxis measures a retrospective study was performed including children under 6 years from household contacts with mycobacterium expectorator. The study concludes that BCG-vaccination and isolation of the patient are still the most important protection factors in childhood. If contact with two or more tuberculosis patients in household presented – the risk of disease in a child increases 8,5 times. Repeated prophylaxis treatment or monotherapy with isoniazid are not effective enough if another risk factors present.

Key words: children, tuberculosis, prophylaxis, household contacts.

Поступила 02.09.2019

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Остроушко Д.В., Берестень С.А., Ковшун Д.С., Месян С.М.

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

Резюме. В исследование взято 1041 ребенок, рожденных в результате применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), за период с 2011–2016 гг. Установлено достоверное ($R^2=0,86$) увеличение частоты рождения детей, родившихся с применением ВРТ, и рост числа доношенных младенцев ($R^2=0,75$). В два раза сократилась доля детей, родившихся в сроке менее 28 недель гестации (8,7 % в 2011 г. против 4,5 % в 2015 г.). В динамике анализируемого периода число детей, переведенных после рождения в отделение анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей, достоверно сократилось с 31,0 % в 2011 г. до 7,6 % в 2016 г. ($R^2=0,91$).

Ключевые слова: новорожденный, гестационный возраст, вспомогательные репродуктивные технологии.

Введение. Бесплодие является наиболее серьезной медико-социальной и демографической проблемой современности. Частота бесплодного брака среди супружеских пар репродуктивного возраста по данным Всемирной организации здравоохранения составляет 10–15 % [1]. В отдельных регионах Российской Федерации этот показатель приближается к 20 % [2]. Частота бесплодных браков во многих странах мира колеблется от 8 до 29 %. В Европе бесплодными являются около 10 % супружеских пар, в США – 15 %, в Канаде – 17 %. Бесплодие является причиной тяжелых психосексуальных и эмоциональных расстройств [3]. Современная диагностика и лечебная помощь при бесплодии опирается на основополагающие достижения в области репродукции, к которым относятся расшифровка механизмов гормональной регуляции репродуктивного процесса, ультразвуковая диагностика, эндоскопическая хирургия, вспомогательные репродуктивные технологии. Установить причину бесплодия в 8–10 % случаев не представляется возможным из-за наличия большого количества факторов, влияющих на репродуктивный процесс [4].

В Республике Беларусь материнство охраняется и поощряется государством (ст. 24 Закона о Здравоохранении Республики Беларусь от 21 октября 2016 г. № 433–3). Широко применяемые во всем мире ВРТ позволяют решать проблему бесплодия. В нашей стране средняя частота наступления клинической беременности на перенос эмбрионов по всем клиникам ВРТ за 2017 год составила 43,2 %, что выше аналогичного показателя в США (36 %) и Европе (25,5 %). Ежегодно в Республике Беларусь осуществляется около 3500 циклов экстракорпорального оплодотворения, в результате чего на свет появляется примерно 1200–1300 детей (около 1,0 % от всех новорожденных) (согласно данным государственной статистической отчетности 1–помощь беременным (Минздрав) «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам»).

В нашей стране основным документом, регламентирующим применение ВРТ, является постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 г. № 54, приложение 2 «О некоторых вопросах применения ВРТ (в редакции постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.02.2016 г. № 14).

Цель работы: проанализировать изменения гестационного возраста и особенности течения неонатального периода детей, рожденных после применения ВРТ, в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2011–2016 гг.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ частоты рождения детей в результате применения ВРТ в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2011 по 2016 гг. Результаты обследования обработаны с использованием программного обеспечения Windows XP, Microsoft Excel 10. Динамика показателя оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 .

Результаты исследования и обсуждение. За период с 2011 по 2016 гг. в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий родился 1041 ребенок (мальчиков – 538 (51,7 %), девочек – 503 (48,3 %)). Ежегодно количество детей, родившихся с применением ВРТ, достоверно увеличивалось ($R^2=0,86$) (рисунок 1).

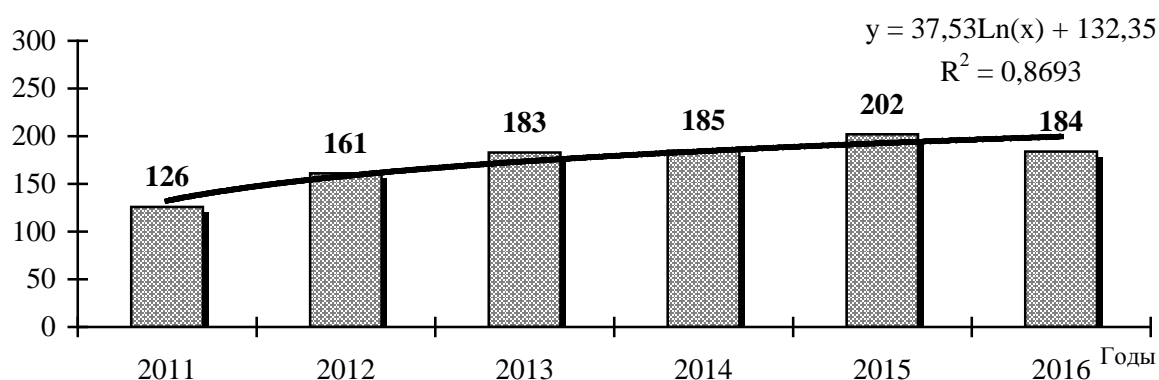


Рисунок 1 – Количественное распределение детей, родившихся в 2011–2016 гг. в результате применения ВРТ

В исследовании проанализированы темпы роста и прироста, показатель наглядности рождения детей в результате применения ВРТ за анализируемый период. Максимальный темп роста детей отмечался в 2012 г. и составил 127,78 %, минимальный – в 2016 г. (91,9 %). Максимальный темп прироста регистрировался в 2012 году (27,78 %), убыль 8,91 % – в 2016 г. Показатель наглядности рождения младенцев с использованием ВРТ рассчитывался относительно показателя 2011 г. и имел тенденцию к увеличению в динамике анализируемого периода. В 2015 г. он достиг значения 160,32 % с последующим снижением в 2016 г. (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика показателей наглядности, темпов роста и прироста (убыли) детей, родившихся в 2012–2016 гг. в результате применения ВРТ

Годы	Темп роста, %	Темп прироста, %	Показатель наглядности, %
2012	127,78	27,78	127,78
2013	113,66	13,66	145,24
2014	101,09	1,09	146,83
2015	109,19	9,19	160,32
2016	91,09	-8,91	146,03
Величина достоверности, R^2	0,83	0,83	0,66

Недоношенных детей родилось 655 (62,9 %), большинство из них родилось в 2012 году (123 ребенка). Доношенных младенцев было 386 (37,1 %), больше всего их родилось в 2015 г. (97 детей). Установлено достоверное увеличение числа доношенных новорожденных в динамике анализируемого периода ($R^2=0,75$).

При определении темпов роста и прироста, а также показателя наглядности числа доношенных детей, родившихся в результате применения ВРТ, за анализируемый период отмечались разнонаправленные значения темпов прироста и убыли без достоверных изменений направленности линии тренда при сглаживании данных (таблица 2). Показатель наглядности рассчитывался относительно показателя 2011 г. и наиболее высокое значение он имел в 2015 г. (262,16 %) с последующим снижением к 2016 г. (202,70 %), величина достоверности $R^2=0,72$.

Таблица 2 – Динамика показателей наглядности, темпов роста и прироста (убыли) доношенных детей, родившихся в 2012–2016 гг. в результате применения ВРТ

Годы	Темп роста, %	Темп прироста, %	Показатель наглядности, %
2012	102,70	2,70	102,70
2013	181,58	81,58	186,49
2014	104,45	1,45	189,19
2015	138,57	38,57	262,16
2016	77,32	-22,68	202,70
Величина достоверности, R^2	0,13	0,13	0,72

Минимальный темп роста числа недоношенных младенцев регистрировался в 2013 и 2015 гг. (92,68 % и 91,30 %, соответственно) и был менее 100 %, а темп прироста имел отрицательное значение (-7,32 и -8,70 %, соответственно). Показатель наглядности наиболее высоким был в 2012 году (138,20 %) с последующим его снижением в 2016 году и достигшим 122,47 % (таблица. 3).

Таблица 3 – Динамика показателей наглядности, темпов роста и прироста (убыли) недоношенных детей, родившихся в 2012–2016 гг. в результате применения ВРТ

Годы	Темп роста, %	Темп прироста, %	Показатель наглядности, %
2012	138,20	38,20	138,20
2013	92,68	-7,32	128,09
2014	100,88	0,88	129,21
2015	91,30	-8,70	117,98
2016	103,81	3,81	122,47
Величина достоверности, R^2	0,54	0,54	0,81

Анализ процентного соотношения частоты рождения доношенных и недоношенных детей за период 2011–2016 гг. выявил увеличение количества детей, родившихся доношенными: 29,4 % в 2011 г. против 40,8 % в 2016 г. Количество недоношенных младенцев с 2011 г. уменьшалось с 70,6 % до 59,2 % в 2016 г., что представлено на рисунке 2.

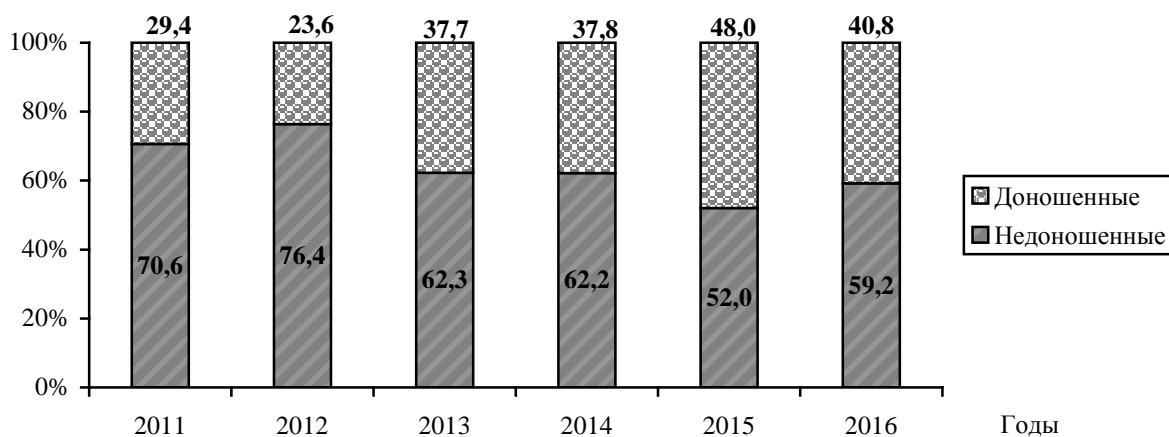


Рисунок 2 – Количественное распределение детей (%), родившихся доношенными и недоношенными, в результате применения ВРТ за период 2011–2016 гг.

За анализируемый период всего родилось 655 недоношенных детей, из них в сроке гестации 36–37 недель 294 (44,9 %) ребенка, в 32–35 недель – 239 (36,5 %) детей, в 28–31 неделя – 82 (12,5 %) ребенка, менее 28 недель – 40 (6,1 %) младенцев. Установлена тенденция к уменьшению доли детей, родившихся в сроке менее 28 недель гестации (8,7 % в 2011 году против 0 % в 2016 году, $R^2=0,61$). Доля детей, родившихся в сроке 28–31 неделя гестации, также достоверно уменьшилась в 2,8 раза (15,1 % в 2011 году против 5,4 % в 2016 году, $R^2=0,64$). Данные отображены на рисунке 3.

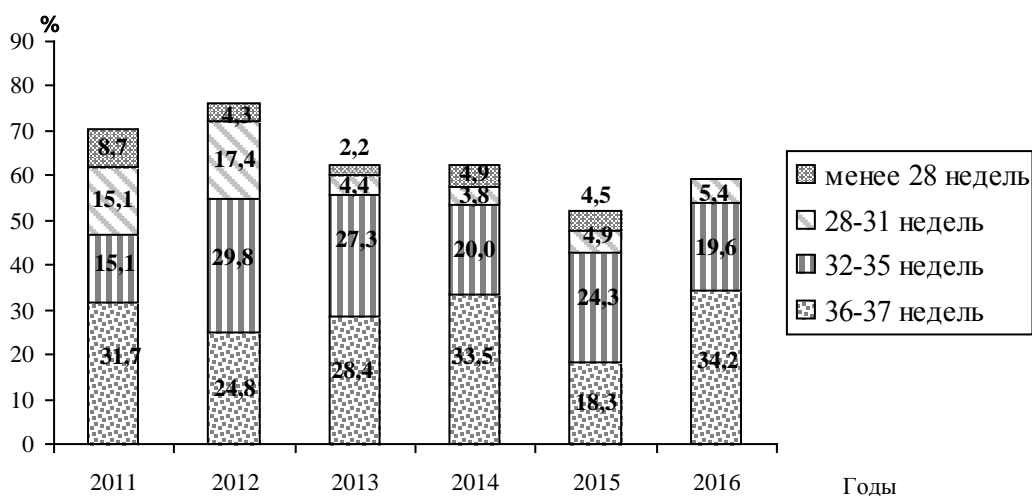


Рисунок 3 – Долевая структура недоношенных детей (%), родившихся в результате применения ВРТ, в 2011–2016 гг.

Дополнительно в исследовании проанализирована плодность беременностей. Было выявлено, что от одноплодной беременности родилось 397 (38,1 %) детей, от многоплодной беременности – 644 (61,9 %) ребенка. Среди детей, родившихся от многоплодной беременности, 500 (77,6 %) младенцев было из двоен, 144 (22,4 %) – из троен.

С 2011 по 2016 гг. отмечена тенденция к снижению в 9,4 раза доли детей, родившихся от многоплодной беременности тройней ($R^2=0,89$), что представлено на рисунке 4. Указанная тенденция является результатом внедрения в клиническую практику Центра постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь

от 01.06.2012 г. №54, приложения 2 «О некоторых вопросах применения ВРТ (в редакции постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.02.2016 №14), в котором утвержден перечень медицинских показаний для проведения редукции эмбриона/плода, одним из которых является многоплодие (три и более эмбриона/плода).

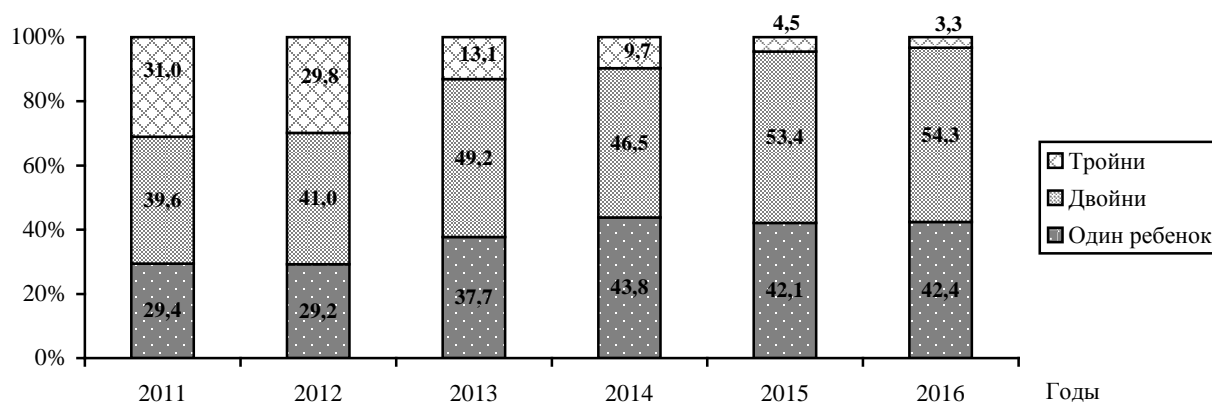


Рисунок 4 – Распределение новорожденных детей (%) по плодности беременности за период 2011–2016 гг.

Проанализирована структура исходов раннего неонатального периода детей в период с 2011 по 2016 гг.: выписаны домой из родильного дома (387/37,2 %) детей, 161/15,5 % переведены в отделение анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей (ОАРсПНД) ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». При этом с 2011 по 2016 годы отмечено увеличение количества детей выписанных домой. Достоверно сократилось ($R^2=0,91$) количество младенцев переведенных после рождения в ОАРсПНД с 31,0 % в 2011 году до 7,6 % в 2016 году (таблица. 2).

Таблица 2 – Структура исходов раннего неонатального периода (%) за 2011–2016 гг.

Годы	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Выписаны домой	23,8	38,5	36,6	40,5	43,1	35,9
Переведены в ОАРсПНД	31,0	19,9	18,0	13,0	9,4	7,6

Выводы. За период 2011–2016 гг. отмечено достоверное увеличение количества детей, родившихся с применением ВРТ ($R^2=0,86$). Доля детей, родившихся доношенными, возросла с 29,4 % в 2011 году до 40,8 % в 2016 году и составила 37 детей против 75. Сократилась в два раза доля детей, родившихся в сроке менее 28 недель гестации (8,7 % в 2011 г. против 4,5 % в 2015 г.). Регистрировалось уменьшение количества детей, родившихся от многоплодной беременности, преимущественно за счёт снижения доли троен ($R^2=0,89$). Достоверно сократилось ($R^2=0,91$) количество младенцев переведенных после рождения в ОАРсПНД с 31,0 % в 2011 г. до 7,6 % в 2016 г. Полученные данные свидетельствуют об успешном выполнении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.02.2016 г. и об усовершенствовании методик проведения ВРТ, применяемых в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Литература

1. Леваков, С.А. Современный взгляд на бесплодный брак / С.А. Леваков, С.А. Павлова, Т.И. Бугрова, А.Г. Кедрова // Клиническая практика. – 2010. – С. 92–97.
2. Концепция охраны репродуктивного здоровья населения России на 2000–2004 г. М., 2000. – 26 с.

3. Корнеева, И.Е. Общая концепция диагностики и классификации форм бесплодия. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко, 2 изд. испр. и доп. – 2010. – С. 21–52.

4. Глинкина, Ж.И. ПГД врожденных и наследственных заболеваний методом FISH в программе ЭКО и ПЭ. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Ж.И. Глинкина, Б.В. Леонов и др. Под ред. В.И. Куликова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузмичева. М.: Медицинское информационное агентство. – 2005. – С. 162–197.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CHANGES IN GESTATIONAL AGE OF CHILDREN BORN AS A RESULT OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Ostroushko D.V., Berestsen S.A., Kovshun D.S., Mezian S.M.

Republican National Research Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Abstract. This article represents the observations of 1041 children born as a result of the use of assisted reproductive technologies (ART) from 2011–2016. There was a significant increase ($R^2 = 0,86$) in the birth rate of children born with ART and an increase in the number of babies born ($R^2 = 0,75$). The proportion of children born within the term of less than 28 weeks of gestation has halved (8,7 % in 2011 compared to 4,5 % in 2015). In the dynamics of the analyzed period the number of children transferred after birth to the anesthesiology and resuscitation department with wards for newborn fell reliably from 31,0 % in 2011 to 7,6 % in 2016 ($R^2 = 0,91$).

Keywords: newborn, gestational age, assisted reproductive technologies.

Поступила 09.08.2019

РОЛЬ ГОМОЦИСТЕИНА В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Парамонова Н.С., Синица Л.Н., Наумов А.В., Дорошенко Е.М.

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

Резюме. Бронхолегочная дисплазия (БЛД) представляет собой полиэтиологическое заболевание, которое развивается преимущественно у недоношенных детей, имеющих морфо-функционально незрелые легкие. При этом поражаются бронхиолы и паренхима легких, развивается фиброз, эмфизема, нарушается репликация альвеол. В ходе исследования были изучены особенности антенатального анамнеза пациентов с бронхолегочной дисплазией, а также течение неонатального периода. Достоверно чаще у младенцев с БЛД развивалась коморбидная патология – ретинопатия недоношенных, тяжелая анемия, требовавшая гемокоррекции в первые трое суток жизни, задержка темпов физического развития. Исследование уровня гомоцистеина и глутатиона в сыворотке крови показало, что формирование специфических изменений в легких сопровождается значительным ростом концентрации гомоцистеина (в 4 раза) без адекватного увеличения содержания глутатиона.

Ключевые слова: недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия, гомоцистеин, глутатион.

Введение. По оценкам ВОЗ ежегодно около 15–20 миллионов детей рождаются преждевременно (до полных 37 недель гестации). В Республике Беларусь частота преждевременных родов составляет 4,0 % и тенденции к снижению данного показателя не наблюдается. Неонатальный период является одним из наиболее критических в жизни недоношенного ребенка и именно в это время происходит серьезная адаптация его функциональных систем, прежде всего дыхания и кровообращения, к внеутробной жизни. Биохимическое созревание легких происходит в 3 триместре беременности и характеризуется созреванием сурфактанта, который синтезируется в альвеолоцитах 2-го типа. У недоношенных детей интенсивные реанимационные мероприятия с жесткими параметрами искусственной вентиляции легких, сохраняя жизнь ребенку, влекут за собой развитие серьезного поражения респираторной системы, гипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), развитие ретинопатии недоношенных и патологии других органов и систем.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – полиэтиологическое заболевание, в его основе лежит первичное (респираторный дистресс-синдром (РДС) и/или пневмония) и ятрогенное (искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с «жесткими» параметрами: высокие концентрации кислорода, давление) поражение морфо-функционально незрелых легких [1, 2]. При этом заболевании поражаются бронхиолы и паренхима легких, развивается фиброз, эмфизема, нарушается репликация альвеол. Легкие недоношенного ребенка при наличии дыхательной недостаточности подвергаются негативным воздействиям в результате оксидативного стресса и механической вентиляции. Ведущим патогенетическим механизмом развития и прогрессирования патологии легких является воспаление дыхательных путей, которое сопровождается дисбалансом в системах «оксиданты-антиоксиданты» и «протеолиз-антипротеолиз», а также высвобождением различных биомаркеров [2, 3, 4]. Одними из важных факторов, определяющих развитие БЛД, являются повышенная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе и воздействие ИВЛ на незрелую легочную ткань. В результате, избыток активных форм кислорода в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к развитию оксидативного стресса. При БЛД сохраняется хроническое воспаление на системном и местном уровне (легочная ткань). Токсическое действие высоких концентраций кислорода и длительное воздействие приводит к биохимическим, микроскопическим и грубым анатомическим изменениям в легких. Активные формы кислорода вызывают повреждение ткани легкого как за счет нарушения в различных ферментных системах, инактивации ингибиторов протеаз, угнетения синтеза сурфактанта, инициации перекисного окисления липидов (ПОЛ), так и за счет их прямого и опосредованного действия через продукты ПОЛ на клетки воспаления [3, 4]. При использовании гипероксических смесей кислорода в результате окисления $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора происходит снижение его активности и увеличение активности эластазы – провоспалительного фактора, который обуславливает начало воспалительного процесса и поддерживает его. Дисбаланс активности эластазы и ее ингибиторов в сторону повышения активности протеолиза приводит к деструкции легочной ткани и способствует развитию БЛД [5, 6]. При оксидантном повреждении развивающегося легкого воспалительные реакции сопровождаются протеолизом с повреждением внеклеточного матрикса и редукцией альвеоляризации и ремоделированием легочной паренхимы. Заместительный фиброз, развивающийся в исходе активного коллагенолиза легочной паренхимы у пациентов с БЛД, а также локальные эмфизематозные изменения определяют клинические проявления заболевания [1, 2].

Под действием гипоксии, инфекции и прочих повреждающих факторов, происходит нарушение функционирования эндотелия, который играет важную роль в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, адгезии тромбоцитов, росте гладкомышечных клеток сосудов, что реализуется в развитие патологии со стороны

различных органов и систем, в том числе легочного повреждения. Одним из факторов, приводящих к дисфункции эндотелия, является гомоцистеин, являющийся цитотоксической аминокислотой, содержание которой в плазме крови может варьировать в довольно широких пределах, в то время как в клетке ее концентрация незначительна [7]. Чтобы поддерживать низкий внутриклеточный уровень этого цитотоксического вещества, избыток гомоцистеина связывается с белками, либо при нарушении его метаболизма, выходит в кровеносное русло. Повышение уровня гомоцистеина стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и синтез ими коллагена, вызывает дисфункцию эндотелия и повреждение клеток. Одним из мощных антиоксидантов является глутатион, который выполняет функцию донора водорода и кофактора ряда антиоксидантных ферментных систем [5, 6]. Наиболее доступными факторами снижения уровня гомоцистеина являются витамины В₂, В₆, В₁₂ и фолиевая кислота, однако активно продолжается поиск других медикаментозных средств, способных снижать гипергомоцистеинемию [3, 5, 7].

Цель работы: изучить особенности антенатального анамнеза и течение неонатального периода у детей с БЛД; определить динамику изменений содержания гомоцистеина и глутатиона в сыворотке крови у детей с бронхолегочной дисплазией в неонатальном периоде.

Материалы и методы исследования. Было обследовано 42 недоношенных младенца. Все дети родились на 3-м перинатальном уровне в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» и в дальнейшем выхаживались в УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». На 1–2 сутки жизни, в динамике на 5–7 и на 28-е сутки жизни было проведено определение гомоцистеина и глутатиона в сыворотке крови. В дальнейшем для решения поставленных задач все пациенты разделены на 2 группы: основную группу (1) составили 20 недоношенных детей (12 мальчиков и 8 девочек), с клиническим диагнозом бронхолегочная дисплазия. Согласно критериям оценки степени тяжести легкая степень тяжести встречалась у 5 (25,0 %) детей, средняя степень у 8 (40,0 %) детей и тяжелая – у 7 (35,0 %) детей. Во 2 группу включено 22 недоношенных ребенка (10 мальчиков и 12 девочек), у которых не сформировалась бронхолегочная дисплазия. Критериями исключения в исследовании явились сопутствующие врожденные пороки развития, способные оказать влияние на течение основного заболевания.

Проведен анализ особенностей течения беременности и родов, клиническая характеристика ребенка, общеклинические лабораторные и инструментальные исследования. Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов проводилась обращенно-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией 0,4 % о-фталевым альдегидом и 0,3 % 3-меркаптопропионовой кислотой в 0,4М Na-боратном буфере, рН 9,4, а также флуоренилметилкарбомоилхлоридом (FМОС), и детектированием по флуоресценции (231/445 нм для первичных аминокислот и 265/313 нм – для содержащих вторичную аминогруппу). Идентификация и количественная оценка полученных значений производилась программой AgilentChemStation B.04.02 путем сравнения результатов анализа исследуемых биологических объектов со стандартной калибровочной кривой искусственной смеси аминокислот. Для статистического анализа данных применяли непараметрические методы с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Сравнительный анализ частот признаков у разных групп пациентов осуществлялся с помощью точного критерия Фишера. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25,0 % и 75,0 % квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Анализ антенатальных факторов, воздействовавших на новорожденных детей обследуемых групп, показал, что дети 1 группы родились у женщин, средний возраст которых составил 27 (16; 39) лет, в группе 2 – 25 (19; 37) лет. Количество беременностей в группе детей с БЛД в среднем – 3 (1; 11), родов – 2 (1; 6), в группе сравнения 2 (1; 6) и 1 (1; 6) соответственно. Настоящая беременность у женщин исследуемых групп протекала на фоне соматической и акушерской патологии. В первой группе маловодие встречалось у 20,0 % женщин, во второй – у 18,2 %; инфекционные заболевания матери – у 80,0 % и 59,0 % соответственно; хроническая фетоплацентарная недостаточность – у 65,0 % и 59,0 % матерей; однако достоверной разницы выявлено не было. При анализе гестационного возраста установлено, что в 1-й группе дети родились в сроке 28,2 нед., во второй – в сроке 29,8 нед. Масса тела при рождении составила 890,6 г у младенцев первой группы и 1125,4 г – у детей второй группы.

В неонатальном периоде недоношенные дети исследуемых групп имели различную патологию: неврологические нарушения, гемодинамические проблемы, дисфункцию желудочно-кишечного тракта (срывы энтерального кормления, синдром абдоминальной дистензии, некротический энтероколит), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) с геморрагическими проявлениями. Основные нозологические формы, зарегистрированные в неонатальном периоде представлены в таблице 1.

Таблица 1– Патология неонатального периода, абс. (%)

Нозологическая форма	1 группа, n=20	2 группа, n=22	p
Асфиксия при рождении	2 (10,0)	1 (4,5)	0,4634
РДС (БГМ)	12 (60,0)	17 (77,3)	0,1909
Врожденная пневмония	8 (40,0)	5 (22,7)	0,1909
Пневмоторакс	3 (15,0)	0	0,0993
Легочное кровотечение	2 (10,0)	0	0,2207
Внутрижелудочковые кровоизлияния:	10 (50,0)	3 (13,6)	0,0128
1–2 степени	8 (40,0)	3 (13,6)	0,0554
3–4 степени	2 (10,0)	0	0,2207
Судорожный синдром	3 (15,0)	0	0,0993
Гипертензионно-гидроцефальный синдром	2 (10,0)	0	0,2207
ДВС-синдром	4 (20,0)	1 (4,5)	0,1435
Некротический энтероколит оперированный	5 (25,0)	2 (9,1)	0,1672
оперированный	1 (5,0)	0	0,4762
Ретинопатия недоношенных	16 (80,0)	8 (36,4)	0,0050
в т.ч. оперированная	10 (50,0)	4 (18,2)	0,0310

Как следует из таблицы 1, у детей первой группы, у которых сформировалась БЛД, неонатальный период протекал с более тяжелой патологией. В 2 раза чаще регистрировалась врожденная пневмония, осложненная пневмотораксом и легочным кровотечением. Дети основной группы чаще страдали заболеваниями с перинатальным поражением нервной системы (судорожный, гипертензионно-гидроцефальный синдромы). Дети группы сравнения не имели внутрижелудочковых кровоизлияний тяжелой степени, некротического энтероколита, потребовавшего оперативного лечения. Достоверно реже ($p < 0,05$) у детей, не имеющих БЛД, регистрировалась ретинопатия недоношенных, являющаяся проблемой токсического действия кислорода на незрелую сетчатку глаз недоношенного ребенка. Задержка темпов физического развития в первые месяцы внеутробной жизни отмечалась у всех детей 1-й группы и только у 54,5 % детей группы сравнения ($p = 0,0004$). Таким образом, наличие БЛД создает тяжелый фон, усугубляющий постнатальное развитие недоношенного ребенка.

Клиническая картина синдрома дыхательных расстройств развивалась у всех наблюдаемых детей в обеих группах с первых часов жизни в виде прогрессирования дыхательной недостаточности. Сурфактантную терапию получили все дети из 1-й группы, 90,9 % детей второй группы. В связи с развитием тяжелой дыхательной недостаточности новорожденные дети требовали проведения инвазивной ИВЛ. При оценке сроков вентиляции отмечено, что более длительная инвазивная ИВЛ проводилась у детей основной группы, средние сроки составили 21,3 дня, в группе сравнения 6,5 дней. Обращает на себя внимание, что 80,0 % детей, у которых сформировалась БЛД, имели факт повторных реинтубаций по поводу дыхательной недостаточности, в группе сравнения – 22,7 % ($p < 0,05$).

Всем новорожденным детям после рождения проводился кардиомониторинг. Со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах имели место следующие нарушения: стойкая тахикардия (60,0 % и 18,2 % соответственно в 1 и 2 группах), $p = 0,0063$; гиповолемия, требующая коррекции, чаще была у детей 1-й группы (35,0 %) против 18,2 % младенцев группы сравнения ($p = 0,1878$). По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) открытое овальное окно функционировало у 90 % недоношенных детей основной группы и у 68,2 % детей группы сравнения на протяжении всего периода новорожденности ($p = 0,0881$). Открытый артериальный проток диагностировался у 80,0 % детей в 1-й группе и у 63,6 % младенцев 2-й группы ($p = 0,2038$). Таким образом, кардиоваскулярные нарушения регистрировались чаще у детей с БЛД, но без достоверной разницы в группах, за исключением стойкой тахикардии. Первые достоверные рентгенологические признаки БЛД обычно выявлялись на 18–28-е сутки жизни в виде интерстициального фиброза, обогащения легочного рисунка за счет сосудистого компонента на фоне неравномерного вздутия легочных полей. Рентгенологическую диагностику часто затрудняли пневмонические тени, маскирующие перибронхиальные и интерстициальные изменения в легких. При анализе рентгенологических снимков в обследуемых группах отмечено, что у детей с БЛД в 80,0 % случаев имелось наличие интерстициального фиброза, подвздутие легких чаще в латеральных отделах на фоне обогащенного часто деформированного легочного рисунка. В ряде случаев (10 детей) имелись тяжистые, неструктурные корни. Степень выраженности рентгенологической картины зависела от степени тяжести бронхолегочной дисплазии.

По результатам проведенного лабораторного исследования выявлено, что тяжелая анемия, потребовавшая переливания препаратов крови с заместительной целью (эритроцитарная масса), была диагностирована у всех детей 1-й группы и у 81,8 % младенцев второй группы ($p = 0,0654$). Однако гемотрансфузия в первые трое суток потребовалась 16 детям (80,0 %) 1-й группы, и только 4 младенцам (18,2 %) группы сравнения ($p = 0,0001$).

Учитывая научные данные о роли гипергомоцистеинемии в патогенезе механизмов, приводящих к накоплению коллагена и росту гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, было определено содержание гомотеина в сыворотке крови у недоношенных новорожденных в периоде новорожденности в динамике в 1–2 сутки жизни, на 5–7 и на 28-е сутки жизни. В эти же периоды было исследовано содержание глутатиона в сыворотке крови, как мощнейшего фактора антиоксидантной защиты. Результаты проведенного исследования представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2 – Уровень гомотеина (мкмоль/л) у новорожденных в различные возрастные периоды, Ме (25 %;75 %)

Возраст	1 группа, n=20	2-я группа, n=22
1–2 сутки жизни	2,841 (1,193; 4,344)	3,137 (2,034; 7,064)
5–7 сутки жизни	2,619 (1,112; 4,924)	3,950 (2,194; 5,957)
28 сутки жизни	8,233 (5,969; 21,144)	5,071 (2,598; 7,102)

Таблица 3 – Уровень глутатиона (мкмоль/л) у новорожденных в различные возрастные периоды, Ме (25 %;75 %)

Возраст	1 группа, n=20	2-я группа, n=22
1–2 сутки жизни	3,942 (1,935; 5,576)	2,857 (1,632; 5,347)
5–7 сутки жизни	4,739 (2,442; 8,024)	2,536 (1,761; 7,102)
28 сутки жизни	3,133 (1,972; 6,267)	4,087 (3,108; 6,452)

Данные о нормальной концентрации гомоцистеина в периоде новорожденности весьма противоречивы. В плазме крови взрослого человека содержание гомоцистеина находится в диапазоне 5,0–10,0 мкмоль/л [8]. Р.М.Ueland с соавторами отмечают, что у детей до 12 лет уровень гомоцистеина составляет 4,0–8,0 мкмоль/л (60 % уровня взрослых) [9]. Полученные нами данные свидетельствуют о невысоком, сравнимом в обеих группах уровне гомоцистеина в раннем неонатальном периоде (до 7 суток). К окончанию периода новорожденности и формирования БЛД отмечается значительное увеличение концентрации гомоцистеина в сыворотке крови – в 4 раза от предыдущих исследований. В группе сравнения младенцы, которые также получали интенсивную терапию и длительную дотацию кислорода на фоне морфологически незрелых органов и систем тоже показали рост содержания гомоцистеина к 28 суткам жизни, но не столь значительный – в 2 раза в сравнении с ранним неонатальным периодом.

Что касается уровня глутатиона, являющегося мощным антиоксидантом, то в обеих группах на протяжении всего неонатального периода его содержание оставалось относительно стабильным без достоверных колебаний. Тем не менее, следует отметить, что к концу неонатального периода на фоне значительного роста уровня гомоцистеина как фактора повреждения в группе детей с БЛД, не произошло адекватного повышения уровня глутатиона, представляющего механизмы защиты.

Заключение. В заключении хочется отметить, проведенное нами исследование показало, что недоношенные дети с бронхолегочной дисплазией родились от матерей с отягощенным соматическим и акушерским анамнезом: большинство матерей перенесли инфекционные заболевания во время беременности, более половины имели признаки фетоплацентарной недостаточности.

Неонатальный период протекал с развитием тяжелой перинатальной патологии. Достоверно чаще у младенцев с БЛД развивалась ретинопатия недоношенных, тяжелая анемия, требовавшая гемокоррекции в первые трое суток жизни, для них была характерна задержка темпов физического развития.

Исследование уровня гомоцистеина и глутатиона в сыворотке крови у детей с БЛД, как одних из маркеров оксидантного поражения и антиоксидантной защиты показало, что к моменту формирования специфических для БЛД изменений в легких происходит значительный рост уровня гомоцистеина (в 4 раза) без адекватного увеличения содержания глутатиона.

Литература

1. Овсянников, Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.Г. Кузьменко. – М.: МДВ, 2010. – С. 15, 19, 49.
2. Avery's diseases of the newborn / [edited by] C.A. Gleason, S.U. Devaskar. – 9th ed. – 2012. – P. 659, 665–666, 670.
3. Соодаева, С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 122–125.
4. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях: монография / Н.С. Парамонова [и др.]; под ред. Н.С. Парамоновой. – Гродно: ГрГМУ, 2017. – 132 с.
5. Губина, Т.Е. Значение протеиназ и их ингибиторов в регуляции гемодинамики новорожденных / Т.Е. Губина [и др.] // Вестник Российского гос. мед. у-та. – 2007. – № 2. – С. 293.
6. Загаштокова, А.Х. Активность эластаза-ингибиторной системы при инфекционной и неинфекционной патологии легких у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела /

А.Х. Загаштокова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 58–61.

7. Наумов, А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы: монография / А. В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 311 с.

8. Williams, K.T. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease / K.T. Williams, K.L. Schalinske // Biofactors. – 2010. – Vol. 36 (1). – P. 19–24.

9. Ueland, P.M. Total homocysteine is making its way into pediatric laboratory diagnostics / P.M. Ueland, A-L. BjorkeMonsen // Eur. J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 31 (11). – P. 928–930.

THE ROLE OF HOMOCYSTEIN IN THE FORMATION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Paramonova N.S., Sinitsa L.N., Naumov A.V., Doroshenko E.M.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Abstract. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a pluricausal disease that develops predominantly in premature babies with morphofunctionally immature lungs. At the same time, bronchioles and lung parenchyma are affected, fibrosis, emphysema develops, and alveoli replication is impaired. During the study, the features of antenatal anamnesis of patients with bronchopulmonary dysplasia, as well as during the neonatal period, were analyzed. It was significantly more common for babies with BPD to develop comorbid pathology – retinopathy of prematurity, severe anemia, which required hemocorrection in the first three days of life, delayed physical development. The study of the level of homocysteine and glutathione in the blood serum showed that the formation of specific changes in the lungs is accompanied by a significant increase in homocysteine concentration (4 times) without an adequate increase in the content of glutathione.

Keywords: premature infant, bronchopulmonary dysplasia, homocysteine, glutathione

Поступла 26.07.2019

ОЦЕНКА ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ «L-АРГИНИН NO»

Парфенова И.В., Максимович Н.А.

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

Резюме. Представлены данные о состоянии перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) у детей с острой пневмонией на фоне нарушений в системе «L-аргинин NO». Доказано, что интенсивность показателей ПОЛ (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) повышена по сравнению с детьми с острой пневмонией без нарушений в системе «L-аргинин NO». На этом фоне у данной группы пациентов наблюдалось снижение показателей АОЗ – каталазы и восстановленного глутатиона, что свидетельствует об истощении антиоксидантной защиты у данной категории детей.

Ключевые слова: дети, пневмония, антиоксидантная защита, перекисное окисление липидов.

Введение. В настоящее время острая пневмония остается одним из наиболее тяжелых заболеваний органов дыхания регистрируемых у детей. По современным данным, пневмония – это быстро развивающийся острый очагово-инфильтративный инфекционно-воспалительный процесс с преимущественным поражением альвеол, межуточной ткани, сосудистой системы и наличием внутриальвеолярной экссудации [1].

Нередко заболевание сопровождается развитием тяжелых и осложненных форм, что приводит к затяжному течению процесса или может стать причиной неблагоприятного исхода.

Исследования последних лет расширили представления о сосудистом эндотелии и его роли в организме. В настоящее время эндотелий рассматривается как активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления разнообразных функций (модуляция сосудистого тонуса, регуляция хемотаксических, репаративных и воспалительных процессов в ответ на локальное повреждение) [2, 3]. По мере изучения сосудистого эндотелия в клинической медицине появился термин дисфункция эндотелия (ДЭ), под которым понимают снижение синтеза оксида азота, обладающего выраженными вазодилаторными свойствами, что свидетельствует о формировании нарушений в системе «L-аргинин NO» [4]. При этом нарушается нормальное соотношение вазодилаторных и вазоконстрикторных веществ, обеспечивающих сосудистый тонус. На сегодняшний момент установлено, что эндотелиальная дисфункция является одним из патогенетических звеньев широкого круга заболеваний. Ее значение доказано в развитии сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, заболеваний гепатобилиарной системы, хронических гломерулонефритов и других заболеваний. Исследование эндотелиальной дисфункции не могло не затронуть и болезни органов дыхания, учитывая патогенетические механизмы формирования этой группы заболеваний сопровождающихся нарушениями гемостазиологических реакций, иммунитета, развитием синдрома системной воспалительной реакции [5].

В физиологических условиях окислительные процессы в организме протекают на низком уровне и не способствуют накоплению токсических продуктов и быстро нейтрализуются под действием внутриклеточных антиоксидантных ферментов. Однако острая пневмония сопровождается резким усилением окислительных процессов в легочной ткани, что приводит к нарушению баланса между образованием активных форм кислорода и работой антиоксидантной системы. Образующиеся при окислительном стрессе активные радикалы кислорода могут оказывать повреждающее действие на легочную ткань, приводя к повреждению клеточной стенки эндотелия сосудов и активации свертывающей системы с усиленным тромбообразованием. Исходя из этого актуальным является изучение влияния системы ПОЛ и АОЗ на течение острой пневмонии у детей с нарушениями в системе «L-аргинин NO».

Цель работы: оценить состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности крови по уровню диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), каталазы и восстановленного глутатиона у детей с острыми пневмониями с нарушениями в системе «L-аргинин NO» или ДЭ.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 130 детей обоего пола с острыми пневмониями, получавших стационарное лечение в УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. Основную группу составили 100 детей с острыми пневмониями. Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы. В первую исследуемую подгруппу были включены дети с острой пневмонией с нарушениями в системе «L-аргинин NO» (n=70), а во вторую (n=30) – дети с острой пневмонией без нарушений в системе «L-аргинин NO». Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей. Группы обследованных детей не отличались между собой по возрасту и массо-ростовому показателю ($p>0,05$). Критерии для включения в группу исследования были: возраст детей от 10 до 18 лет; рентгенологически подтвержденная пневмония; наличие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании. Критериями исключения пациентов в основную группу были: наличие верифицированного поражения сердечно-сосудистой системы, обострения хронических заболеваний, имеющих острую патологию со стороны ЛОР-органов и не входящих в группу часто и длительно болеющих.

У всех детей с целью верификации диагноза острой пневмонии выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование. У всех пациентов в начале и в конце госпитализации осуществлена оценка NO-синтазной активности эндотелия сосудов. Оценку NO-синтазной активности эндотелия сосудов у детей определяли в условиях реовазографического исследования пульсового кровотока (ПК)

предплечья в тесте с реактивной гиперемией по общепринятой методике [7] в модификации [8]. Степень выраженности зависимой от эндотелия дилатации сосудов в тесте с реактивной гиперемией определяли по уровню максимального увеличения скорости кровенаполнения ($\Delta dz/dt$, %) в предплечье в первые 2 минуты после 4-х минутной компрессии плечевой артерии («Импекард-3 Сигма», Республика Беларусь). Увеличение пульсового кровотока в предплечье 12 % и менее на стадии реактивной гиперемии трактовали как снижение NO-синтазной активности эндотелия [7].

Уровень ДК и МДА, а также каталазы и восстановленного глутатиона определяли спектрофотометрическим способом по классическим методикам [8].

Полученные результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). Для сравнения двух независимых групп исследования между собой использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, данные представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана показателя; (25–75) – интерквартильный размах показателя. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена.

Результаты исследования и обсуждение. Максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье после окклюзионной пробы по сравнению с группой практически здоровых детей, у которых величина была равной 18 (16–20) %, в основной группе пациентов составил 8,9 (6,8–13,2) %, ($p < 0,001$). У детей 1-й подгруппы максимальный прирост пульсового кровотока в предплечье был менее 12 % и составил 7,6 (8–10) %, а у пациентов 2-й подгруппы он – 15,3 (13,8–16,3) % и не отличался от показателя контрольной группы ($p > 0,05$), но был выше чем в 1-й подгруппе детей ($p < 0,001$).

Изучение показателей ПОЛ в эритроцитах крови у детей с острыми пневмониями показало, что уровень ДК и МДА был достоверно выше, чем у детей контрольной группы ($p < 0,001$). Содержание первичного продукта ПОЛ – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида статистически значимо было выше в 1-й подгруппе, чем во 2-й подгруппе ($p < 0,001$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели ПОЛ в эритроцитах крови у детей с острой пневмонией

Показатель	Основная группа (n=100)	1-я подгруппа (n=70)	2-я подгруппа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
ДК, ЕД/мл	13,1 (10,0–15,3)***	14,3 (12,9–16,3)***	8,7 (7,1–9,7)*###	7,3 (6,6–7,9)
МДА, мкмоль/л	21,9 (14,5–33,9)***	15,3 (12,7–16,3)***	9,3 (8,7–10,2)*###	6,4 (5,3–7,6)

Примечания: 1. Данные представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана показателя; (25–75) – интерквартильный размах показателя.

2. *, *** – статистически значимые различия для критерия Манна-Уитни показателей 1-й подгруппы и 2-й подгруппы пациентов с показателями контрольной группы с вероятностью ошибки $p < 0,05$, $p < 0,001$ (соответственно).

3. ### – статистически значимые различия для критерия Манна-Уитни показателей 1-й подгруппы пациентов с показателями 2-й подгруппы пациентов с вероятностью ошибки $p < 0,001$.

Увеличение продуктов ПОЛ свидетельствуют об активации окислительных процессов в легочной ткани, что приводит к деструкции клеточных мембран и истощению антиоксидантной защиты.

При изучении показателей АОЗ у детей с острыми пневмониями были выявлены статистически значимые различия по уровню каталазы ($p < 0,001$) и восстановленного

глутатиона ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Кроме этого наблюдались различия и в подгруппах (данные представлены в таблице 2).

Таблица 2 – Показатели АОЗ в эритроцитах крови у детей с острой пневмонией

Показатель	Основная группа (n=100)	1-я подгруппа (n=70)	2-я подгруппа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Каталаза, ммоль H_2O_2 /мин/гНв	21,8 (19,3–41,2)***	20,4 (18,3–21,8)***	24,1 (21,5–27,1)*###	30,68 (23,7–40,4)
Восстановленный глутатион, ммоль/гНв	24,6 (9,4–29,4)***	27,3 (24,5–30,3)***	37,5 (35,9–39,9)*###	53,1 (45,7–55,6)

Примечания:

1. Данные представлены в виде Me (25–75), где Me – медиана показателя; (25–75) – интерквартильный размах показателя.

2. *, *** – статистически значимые различия для критерия Манна-Уитни показателей 1-й подгруппы и 2-й подгруппы пациентов с показателями контрольной группы с вероятностью ошибки $p < 0,05$, $p < 0,001$ (соответственно).

3. ### – статистически значимые различия для критерия Манна-Уитни показателей 1-й подгруппы пациентов с показателями 2-й подгруппы пациентов с вероятностью ошибки $p < 0,001$.

Нами проведен корреляционный анализ, который выявил обратную линейную взаимосвязь между содержанием каталазы с ДК ($r = -0,73$) и МДА эритроцитов ($r = -0,75$), а также между содержанием восстановленного глутатиона и ДК ($r = -0,78$) и МДА эритроцитов ($r = -0,77$). Кроме этого получена прямая связь между максимальным приростом кровотока с содержанием каталазы ($r = 0,62$) и восстановленного глутатиона ($r = 0,5$) и обратная корреляция между активностью и концентрацией ДК в эритроцитах крови ($r = -0,67$) и МДА эритроцитов ($r = -0,64$).

Полученные данные подтверждают активность окислительных процессов у детей с острой пневмонией, особенно на фоне ДЭ или нарушений системы «L-аргинин NO», при этом наблюдается значительное снижение факторов АОЗ, что приводит к накоплению продуктов ПОЛ.

Выводы:

1. Снижение активности каталазы и восстановленного глутатиона в эритроцитах крови детей с острыми пневмониями указывает на возможность и угнетение отдельных звеньев антиоксидантной защиты и усиление окислительных процессов с развитием явлений оксидативного стресса при данной патологии.

2. У детей с острыми пневмониями на фоне нарушений системы «L-аргинин NO» происходит активация процессов перекисного окисления липидов, сопровождающаяся повышенным образованием метаболитов ПОЛ (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) и развитием ДЭ.

3. Полученные результаты позволяют патогенетически обосновать необходимость включения в комплексную терапию острых пневмоний с нарушениями в системе «L-аргинин NO» лекарственных средств с антиоксидантными свойствами.

Литература

1. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого. – Выпуск 18. – М.: ИД «Медпрактика-М», 2018, 196 с.
2. Мироманова, Н.А. Маркеры дисфункции эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей / Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов // Журнал Инфектологии – 2016. – Том 8. – № 4. – С. 66–71.
3. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62–72.
4. Endemann, D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L.Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol.15. – P. 1983–1992.

5. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7. – № 1. – С. 11–15.

6. Celemajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celemajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – V. 340. – P. 1111–1115.

7. Максимович, Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 212 с.

8. Зинчук, В.В. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при введении липополисахарида в условиях коррекции сродства гемоглобина к кислороду и L-аргинин-NO-системы / В.В. Зинчук // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2001. – Т. 131. – №1. – С. 39–42.

EVALUTION OF OXIDATIVE STATUS IN CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA AGAINST BACKGROUND OF VIOLATIONS IN THE SYSEM «L-ARGININ NO»

Parfenova I.V., Maksimovich N.A.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Summary. The data on the state of lipid peroxidation (POL) and antioxidant protection (AOD) in children with acute pneumonia against the background of violations in the «L-arginine NO» system are presented. It is proved that the intensity of indicators of POL (diene conjugates, malonic dialdehyde) is increased compared with children with acute pneumonia without disturbances in the system «L-arginine NO». Against this background, this group of patients has a decrease in AOD – catalase and reduced glutathione, which indicates the depletion of antioxidant protection in this category of children.

Key words: children, pneumonia, antioxidant protection, lipid peroxidation.

Поступила 24.07.2019

ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАНИЙ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С УЧЕТОМ СТЕПЕНИ КОМПЕНСАЦИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ИХ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Прилуцкая В. А.

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

Резюме. В статье приведены данные исследования частоты заболеваний доношенных детей от матерей с сахарным диабетом (СД) 1 типа с учётом уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) их матерей накануне и во время беременности и способа инсулинотерапии. Выявлена более высокая частота гипогликемий в первые сутки жизни ($p=0,02$) и нарушений физического развития в виде макросомии ($p=0,003$) у детей от матерей с СД и уровнем гликированного гемоглобина более 6,5 %, не установлено различий частоты врожденных пороков развития (ВПР), что, вероятно, связано с эффективностью пренатальной диагностики. У новорожденных от женщин с СД 1 типа, получавших помповую инсулинотерапию, достоверно реже зарегистрированы неонатальная желтуха ($p=0,01$), гипертрофия межжелудочковой перегородки ($p=0,05$) и церебральная ишемия ($p=0,036$). Мониторинг компенсации углеводного обмена во время беременности повышает прогноз оптимальных антропометрических показателей и снижает риск развития ряда заболеваний у детей от матерей с СД 1 типа.

Ключевые слова: новорожденный, сахарный диабет, заболевания, крупный к сроку гестации, церебральная ишемия, гликированный гемоглобин, инсулинотерапия.

Введение. Сахарный диабет наиболее неблагоприятно влияет на течение беременности, приводя к её осложнениям, отрицательно воздействует на развитие плода и адаптационные возможности новорождённого [1]. Беременность, протекающая на фоне СД 1 типа, требует мультидисциплинарного подхода. Важно обеспечить рациональную инсулинотерапию, плановую госпитализацию беременных, контроль уровня гликированного гемоглобина и обязательные мониторинг и коррекцию инсулинотерапии. В современной литературе приводятся сообщения о влиянии уровня гликированного гемоглобина в крови на ранних сроках беременности на частоту формирования аномалий и пороков развития у плодов и младенцев [2]. Исследователи подчеркивают, что планирование беременности и контроль гликемии являются важными аспектами ведения беременности на фоне СД [3, 4]. Целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) многие исследователи считают менее 6,5 % [1, 2].

Цель работы: оценить частоту заболеваний доношенных детей от матерей с СД 1 типа с учётом уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) их матерей накануне и во время беременности и способа инсулинотерапии.

Материалы и методы исследования. Группу наблюдения составили 170 новорождённых от матерей с СД 1 типа, получавших медицинскую помощь в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2015–2017 годы. Данные анамнеза матерей и развития детей получены в результате выкопировки и анализа сведений из медицинской документации: форма 096/у «История родов», форма 113/у «Обменная карта», форма 097/у «История развития новорождённого». Критерии включения: доношенные новорождённые от матерей с СД 1 типа, родившиеся и получавшие лечение в неонатальном периоде в ГУ РНПЦ «Мать и дитя»; отсутствие отказа женщины от использования данных в исследовании. Критерии исключения: новорождённые от матерей с СД 2 типа, гестационным СД, MODY-диабетом и др.; наличие выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена; дети из многоплодной беременности; несоответствие критериям включения. Программа исследования, карта обследования новорожденных детей, форма информированного согласия для выполнения исследований одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» (протокол № 1 от 14.02.2019). Проведён анализ данных о частоте заболеваний доношенных детей с учётом уровня гликированного гемоглобина их матерей накануне, в 1-м, 2-м и 3-м триметрах беременности (принадлежность к той или иной группе определялась по максимальному уровню HbA1c). В группу А вошли 53 (36,81 %) новорожденных от женщин с компенсированным СД 1 типа (уровень HbA1c от 4,5 до 6,5 % накануне и в течение беременности), в группу Б – 91 (63,19 %) новорождённый от матерей с уровнем данного показателя более 6,5 %. На втором этапе нами проанализирована частота заболеваний новорождённых с учетом способа инсулинотерапии их матерей. В группу Н вошло 28 (17,61 %) детей от матерей, получавших помповую инсулинотерапию во время беременности, в группу М – 131 (82,39 %) новорождённый от матерей, получавших лечение в виде многократных подкожных инъекций инсулина (МПИИ).

При статобработке применяли пакеты программ Microsoft Excel, Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова. Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Частота заболеваний и состояний у доношенных детей анализируемых групп представлена в таблице 1. Данные таблицы свидетельствуют, что о значимо более высокой частоте гипогликемий в первые сутки жизни ($p = 0,02$) и нарушений физического развития в виде макросомии ($p = 0,003$). Нами не установлено различий частоты ВПР, что, безусловно, связано с эффективностью пренатальной диагностики.

Таблица 1 – Частота заболеваний и состояний у доношенных детей в периоде новорожденности с учётом уровня гликированного гемоглобина их матерей (%)

Заболевания и состояния	Группа А (n= 53)	Группа Б (n=91)	χ^2 ; p	
Внутриутробная инфекция (ВУИ)	50,00±6,93	56,32±5,32	–	
Врожденная пневмония	54,90±6,96	47,62±4,76	–	
Синдром эндогенной интоксикации	60,78±6,86	53,57±5,44	–	
Дыхательная недостаточность (ДН)	66,67±6,63	66,67±5,16	–	
Респираторные расстройства: болезнь гиалиновых мембран (БГМ), рассеянные ателектазы лёгких (РАЛ)	5,88±3,32	3,49±1,84	–	
Острые респираторные инфекции (ОРИ)	56,86±6,93	48,81±5,45	–	
Катаральный омфалит	17,65±5,26	26,19±4,78	–	
Токсическая эритема	7,84±3,79	3,63±2,12	–	
Неонатальная желтуха	56,86±6,95	72,09±4,84	–	
Отёчный синдром	29,41±6,42	36,47±5,21	–	
Гипогликемия < 1,5 ммоль/л в первые сутки жизни	18,75±5,66	35,87±5,01	$\chi^2=5,40$; p=0,02	
Церебральная ишемия	90,38±4,16	100,0±10,95	$\chi^2=8,38$; p=0,003	
Множественные врождённые пороки развития	1,96±1,96	3,45±2,10	–	
Транзиторная ишемия миокарда, дезадаптация сердечно-сосудистой системы (ССС)	7,69±3,76	10,84±3,295	–	
Врожденные пороки сердца (ВПС)	Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	7,69±3,76	9,64±3,29	–
	Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	25,00±6,00	30,12±5,03	–
	Открытый аортальный проток	9,62±4,21	6,02±2,62	–
	Коарктация аорты	3,85±2,72	0	–
Малые аномалии развития сердца	Дополнительные хорды левого желудочка (ДХЛЖ)	76,92±5,92	49,40±5,88	$\chi^2=10,09$; p=0,001
	Открытое овальное окно (ООО)	71,15±6,29	66,27±5,19	–
Гипертрофия МЖП	19,23±5,44	26,51±4,81	–	
Лёгочная гипертензия	3,85±2,72	4,82±12,58	–	
Крупный к сроку гестации	0	4,40±2,05	–	
Крупновесный к сроку гестации	30,19±5,82	56,04±5,20	$\chi^2=8,63$; p=0,003	
Маловесный к сроку гестации	1,89±1,92	1,10±1,04	–	

Примечание – в таблице указаны только достоверно значимые различия (p<0,05)

При анализе частоты заболеваний доношенных детей с учётом степени компенсации углеводного обмена во время беременности у матери с СД 1 типа установлено, что среди детей от женщин с более высокими уровнями HbA1c значимо чаще диагностированы церебральная ишемия (90,4 % и 100,0 % в группе А и группе Б соответственно, p=0,003), ДХЛЖ (p=0,001) (рисунок 1).

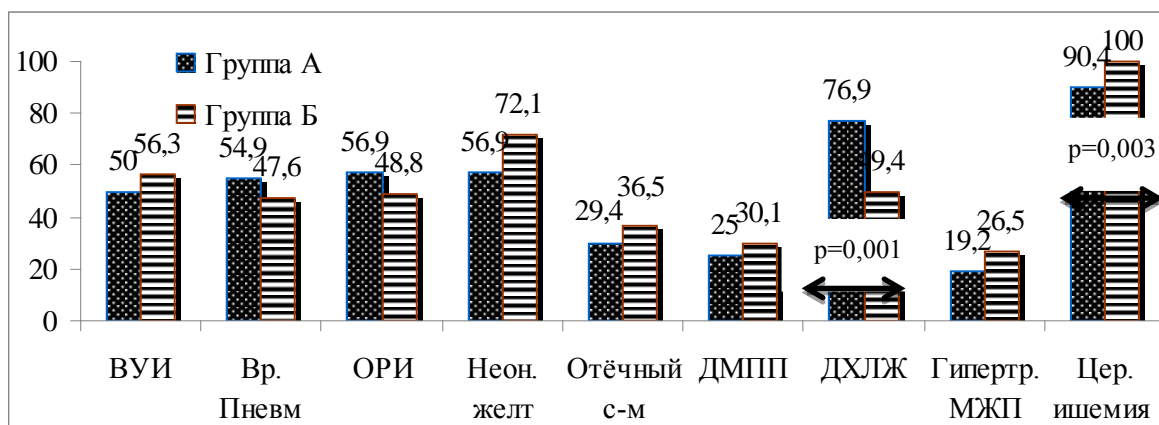


Рисунок 1 – Частота заболеваний доношенных детей с учётом уровня гликированного гемоглобина их матерей (%)

Частота заболеваний детей в анализируемых группах с учётом способа инсулинотерапии их матерей представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Частота заболеваний и состояний у доношенных детей в периоде новорождённости с учётом способа инсулинотерапии их матерей (%)

Заболевания и состояния	Группа Н (n= 28)	Группа М (n=131)	χ^2 ; p	
Внутриутробная инфекция (ВУИ)	50,00±9,45	51,59±4,45	–	
Врождённая пневмония	46,15±9,77	54,03±4,47	–	
Синдром эндогенной интоксикации	61,54±9,56	58,87±4,43	–	
Дыхательная недостаточность (ДН)	73,08±9,06	66,13±4,25	–	
Респираторные расстройства: болезнь гиалиновых мембран (БГМ), рассеянные ателектазы лёгких (РАЛ)	3,85±3,84	3,97±1,74	–	
Острые респираторные инфекции (ОРИ)	53,85±10,1	52,42±4,45	–	
Катаральный омфалит	23,08±8,25	24,19±3,85	–	
Токсическая эритема	3,85±3,84	4,80±1,94	–	
Неонатальная желтуха	46,15±9,77	72,22±4,0	$\chi^2=6,70$; p=0,01	
Отёчный синдром	26,92±8,71	34,40±4,23	–	
Гипогликемия < 1,5 ммоль/л в первые сутки жизни	17,86±7,09	34,65±4,23	–	
Церебральная ишемия	88,89±6,25	97,58±1,53	$\chi^2=4,39$; p=0,036	
Множественные врождённые пороки развития	0	4,80±1,95	–	
Транзиторная ишемия миокарда, дезадаптация сердечно-сосудистой системы (ССС)	7,41±5,22	9,76±2,70	–	
Врожденные пороки сердца (ВПС)	Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	3,70±3,77	12,20±2,93	–
	Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	22,22±7,97	30,89±4,17	–
	Открытый аортальный проток	7,41±4,91	6,50±2,74	–
	Коарктация аорты	0	1,63±1,26	–
Малые аномалии развития сердца	Дополнительные хорды левого желудочка (ДХЛЖ)	59,26±9,43	60,16±4,53	–
	Открытое овальное окно (ООО)	66,67±9,04	67,48±4,53	–
Гипертрофия МЖП	7,41±5,22	24,39±3,90	$\chi^2=3,80$; p=0,05	
Лёгочная гипертензия	7,41±4,91	4,07±1,87	–	
Крупный к сроку гестации	32,14±8,81	48,09±4,37	–	
Крупновесный к сроку гестации	3,57±3,70	3,05±1,49	–	
Маловесный к сроку гестации	0	1,53±1,22	–	

Примечание – в таблице указаны только достоверно значимые различия (p<0,05)

При анализе частоты заболеваний доношенных детей с учётом способа ИТ матерей выявлено, что у новорожденных от женщин с СД 1 типа, получавших помповую инсулинотерапию, достоверно реже зарегистрированы неонатальная желтуха (p=0,01), гипертрофия межжелудочковой перегородки (p=0,05) и церебральная ишемия (p=0,036). Отмечалась тенденция к уменьшению частоты отечного синдрома (рисунок 2).

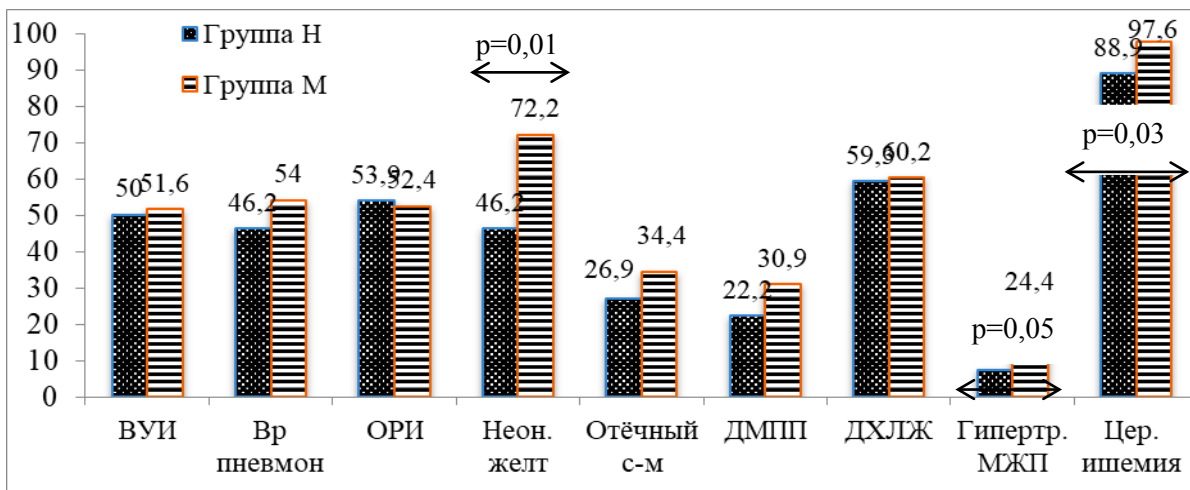


Рисунок 2 – Частота заболеваний доношенных детей с учётом способа ИТ их матерей (%)

Выводы:

1. У детей от матерей с СД и уровнем гликированного гемоглобина более 6,5% выявлена более высокая частота гипогликемий в первые сутки жизни ($p=0,02$) и нарушений физического развития в виде макросомии ($p=0,003$), не установлено различий частоты ВПР, что, вероятно, связано с эффективностью пренатальной диагностики.

2. Уровень гликированного гемоглобина матери является значимым предиктором отклонений параметров физического развития и изученных лабораторно-инструментальных показателей их новорождённых детей.

3. У новорожденных от женщин с СД 1 типа, получавших помповую инсулинотерапию, достоверно реже зарегистрированы неонатальная желтуха ($p=0,01$), гипертрофия межжелудочковой перегородки ($p=0,05$) и церебральная ишемия ($p=0,036$).

4. Мониторинг компенсации углеводного обмена и помповая инсулинотерапия во время беременности повышают прогноз оптимальных антропометрических показателей и снижают риск развития ряда заболеваний у детей от матерей с СД 1 типа.

Литература

1. Azar, M. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes / M. Azar, T.J. Lyons // *Minerva Endocrinol.* – 2013. – № 38. – P. 339–349.
2. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment / P. A. Talaviya, B. D. Saboo, S. R. Joshi et al. // *Diabetes MetabSyndr.* – 2013. – № 7. – P. 68–71.
3. Панкратова, О. Л. Ведение беременности у пациенток с сахарным диабетом 1 типа с использованием непрерывной подкожной инфузии инсулина (инсулиновой помпы): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / О. Л. Панкратова. – Минск, 2014. – 26 с.
4. Cnattingius, S. Risks of asphyxia-related neonatal complications in offspring of mothers with type 1 or type 2 diabetes: the impact of maternal overweight and obesity / S. Cnattingius, A. Lindam, M. Persson // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60. – P. 1244–1251.

FREQUENCY OF FULL-TERM NEWBORN'S DISEASES TAKING INTO ACCOUNT THE DEGREE OF COMPENSATION OF CARBOHYDRATE EXCHANGE OF THEIR MOTHERS WITH SUGAR DIABETES

Prilutskaya V.A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Summary. The article presents data on the study of the frequency of diseases of full-term babies from mothers with type 1 diabetes, taking into account the level of glycated hemoglobin (HbA1c) of their mothers on the eve and during pregnancy and the method of insulin therapy. A higher frequency of hypoglycemia in the first day of life ($p = 0,02$) and physical development disorders in the form of macrosomia ($p = 0,003$) was revealed in children from mothers with diabetes and a level of glycated hemoglobin of more than 6,5 %, there were no differences in the frequency of congenital malformations, which is probably related to the effectiveness of prenatal diagnosis. In newborns from women with type 1 diabetes who received pump insulin therapy, neonatal jaundice ($p = 0,01$), interventricular septal hypertrophy ($p = 0,05$), and cerebral ischemia were significantly less frequently recorded. Monitoring compensation for carbohydrate metabolism during pregnancy increases the prognosis of optimal anthropometric indicators and reduces the risk of developing a number of diseases in children from mothers with type 1 diabetes.

Key words: newborn, diabetes mellitus, diseases, large by gestation, cerebral ischemia, glycated hemoglobin, insulin therapy.

Поступила 10.09.2019

ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ВСКАРМЛИВАНИЯ ПОЗДНИХ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ

Прилуцкая В. А.¹, Рожко Ю.В.², Илькевич Н.Г.³, Павловец М. В.¹

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

² ГУ РПНЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

³ УЗ «Городской клинический родильный дом №2»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье приведены данные исследования частоты заболеваний и особенностей вскармливания поздних недоношенных новорождённых. Признаки респираторного дистресс-синдрома (РДС) были выявлены у 70,0 % недоношенных, рожденных на поздних сроках гестации. Врожденная пневмония диагностирована у 37,1 %, врожденный порок сердца (ВПС) – у 30,0 %. Выявлено, что во время беременности кормить грудью планировало 97,7 % проанкетированных женщин, родивших на поздних сроках. Молозиво в родзале получили 6,1 % поздних недоношенных и 33,3 % доношенных ($p < 0,001$). Заменитель грудного молока (ГМ) в раннем неонатальном периоде использовали у 94,9 % поздних недоношенных. Учитывая высокую частоту заболеваний поздних недоношенных, вскармливание их грудным молоком становится особенно актуальным и требует совершенствования подходов и особого внимания.

Ключевые слова: поздние недоношенные новорожденные, заболевания, питание, грудное вскармливание.

Введение. Около 70 % всех недоношенных детей рождаются «поздними недоношенными» («late preterm») с границами гестационного возраста [34 (0/7) – 36 (6/7) нед.], которые были определены в 2005 году [1]. Поздние недоношенные составляют особую группу пациентов неонатального периода, выделение и особый подход к которой только недавно был выделен как отдельная область исследований в неонатологии. Установлено, что младенцы данной группы часто имеют различные заболевания, метаболические нарушения, трудности вскармливания, что обуславливает необходимость особого подхода к выхаживанию поздних недоношенных детей [2, 3].

Правильное становление лактации и вскармливание новорождённых, особенно недоношенных, грудным молоком с первых часов жизни является важным условием для нормального роста и развития ребёнка, а также профилактики некоторых заболеваний [4]. В 1991 году была провозглашена глобальная инициатива ВОЗ/ЮНИСЕФ «Больница доброжелательного отношения к ребёнку» по созданию в акушерских стационарах условий, благоприятных для грудного вскармливания, в настоящее время осуществляется более чем в 152 странах мира [5].

Цель работы: проанализировать клинические особенности адаптации и вскармливания поздних недоношенных новорождённых.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности состояния и частоту заболеваний поздних недоношенных.
2. Изучить особенности становления лактации у женщин, родивших преждевременно.
3. Провести анализ особенностей вскармливания в группах поздних недоношенных и доношенных новорождённых.
4. Оценить информативность анкетирования матерей поздних недоношенных для оптимизации подходов к организации вскармливания данной категории детей.

Материалы и методы исследования. Проведён анализ данных о 70 поздних недоношенных детях, рождённых и получивших лечение в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2017–2018 годы. Средний срок гестации составил $34,9 \pm 0,8$ недель, 60,0 % – мальчики и 40,0 % – девочки, средняя масса и длина тела детей – $2429,1 \pm 516,6$ г и $44,6 \pm 3,5$ см, возраст матерей – $27,4 \pm 4,6$ лет.

Проанализированы результаты анкетирования 185 матерей новорождённых за 2017–2018 годы: группа поздних недоношенных (ГрП) – 125 (67,6 %) младенцев, группа контроля (ГрК) – 60 (32,4 %) доношенных. Нами разработана анкета, которая включала 16 вопросов с несколькими возможными вариантами ответов и комментариев. Средняя масса тела детей ГрП и ГрК при выписке составила $2775,9 \pm 483,9$ и $3301,4 \pm 396,9$ г ($p < 0,001$), средняя прибавка массы тела – $502,7 \pm 312,4$ г и $85,0 \pm 70,2$ г ($p < 0,001$).

При статистической обработке применяли Microsoft Excel, Statistica 10.0. Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. Среди 70 поздних недоношенных детей признаки РДС выявлены у 70,0 %, 22,7 % потребовалось введение препаратов сурфактанта, 21,4 % – проведение ИВЛ. Врождённая пневмония диагностирована у 37,1 %, ВПС – у 30,0 % новорожденных (рисунок 1).

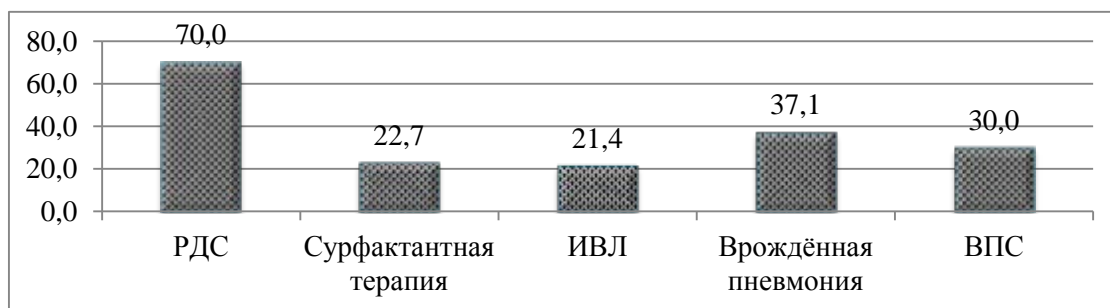


Рисунок 1 – Частота выявления РДС, врождённой пневмонии и ВПС и необходимости респираторной поддержки у поздних недоношенных, %

При проведении нейросонографии (НСГ) нарушения выявлены у 98,5 % поздних недоношенных: признаки незрелости – у 81,2 %, перивентрикулярного отёка – 71,0 %, внутрочерепной гипертензии – 5,8 %, ПМК – 11,6 %, СЭК – 15,9 % (рисунок 2).

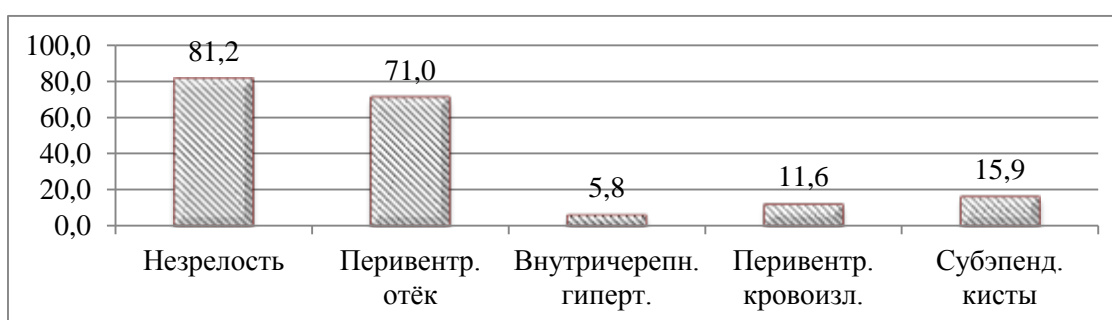


Рисунок 2 – Частота различных нарушений, выявленных при НСГ-исследовании, %

Среднее количество заболеваний и антибактериальных препаратов, применяемых на 1 новорождённого, составили $3,3 \pm 1,2$ и $2,6 \pm 0,9$ соответственно. 31,3 % детей получали естественное вскармливание, 41,8 % – искусственное, 26,9 % – смешанное (рисунок 3).

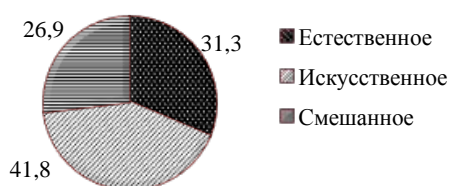


Рисунок 3 – Частота различных видов вскармливания поздних недоношенных, %

При анализе результатов анкетирования матерей поздних недоношенных и доношенных новорождённых установлено, что во время беременности кормить грудью планировало 97,7 и 100 % женщин в ГрП и ГрК соответственно (в среднем до 12,1 и 14,5 месяцев жизни в исследуемых группах, $p=0,004$) (рисунок 4).

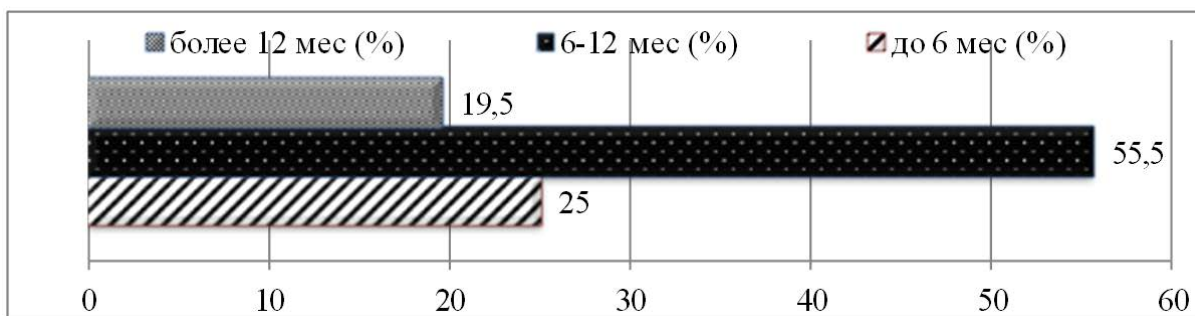


Рисунок 4 – Планируемая продолжительность грудного вскармливания детей по результатам анкетирования, %

Дети ГрП рождены путём кесарева сечения в 74,6 % случаев, дети ГрК – в 35,0 % ($\chi^2=27,0$, $p<0,001$) (рисунок 5). Выкладывали на живот матери в родзале 18,9% детей ГрП и 71,2 % ГрК ($\chi^2=48,1$, $p<0,001$). 64,0 % и 90,5 % детей исследуемых групп лежали на животе матери до 10 минут, 24,0 % и 7,2 % – от 10 до 30 минут, 12,0 % и 2,3 % – от 30 до 60 минут ($\chi^2=9,2$, $p<0,026$). 6,1 % поздних недоношенных и 33,3 % доношенных детей получили молозиво в родзале ($\chi^2=19,7$, $p<0,001$). Молозиво у матерей сцеживали в 51,2 % и 16,3 % случаев в исследуемых группах ($\chi^2=15,9$, $p<0,001$) (рисунок 5).

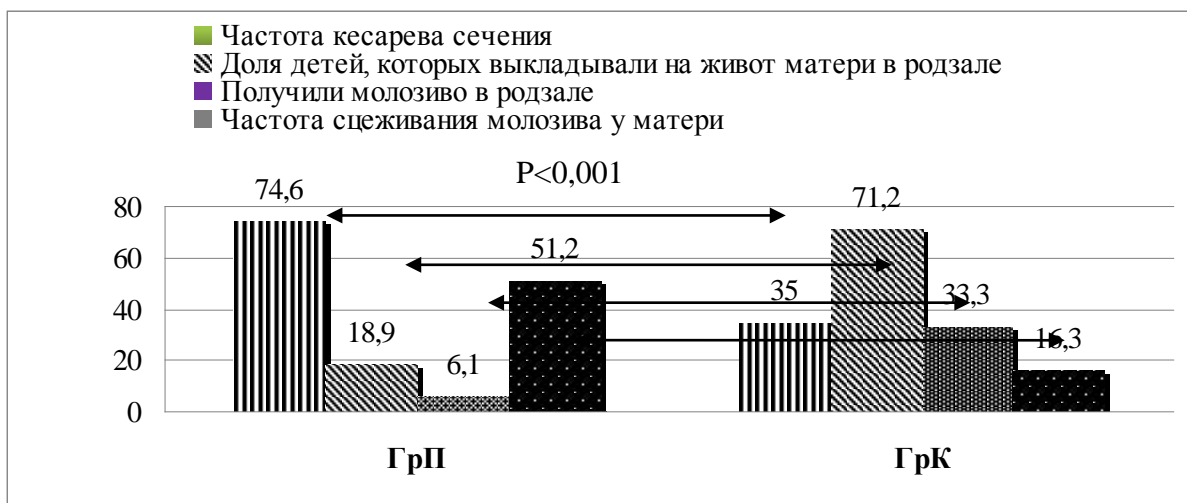


Рисунок 5 – Частота выполнения кесарева сечения и особенности помощи в родзале, %

При переводе в палату совместного пребывания медперсонал помогал в прикладывании к груди 64,1 % матерей ГрП и 98,3 % ГрК ($\chi^2=24,8$, $p<0,001$). В случае раздельного пребывания матери и ребёнка обучение сцеживанию грудного молока проводилось в 75,0 % и 67,9 % случаев, рекомендовалось на 2–3 сутки в 71,7 и 43,8 % в ГрП и ГрК соответственно ($\chi^2=8,8$, $p=0,03$). Частота сцеживания не реже чем через 3 часа была рекомендована в 93,9 и 92,3 % случаев (рисунки 6, 7).

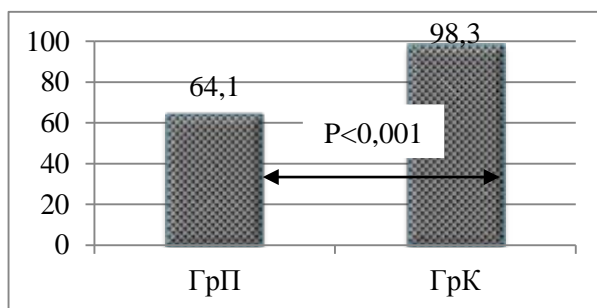


Рисунок 6 – Частота помощи медперсонала в правильном прикладывании к груди в палате совместного пребывания роддома, %

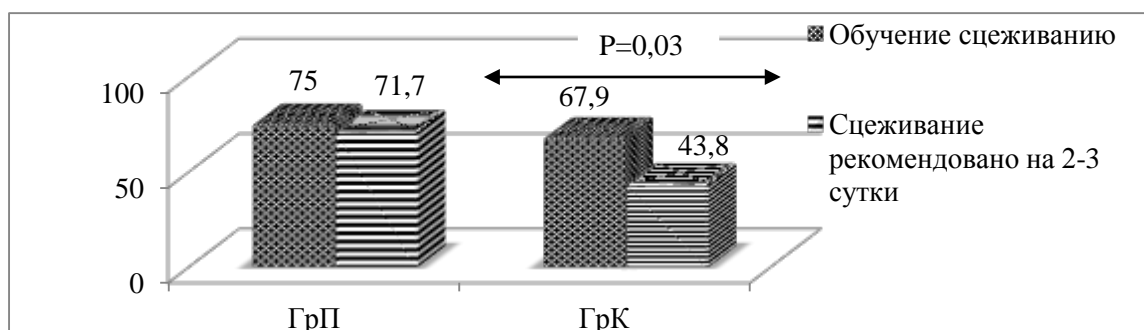


Рисунок 7 – Особенности рекомендаций по сцеживанию грудного молока при раздельном пребывании матери и ребёнка, %

Заменитель грудного молока в раннем неонатальном периоде использовали у 94,9 % детей в ГрП и 55,4 % в ГрК ($\chi^2=41,1$, $p<0,001$). Лечащий врач был инициатором докорма в 79,3 % и 52,3 % случаев, сама женщина в 20,7 % и 47,7 % ($\chi^2=16,3$, $p=0,033$) в ГрП и ГрК соответственно (рисунки 8, 9).

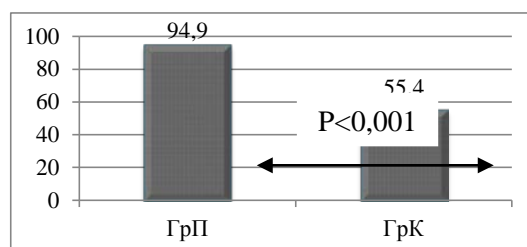


Рисунок 8 – Доля детей, получивших смесь до первого прикладывания к груди, %

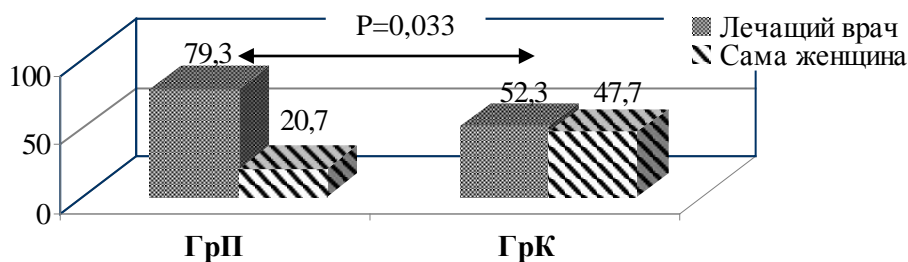


Рисунок 9 – Инициаторы докорма в исследуемых группах, %

Осведомлены о том, какой молочной смесью докармливали их младенцев были 90,3 % женщин в ГрП и 66,7 % в ГрК ($p=0,01$).

Выводы:

1. Среди 70 поздних недоношенных детей признаки РДС выявлены у 70,0 %. Врожденная пневмония диагностирована у 37,1 %, ВПС – у 30,0 %. При проведении НСГ нарушения отмечались у 98,5 % недоношенных. 31,3 % детей получали естественное вскармливание, 41,8 % – искусственное, 26,9 % – смешанное.

2. Установлено, что во время беременности кормить грудью планировало 97,7 и 100 % проанкетированных женщин в ГрП и ГрК.

3. Дети ГрП чаще рождены путём кесарева сечения (74,6 %), дети ГрК – 35,0 % ($\chi^2=27,0$, $p<0,001$). 6,1 % поздних недоношенных и 33,3 % доношенных получили молозиво в родзале ($\chi^2=19,7$, $p<0,001$).

4. В случае раздельного пребывания матери и ребёнка обучение сцеживанию грудного молока (ГМ) проводилось в 75,0 % и 67,9 % случаев, рекомендовалось на 2–3 сутки в 71,7 и 43,8 % в ГрП и ГрК соответственно ($\chi^2=8,8$, $p=0,03$).

5. Заменитель ГМ в раннем неонатальном периоде использовали у 94,9 % детей в ГрП и 55,4 % ГрК ($\chi^2=41,1$, $p<0,001$).

6. Учитывая высокую частоту заболеваний поздних недоношенных, вскармливание их грудным молоком становится особенно актуальным и требует совершенствования подходов и особого внимания. Большинство женщин знали о преимуществах грудного вскармливания и хотели кормить ребёнка. Однако рождение недоношенного новорожденного и оперативное родоразрешение привели к трудностям при становлении лактации.

7. Регулярный анализ анкетирования матерей недоношенных является одним из эффективных способов оптимизации подходов к организации вскармливания таких младенцев.

Литература

1. Engle, W.A. «Late-preterm» infants: a population at risk / W.A. Engle, K.M. Tomashek, C. Wallman; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120, № 6. – P. 1390–1401.

2. Kugelman, A., Colin A.A. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period // Pediatrics. – 2013. – Vol. 132, № 4. – P. 741–751.

3. Софронова, Л.Н. Недоношенные дети, рожденные на поздних сроках гестации // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – Вып. 6. – С. 89–92.

4. Скворцова, В.А. Роль грудного молока в питании и выхаживании недоношенного ребенка / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.К. Нетребенко и соавт. // Педиатрия. – 2015. – № 5. – С. 81–89.

5. Eidelman, A. I. Breastfeeding and the use of human milk // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129, №3. – P. 827–841.

DISEASES AND FEATURES OF FEEDING LATE PRETERM INFANTS

Prilutskaya V. A.¹, Rozhko Yu. V.², Ilkevich N.G.³, Pavlovets M. V.¹

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

²*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

³*City Clinical Maternity Hospital №2, Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article presents data from a study of the frequency of diseases and the characteristics of feeding late premature infants. Signs of RDS were detected in 70,0 % of premature infants born in the late stages of gestation. Congenital pneumonia was diagnosed in 37,1 %, CHD – 30,0 %. It was revealed that during pregnancy, 97,7 % of the surveyed women who gave birth in the later stages planned to breast-feed. 6,1 % of late preterm and 33,3 % of full-term infants received colostrum in the delivery room ($p < 0,001$). The GM substitute in the early neonatal period was used in 94,9 % of late premature infants. Given the high incidence of diseases of late premature infants, feeding them with breast milk becomes especially relevant and requires improved approaches and special attention.

Key words: late preterm infants, diseases, nutrition, breastfeeding.

Поступила 29.08.2019

ВЗАИМОСВЯЗИ ГЛИКЕМИИ И АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Сапотницкий А.В.¹, Шишко Г.А.², Артюшевская М.В.², Слобожанина Е.И.³

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

г. Минск, Республика Беларусь

³ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Изучены взаимосвязи уровня гликемии недоношенных новорожденных с изменениями активности глутатионпероксидазы эритроцитов пуповинной крови. Установлено, что уменьшение уровня глюкозы в первый час жизни у недоношенных новорожденных менее 3 ммоль/л связано со значительным снижением активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. Сделан вывод о необходимости поддержания уровня глюкозы крови у недоношенных детей в первые сутки жизни более 3 ммоль/л.

Ключевые слова: недоношенные дети, гликемия, эритроциты, глутатионпероксидаза

Введение. Поиск новых путей снижения заболеваемости недоношенных детей – важнейшая задача современной неонатологии. Наиболее перспективным видится междисциплинарный подход, где объединяются достижения как практической, так и фундаментальной науки [5, 6].

В настоящее время оксидативный стресс рассматривается как один из важнейших факторов патогенеза болезней новорожденных детей [7, 10]. Недоношенные дети сильнее подвержены окислительным повреждениям ввиду снижения возможностей системы антиоксидантной защиты [9]. Эритроциты, ввиду своей основной функции – кислородотранспортной, наиболее предрасположены к повреждающему воздействию кислорода [3, 7, 8].

Одним из важнейших ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах является глутатионпероксидаза, которой принадлежит основная роль в утилизации липидных гидроперекисей и пероксида водорода [1].

Поддержание адекватного уровня концентрации глюкозы крови важно для выхаживания недоношенных детей с позиций снижения риска возможных осложнений. Глюкоза, являясь главным энергетическим субстратом клеток, оказывает непосредственное влияние на все метаболические процессы, в том числе и на состояние системы антиоксидантной защиты. Однако до настоящего времени нет единого мнения об уровне концентрации глюкозы, который необходимо поддерживать у недоношенных новорожденных [6]. Поэтому изучение взаимосвязей антиоксидантной системы эритроцитов с уровнем гликемии у недоношенных новорожденных представляет несомненный интерес.

Цель исследования: изучение взаимосвязи активности глутатионпероксидазы в эритроцитах пуповинной крови и уровня гликемии в первый час жизни у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 35 новорожденных детей, родившихся и выхаживавшихся на базе УЗ «Клинический родильный дом Минской области». 15 недоношенных детей имели оценку по шкале Апгар на первой минуте жизни 8 баллов, средний гестационный возраст составил 33,0 (31,0–35,0) недель, средняя масса тела при рождении 1810 (1100–2360) грамм.

Понятие гипогликемии в неонатологии не раз пересматривалось в сторону увеличения нижней границы нормы, поэтому в качестве минимально допустимого уровня глюкозы был принят уровень в 3 ммоль/л [6].

Все недоношенные дети были разделены на две группы. Первую группу составили 8 новорожденных с уровнем гликемии в первый час жизни более 3 ммоль/, вторую – 7 недоношенных детей с показателем гликемии менее 3 ммоль/л. Гестационный возраст и масса тела при рождении не имели статистически значимых отличий в группах исследования. Контрольную группу составили 20 здоровых доношенных новорожденных с массой тела от 3000 до 4000 г и гестационным возрастом от 38 до 41 недели.

Активность глутатионпероксидазы определяли спектрофотометрически по методу В.М.Моина [4]. Для этого эритроциты пуповинной крови отделяли от плазмы путем центрифугирования крови при 2000 g 10 мин и трижды отмывали в 155 мМ растворе хлорида натрия. Анализ результатов проведен при помощи пакета прикладных программ «Statistica StatSoft 7.0». Статистическая значимость различий количественных показателей проанализирована с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Корреляции оценивались при помощи коэффициента Спирмена [2]. Результаты исследования для количественных показателей представлены в виде медианы и интерквартильного интервала Me (P25 %-P75 %), где Me – медиана, P25 % – 25 % процентиль, P75 % – 75 % процентиль.

Результаты исследования и обсуждение. Среднее значение показателя активности глутатионпероксидазы у недоношенных детей в группе 2 (дети с уровнем гликемии менее 3 ммоль/л) составил 95,1 (66,6–194,1) мкмоль/мин, что было достоверно ниже по сравнению со средним значением аналогичных показателей здоровых доношенных детей – 224,9 (113,3–298,8) мкмоль/мин ($p < 0,05$). Также выявлена тенденция к снижению активности глутатионпероксидазы (132,4 (87,4–207,6) мкмоль/мин) в группе 2 (недоношенные дети с уровнем гликемии более 3 ммоль/л) по сравнению с недоношенными с гликемией более 3 ммоль/л (группа 1).

При проведении корреляционного анализа была выявлена прямая взаимосвязь между уровнем гликемии в первый час жизни и активностью фермента глутатионпероксидазы ($r=0,76$; $p < 0,05$).

Это подтверждает ограниченность адаптационных возможностей организма недоношенного ребенка, что и проявляется в снижении активности глутатионпероксидазы – одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты. Гипогликемия в такой ситуации может вести к резкому нарушению и без того ограниченных адаптационных возможностей.

Выводы. Выявлены взаимосвязи уровня гликемии недоношенных новорожденных с изменениями активности глутатионпероксидазы эритроцитов пуповинной крови. Снижение уровня глюкозы в первый час жизни у недоношенных новорожденных менее 3 ммоль/л можно рассматривать как гипогликемию, сопровождающуюся снижением активности ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов. Поэтому необходимо принимать все меры для поддержания уровня глюкозы крови у недоношенных детей в первые сутки жизни более 3 ммоль/л.

Литература

1. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский Образовательный Журнал. – 2000. – Т 6. – №12. – С. 13–19.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. / С.Гланц // Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
3. Костюк, В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кварцетина / В.А. Костюк // Вопр. мед. химии. –1990. – Т. 36. – № 2. – С. 88–91
4. Моин, В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах / В.М. Моин // Лаб. Дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.
5. Неонатология: в 2-х томах. Гомелла Т.Л, Каннингем М.Д., Эяль Ф.Г. – М. 2015: – Том 1. – 708 с.
6. Avery's Diseases of the Newborn – 10th ed. / Ed.by C.A. Gleason, S.E. Juul. –Elsevier, 2018. – 1656 P.

7. Perrone, S. Biomarkers of oxidative stress in fetal and neonatal diseases. / S.Perrone et al. // the Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2012. – Vol.25 – P.2575–2578.
8. Bracci, R. The antioxidant status of erythrocytes in preterm and term infants. / R. Bracci G. Buonocore // Semin Neonatol 1998; 3:191–7.
9. Perrone, S. Early identification of the risk for free radical-related diseases in preterm newborns. / S.Perrone et al. // Early Human Development. – 2010. – V.86. – P. 241–244
10. Perrone, S. Oxidative stress and free radicals related diseases of the newborn. / S.Perrone et al. // Advances in Bioscience and Biotechnology. – 2012. – V.3. – P. 1043–1050.

THE RELATIONSHIP BETWEEN GLYCEMIA AND THE ACTIVITY OF CORD BLOOD ERYTHROCYTE GLUTATHIONE PEROXIDASE IN PRETERM NEONATES

Sapotnitski A.V.¹, Shishko G.A.², Artjushevskaya M.V.², Slobozhanina E.I.³

¹Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian Medical Academy of Post-graduate Education. Minsk, Republic of Belarus

³The Institute of Biophysics and Cell Engineering of NASB Minsk, Republic of Belarus

Summary. The relationship between glycemia and changes in the activity of cord blood erythrocyte glutathione peroxidase was studied. The decrease of glucose level in the first hour of life in preterm infants less than 3 mmol/L is associated with a significant decrease in the glutathione peroxidase activity of red blood cell. It is concluded that it is necessary to maintain blood glucose levels more than 3 mmol / L in premature infants in the first day of life.

Key words: preterm neonates, glycemia, glutathione peroxidase, erythrocytes.

Поступила 14.10.2019

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

Симаченко О.В.¹, Девялтовская М.Г.¹, Артемчик Т.А.²

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье изложены симптомы и признаки, при наличии которых рекомендовано обследование новорожденных на цитомегаловирусную инфекцию. Авторы отмечают, что обследованию также подлежат дети, чьи матери во время беременности перенесли острую цитомегаловирусную инфекцию, подтвержденную серологически. Важным является определение avidности иммуноглобулина G. Определены диагностические критерии врожденной цитомегаловирусной инфекции: 1) Выявление вируса в любой биологической жидкости методом полимеразной цепной реакции в первые 3 недели жизни ребенка; 2) Определение структурного белка ЦМВ – pp65 в лейкоцитах периферической крови; 3) Обнаружение от 50 до 100 копий ДНК цитомегаловируса в 1 мл биологической жидкости при определении вирусной нагрузки с помощью метода количественной полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, внутриутробная инфекция, диагностика, дети, новорожденный.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) относится к числу ведущих причин развития инвалидирующих и угрожающих жизни состояний среди новорожденных. Согласно последним данным, в развитых странах врожденная ЦМВИ – одна из самых распространенных негенетических причин задержки психомоторного развития

и умственной отсталости среди детей (от «минимальных мозговых дисфункций» до выраженных изменений когнитивно-ассоциативных функций), а также формирования нейросенсорной тугоухости (цитомегаловирусный кохлеит) [1].

Преобладающий возраст инфицирования варьирует во всем мире. В развивающихся странах большая часть населения инфицируется в детском возрасте, тогда как в развитых странах до 50 % молодых людей являются серонегативными. Доказано, что частота инфицированности ЦМВ увеличивается с возрастом. По данным исследования, проведенного в США, данный показатель увеличивается с 36 % у детей в возрасте 6–11 лет до 91 % у лиц старше 80 лет [2]. Кроме того, больше серопозитивных лиц отмечается среди женщин, иммигрантов, людей с низким социально-экономическим статусом [3]. К группам высокого риска инфицирования ЦМВ инфекцией относятся лица, которые посещают или работают в детских садах, пациенты, нуждающиеся в переливании крови, лица, имеющие несколько половых партнеров, реципиенты органов или костного мозга.

Большинство случаев врожденной ЦМВ инфекций встречается у детей, рожденных от матерей с ранее существовавшим иммунитетом и протекает бессимптомно. Однако могут возникнуть долгосрочные последствия, в том числе глухота [4, 5].

Основным путем передачи при врожденной инфекции является трансплацентарный. Цитомегаловирус также может передаваться перинатально как при аспирации влагалищного секрета в родовых путях, так и при грудном вскармливании. Более 50 % детей, которых кормят грудным молоком, содержащим ЦМВ, инфицируются, что представляет серьезную опасность для детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении [6, 7]. Младенцы, которые не были инфицированы перинатально, имеют высокий риск заражения в детских садах. Согласно некоторым исследованиям распространенность ЦМВ-инфекции у детей, посещающих детский сад, особенно детей младше 2 лет, составляет около 80 %.

У здоровых лиц при первичном инфицировании ЦМВ, как правило, возникает бессимптомное течение инфекции, после чего вирус сохраняется в организме в латентном состоянии на протяжении всей жизни и может реактивироваться. Однако для лиц с несостоятельной иммунной системой вирус представляет серьезную проблему и часто вызывает тяжелое заболевание в виде ЦМВ-болезни как при первичном инфицировании, так и в случае реактивации инфекции.

Крайне высокую опасность ЦМВ представляет для реципиентов с гемотрансфузиями, особенно среди недоношенных новорожденных и детей с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями.

Кроме того, к группам риска развития ЦМВ-болезни относятся пациенты, находящиеся на иммуносупрессивной терапии (трансплантация органов и тканей, системные заболевания), с иммунодефицитом, ВИЧ-инфицированные и другие лица с нарушением клеточного звена иммунитета. На сегодняшний день имеется все больше данных о том, что ЦМВИ может вызывать долгосрочные последствия для здоровья у здоровых взрослых, включая дисфункцию иммунной системы и повышенный риск развития злокачественных новообразований и сосудистых заболеваний [8].

Существует несколько генетически различных штаммов ЦМВ. Различия в генотипах могут быть связаны с различиями в вирулентности. Возможно заражение более чем одним штаммом вируса. Двойная инфекция является возможным объяснением врожденной ЦМВ-инфекции у детей, рожденных от ЦМВ-серопозитивных матерей, т.к. приобретенный иммунитет к вирусу не предотвращает повторного заражения другим штаммом [9]. Однако сегодня имеются убедительные доказательства повышенного риска инфицирования плода у первично-инфицированных ЦМВ беременных по сравнению с серопозитивными женщинами (20–40 % и 1–4 % соответственно) [10].

Диагностика ЦМВИ у детей первого года жизни имеет важное значение, однако представляет ряд проблем, обусловленных неспецифичностью клинических проявлений заболевания, особенностями иммунной системы новорожденных, а также в ряде случаев отсутствием полного анамнеза матери.

Учитывая многообразие клинических проявлений, данные пациенты могут попадать в поле зрения врачей-специалистов разного профиля: врачей-неонатологов, врачей-педиатров, врачей-акушеров-гинекологов, врачей-инфекционистов, врачей-неврологов, врачей-офтальмологов, врачей-аудиологов, врачей-стоматологов. Течение заболевания характеризуется полиморфной клинической картиной от бессимптомных форм до развития генерализованной инфекции с летальным исходом. По данным ряда авторов, клинические признаки заболевания наблюдаются приблизительно у 10 % младенцев с врожденной ЦМВИ при рождении [11]. В остальных случаях инфекция может проявляться несколько позднее либо протекать в латентной форме.

В тоже время преобладание бессимптомных форм врожденной ЦМВИ среди новорожденных детей с риском развития врожденных пороков, нейросенсорной тугоухости, атрофии зрительного нерва, тяжелых психоневрологических расстройств стало причиной того, что инфекцию считают скрытой угрозой. В ряде развитых стран рассматриваются вопросы о проведении скрининга новорожденных на ЦМВИ [12, 13, 14]. Однако на сегодняшний день не существует универсальной скрининговой программы.

Согласно Европейского консенсуса 2015 года были выделены симптомы и признаки, при наличии которых рекомендовано обследование новорожденных на ЦМВИ (таблица 1) [15].

Таблица 1 – Возможные признаки и симптомы врожденной ЦМВ инфекции

Клинические признаки	Лабораторные и инструментальные данные
Маловесный к сроку гестации (масса тела при рождении менее 2 центилей)	
Микроцефалия (окружность головы при рождении менее 2 центилей)	
Петехиальная, геморрагическая сыпь, сыпь по типу интрадермальных геморрагических пятен (как правило, возникает в первые часы после рождения и длится несколько недель)	Анемия Тромбоцитопения (появляется на первой неделе жизни, однако может спонтанно проходить после второй недели) Лейкопения, изолированно нейтропения
Желтуха (как правило, появляется с первого дня жизни и длится дольше, чем физиологическая) Гепатоспленомегалия	Конъюгационная гипербилирубинемия. Повышение трансаминаз
Неврологические симптомы (сонливость, гипотония, судороги, слабый сосательный рефлекс) без видимых причин	Данные исследования методами нейровизуализации: Врожденные пороки развития головного мозга Кальцинаты в веществе головного мозга Перивентрикулярные кисты Вентрикуломегалия Субэпендимальные псевдокисты Лентикулостриарная васкулопатия
Аудиологическое исследование: Одно- и двустороннее нарушение слуха	
Осмотр врача-офтальмолога: Хориоретинит Возможно: кровоизлияния в сетчатку, атрофия зрительного нерва, косоглазие, катаракта	

При наличии признаков, перечисленных в таблице 1, новорожденного следует обследовать на ЦМВИ.

Обследованию подлежат дети, чьи матери во время беременности перенесли острую ЦМВИ, подтвержденную серологически (обнаружены IgM и низкоавидные IgG). Следует иметь в виду, что обнаружение только IgM при ЦМВИ недостаточно ввиду их длительной циркуляции в крови после перенесенной инфекции. Иммуноглобулины М могут обнаруживаться в случае реинфекции, при других вирусных заболеваниях (например, Эбштейн-Барр вирусной инфекции) как результат перекрестной реактивации иммунной системы, при неспецифической поликлональной стимуляции иммунной системы. Поэтому важным является определение авидности IgG. Индекс авидности выше 60 % свидетельствует о давнем инфицировании (3 месяца и более) либо о реактивации инфекции, индекс менее 30 % указывает на острую первичную ЦМВИ.

Диагноз врожденной ЦМВИ можно считать установленным, если в течение первых трех недель жизни новорожденного обнаружили антиген ЦМВ в любом биологическом материале. В зарубежных публикациях используется классификация, по которой врожденная ЦМВИ имеет характер симптоматической или бессимптомной [16, 17]. Согласно Международной классификации болезней X пересмотра диагноз «Врожденная ЦМВИ» соответствует рубрике Р 35.1.

Наиболее тяжелой формой как врожденной, так и приобретенной ЦМВИ является цитомегаловирусная болезнь (ЦМВБ) (рубрика В 25.9), которая характеризуется задержкой внутриутробного развития, гепатоспленомегалией, тромбоцитопенией с геморрагическими кожными проявлениями. Однако наиболее значимые проявления ЦМВБ связаны с поражением ЦНС: микроцефалия, вентрикуломегалия, перивентрикулярные кальцинаты, церебральная атрофия, хориоретинит и сенсоневральная тугоухость.

Большинство младенцев, которые выживают при ЦМВБ, имеют серьезные отдаленные неврологические осложнения и задержку психического развития. Обнаружение кальцинатов в веществе головного мозга методом рентгеновской компьютерной томографии указывает на неблагоприятный прогноз: развитие тугоухости и когнитивных расстройств в более старшем возрасте.

Бессимптомные латентные формы врожденной ЦМВИ впоследствии имеют риск развития односторонней либо двусторонней тугоухости у 6–23 % детей. При этом аудиологический скрининг новорожденных может не выявлять случаи потери слуха, т.к. они могут развиваться через несколько месяцев или лет после рождения [18].

Приобретенная ЦМВ в перинатальном периоде реже вызывает заболевание, однако также может протекать неблагоприятно и иметь тяжелые последствия. Наибольшую опасность она представляет для недоношенных новорожденных, младенцев с внутриутробной задержкой развития, детей с нарушениями в иммунной системе.

Лабораторная диагностика ЦМВИ основывается на обнаружении непосредственно вируса или его компонентов (ДНК и антигенов), а также специфических антител. Для этого используются разнообразные методы.

Достоверное подтверждение врожденной ЦМВИ – выявление вируса до 21 дня жизни новорожденного в любой биологической жидкости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), либо определение содержания антигена структурного белка ЦМВ – pp65 (фосфопротеин 65) в лейкоцитах периферической крови иммунофлюоресцентным анализом с использованием высокоспецифичных моноклональных антител.

Выявлению вируса после 3 недель жизни может говорить о приобретенной ЦМВИ в случае интра- и постнатального инфицирования, однако возможно и при более поздней манифестации врожденной инфекции.

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. Целесообразным для диагностики врожденной ЦМВИ является обнаружение ЦМВ в крови, в моче и в слюне одновременно, а при наличии признаков поражения ЦНС – и в спинномозговой жидкости. Моча, слюна содержит ЦМВ в большой концентрации, забор материала не требует инвазивного вмешательства [19]. Поэтому исследование этих биологических жидкостей можно использовать у новорожденных с бессимптомной, субклинической формами ЦМВИ и в качестве скрининга. Важным для обоснования этиотропного лечения, оценки эффективности специфической терапии и прогноза является определение степени активности вируса. Для этого используется определение вирусной нагрузки с помощью метода количественной ПЦР в режиме реального времени, что увеличивает достоверность исследования. Диагностическим уровнем для подтверждения диагноза является 50–100 копий ДНК ЦМВ в мл биологической жидкости [20]. Важно использовать один и тот же тест и один и тот же тип образца (цельная кровь или плазма) при мониторинге пациентов с течением времени [21].

Ввиду длительной персистенции вируса в организме не всегда клинические симптомы коррелируют с вирусной нагрузкой и вопрос о необходимости этиотропной терапии остается спорным. Нарастание числа копий ДНК, обнаружение структурного белка ЦМВ – рр65 свидетельствуют об активной репликации вируса. РР 65 (UL83) располагается в белковом слое между оболочкой и внутренним капсидом вируса, является одним из наиболее важных тегументных белков, основной мишенью иммунных ответов, опосредованных клеткой-хозяином. Белки рр65 экспрессируются во время репликации вируса и указывают на активность процесса. Данный тест обладает высокой чувствительностью, дает быстрый ответ, широко используется в трансплантологии [22]. Следует помнить, что у пациентов с лейкопенией данный метод невозможно использовать, так как антиген обнаруживается в нейтрофилах.

Косвенными иммунологическими маркерами активной ЦМВИ (сероконверсия) являются анти-ЦМВ IgM и/или низкоавидные анти-ЦМВ IgG (IgG с низкой или умеренной авидностью являются маркерами первичной инфекции). Во всех случаях серологическое обследование новорожденных детей должно проводиться до введения препаратов крови и одновременно с обследованием их матерей (для уточнения генеза иммуноглобулинов: собственные или материнские). Отсутствие IgM у новорожденных детей с врожденной ЦМВИ не является основанием для снятия клинического диагноза, что связано со слабым IgM-ответом у новорожденных.

После уточнения диагноза врожденная ЦМВИ необходимо комплексное медицинское обследование ребенка у врача-аудиолога, врача-офтальмолога, врача-невролога, общеклиническое и биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование головного мозга, органов брюшной полости [23].

Заключение. Обследование новорожденных на ЦМВИ показано при наличии клинических симптомов, лабораторных и инструментальных данные согласно Европейскому консенсусу 2015 года. Обследованию также подлежат дети, чьи матери во время беременности перенесли острую ЦМВИ, подтвержденную серологически. Важным является определение авидности IgG. Индекс авидности выше 60% свидетельствует о давнем инфицировании либо о реактивации инфекции, индекс менее 30% указывает на острую первичную ЦМВИ. Определены диагностические критерии врожденной ЦМВИ: 1) Выявление вируса в любой биологической жидкости методом полимеразной цепной реакции в первые 3 недели жизни ребенка, 2) Определение структурного белка ЦМВ – рр65 в лейкоцитах периферической крови; 3) При определении вирусной нагрузки с помощью метода количественной полимеразной цепной реакции обнаружение от 50 до 100 (102) копий ДНК ЦМВ в мл биологической

жидкости. Косвенными иммунологическими маркерами активной ЦМВИ являются анти-ЦМВ IgM и/или низкоavidные анти-ЦМВ IgG. Во всех случаях серологическое обследование новорожденных детей должно проводиться одновременно с обследованием их матерей. Отсутствие IgM у новорожденных детей с врожденной ЦМВИ не является основанием для снятия клинического диагноза, что связано со слабым IgM-ответом у новорожденных.

Литература

1. Артемчик, Т.А. Клинико-лабораторные характеристики врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде / Т.А. Артемчик, И.М. Крастелева // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 135–138.
2. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994 / S. A. Staras [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2006. – Vol. 43, № 9. – P. 1143–1151.
3. Bate, S. Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988–2004 / S. L. Bate, S. C. Dollard, M. J. Cannon // *Clin Infect Dis.* – 2010. – Vol. 50, № 11. – P. 1439–1447.
4. Shannon, A. R. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection / A. Shannon, Z. Novak, K. B. Fowler // *Pediatr Infect Dis J.* 2009. – Vol. 28. – P. 588–592.
5. Ветрова, Н. С. Результаты катamnестического наблюдения за детьми, перенесшими ЦМВИ на первых месяцах жизни / Н. С. Ветрова, В. Г. Савватеева, Е. И. Васильева // Бюл. ВШЦ СО РАМН. – 2015. – № 3. – С. 7–12.
6. Cytomegalovirus infection and neonatal outcome in extremely preterm infants after freezing of maternal milk / S. Omarsdottir [et al.] // *The Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 482–489.
7. Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection / M. Hamele [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 84–86.
8. Soderberg-Naucler, C. Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? / C. Soderberg-Naucler // *Journal of Internal Medicine.* – 2006. – Vol. 259, № 3 – P. 219–246.
9. Cytomegalovirus Viruria and DNAemia in Healthy Seropositive Women / N. Arora [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* – 2010. – Vol. 202, № 12. – P. 1800–1803.
10. Maternal human immunodeficiency virus infection and congenital transmission of cytomegalovirus / E. L. Duryea [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* Oct. – 2010. – Vol. 29, № 10. – P. 915–918.
11. 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.
12. 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.
13. Boppana, S. B. Dried Blood Spot Real-time Polymerase Chain Reaction Assays to Screen Newborns for Congenital Cytomegalovirus Infection / S. B. Boppana // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303, № 14. – P. 1375 – 1382.
14. Comparison of saliva Pcr assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection / S.G. Pinninti [et al.] // *The Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2015. – Vol. 34, № 5. – P. 536–537.
15. 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.
16. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV / S. Kadambari [et al.] // *Early Hum Dev.* – 2011, doi:10.1016 / j.earlhumdev.2011.08.021.
17. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment. / A. Khalil [et al.] // *Scientific Impact Paper.* – No. 56. – *BJOG* 2018;125:e 1–e 11.
18. 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.
19. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation / M. L. Green [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplantation.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1687–1699.
20. Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction for Evaluating DNA-emia due to Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus and BK Virus in Solid-Organ Transplant Recipients / T. F. Smith [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2007. – Vol. 45, № 8. – P. 1056–1061.

21. Analysis of a quantitative PCR assay for CMV infection in liver transplant recipients: an intent to find the optimal cut-off value / P. Martin-Davila [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2005. – Vol. 33, № 2. – P. 138–144.

22. Артемчик, Т.А. Клинико-лабораторные характеристики врожденной цитомегаловирусной инфекции в неонатальном периоде / Т.А. Артемчик, И.М. Крастелева // Медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 135–138.

DIAGNOSTIC FEATURES OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN UNDER ONE YEAR

Simachenko O.V.¹, Devyaltovskaya M.G.¹, Artsiomchyk T.A.²

¹*The Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Despite clinical and public health importance of cytomegalovirus infection, questions remain regarding the best diagnostic methods for identifying neonatal infection, and regarding optimal prevention and therapeutic strategies for infected neonates. On the basis of the Consensus of International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group discussions and a review of the literature we describe clinical signs that should lead to testing for CMV. Newborns where there is a maternal history of suspected primary CMV infection during pregnancy was determined serologically should be tested too.

The diagnostic criteria for congenital cytomegalovirus infection are determined: 1) detection of the virus in any biological fluid by PCR in the first 3 weeks of life; 2) detection of the CMV pp65 antigen in leukocytes; 3) detection of 50 to 100 copies of cytomegalovirus DNA in 1 ml of biological fluid by quantitative polymerase chain reaction.

Key words: congenital infection, children, infant, diagnostic, cytomegalovirus infection.

Поступила 17.09.2019

ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ РАЗМЕРАМИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ И КЛЕТОЧНЫМ ИММУНИТЕТОМ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ТРАНСПЛАНТИРОВАННЫМИ ОРГАНАМИ И ТКАНЯМИ

Симченко А.В., Девялтовская М.Г., Шалькевич О.В., Крамко Д.А.

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

Резюме. Проведен анализ ультразвукового исследования тимуса и клеточного иммунитета у 20 детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями и у 40 здоровых детей. Установлено, что в 45 % случаев исследуемые дети имели гипоплазию тимуса и в 5 % случаев – тимомегалию. Особенностью клеточного звена иммунитета у детей, имеющих гипоплазию тимуса, является дисбаланс различных субпопуляций лимфоцитов.

Ключевые слова: гипоплазия тимуса, тимомегалия, клеточный иммунитет, дети, трансплантированные органы и ткани.

Введение. Тимус является самым малоизученным органом, который на протяжении всего онтогенеза претерпевает морфологическую трансформацию и изменения в размерах, что имеет особое значение в детском возрасте [1, 4].

Нейроиммунноэндокринные взаимодействия тимуса с другими органами обеспечивают нормальное развитие ребёнка, поддерживают иммунологическую реактивность и адаптацию к различным факторам окружающей среды [1–5].

Исследование тимуса методом ультразвуковой диагностики обладает целым рядом достоинств: безвредность, отсутствие противопоказаний, быстрота выполнения, возможность оценить не только линейные размеры, но и структуру органа. Ультразвуковая диагностика тимуса по праву заняла приоритетное место в ряду визуальных методов диагностики в перинатологии и педиатрии [1, 6].

Гипоплазия тимуса в литературе рассматривается как проявление аномалии развития и функционирования нейроиммунноэндокринной системы [1, 4, 5]. В ряде работ показано, что дети с уменьшением линейных размеров вилочковой железы чаще болеют инфекционно-воспалительными и аллергическими заболеваниями. Неясно, следует ли рассматривать уменьшение размеров тимуса как первичный процесс, отражающий дефект развития этого органа и проявляющийся иммунодефицитным состоянием, или это вторичное проявление нарушений эндокринной регуляции тимуса с первичной гипофункцией [1, 6]. Поскольку тимус является центральным органом иммунной системы, в котором осуществляется развитие, созревание и дифференцировка Т-лимфоцитов у детей, предполагается нарушение Т-клеточного иммунитета. В работах зарубежных авторов показаны признаки гипофункции Т-клеточного звена иммунной системы: снижение численности Т-лимфоцитов и изменение их субпопуляционного состава при гипоплазии органа [3, 6].

Формирование иммунной системы плода находится в прямой зависимости от соматического, эндокринного и иммунологического состояния материнского организма и течения гестационного процесса [3]. В этой связи несомненный научный интерес представляет изучение особенностей развития, формирования и функционирования тимуса у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями.

Материалы и методы исследования. Обследованы 20 детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями в возрасте от 1 года до 6 лет, которые проходили обследование на базе кабинета катamnестического наблюдения ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Методом ультразвуковой диагностики проведено изучение состояния тимуса. У 9 пациентов выявлена гипоплазия тимуса, в одном случае диагностирована тимомегалия, у остальных детей выявлены нормальные размеры вилочковой железы.

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 иммунофлуорисценции.

Контрольную группу составили 40 здоровых детей, сопоставимыми по возрасту с детьми, рожденными с нормальными размерами тимуса, не имеющими отклонений в иммунологическом статусе.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием методов непараметрического анализа. Исследованные количественные показатели представлены в виде Me (Q₂₅–Q₇₅), где Me – медиана, Q₂₅ – нижний квартиль, Q₇₅ – верхний квартиль. Для сопоставления двух групп по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия групп полагали статистически значимым при $p < 0,05$. Обработку проводили в программном пакете прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q).

Результаты исследования и обсуждения. Состояние клеточного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами, и у детей контрольной группы представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели клеточного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и у детей контрольной группы, Ме (Q₂₅–Q₇₅)

Показатели клеточного иммунитета	Дети с гипоплазией тимуса	Дети с нормальным объемом тимуса	Контрольная группа
Т-лимфоциты % (CD3+)	65,9 (64–70,6)	61,9 (57,9–67,6)	62,4 (57,17–67,5)
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,58 (1,18–1,76)	1,7 (1,6–2,4)	1,65 (1,49–2,72)
Т хелперы/индукторы % (CD4+CD3+)	37,9 (37,6–41)	33,6 (29,2–39,1)	31,25 (30,47–33,32)
Т хелперы/индукторы (CD4+CD3+), 10 ⁹ /л	0,8 (0,65–1,19)	0,8 (0,60–1,4)	0,795 (0,67–1,61)
Цитотоксичные клетки % (CD8+CD3+)	20,1 (18,3–23,7)	20,5 (18,5–23,9)	22,2 (19,37–24,62)
Цитотоксичные клетки (CD8+CD3+), 10 ⁹ /л	0,47 (0,37–0,56)	0,5 (0,5–0,69)	0,59 (0,475–0,98)
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) Соотношение Тх/Тс, (CD4+CD8+)	1,96 (1,4–2,1)	1,46 (1,3–2,0)	1,55 (1,39–1,69)
В-лимфоциты % (CD19+)	18,8 (18–25,8)	19,2 (17,9–22,6)	17,45 (16,3–18,27)
В-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,49 (0,3–0,7)	0,49 (0,4–0,87)	0,435 (0,37–0,80)
Естественные киллеры % (CD3–CD56+)	7,2 (5,8–10,1)	13,1 (9,6–16,3)	14,1 (9,85–16,7)
Естественные киллеры (CD3–CD56+), 10 ⁹ /л	0,18 (0,15–0,2)	0,2 (0,17–0,5)	0,3 (0,25–0,72)

Согласно данным таблицы 1, показатели клеточного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, у которых при ультразвуковом исследовании была диагностирована гипоплазия тимуса, не выходили за рамки референтных значений, характерных для данного возраста. Содержание Т-лимфоцитов (CD3+) равнялось 1,58 (1,18–1,76)х10⁹/л. Содержание Т-хелперов/индукторов (CD4+CD3+) у этих пациентов составило 0,8 (0,65–1,19)х10⁹/л. Цитотоксичные клетки (CD8+CD3+) находились на уровне 0,47 (0,37–0,56)х10⁹/л. В-лимфоциты (CD19+) составили 0,49 (0,3–0,7)х10⁹/л. Естественные киллеры (CD3–CD56+) регистрировались на уровне 0,18 (0,15–0,2)х10⁹/л.

Обнаружено некоторое повышение содержания Т-лимфоцитов (CD3+) и Т хелперов/индукторов (CD4+) у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, имеющими гипоплазию тимуса.

Иммунорегуляторный индекс находился в рамках референтных значений у всех пациентов. У детей с гипоплазией тимуса ИРИ составил 1,96 (1,4–2,1). У детей, имеющими нормальные размеры тимуса, ИРИ составил 1,46 (1,3–2,0). У здоровых детей ИРИ равнялся 1,55 (1,39–1,69).

Отмечено некоторое снижение содержания натуральных киллеров (CD56+) у детей, имеющих гипоплазию тимуса: 0,18 (0,15–0,2)х10⁹/л в абсолютном и процентном соотношении 7,2 (5,8–10,1) % в сравнении с детьми, имеющими нормальные размеры тимуса и детьми контрольной группы.

Заключение. На основании анализа полученных данных об особенностях иммунитета у детей, рожденных от матерей, имеющих трансплантированные органы и ткани, можно сделать вывод, что внутриутробное развитие младенца на фоне приема матерью иммуносупрессантов в 45 % случаев привело к гипоплазии тимуса у ребенка

и в 5 % случаев к тимомегалии. Особенностью клеточного звена иммунитета является дисбаланс различных субпопуляций лимфоцитов у детей, имеющих гипоплазию тимуса.

Детей с гипоплазией тимуса следует рассматривать как детей из группы риска, предрасположенных к более частым инфекционным и аллергическим заболеваниям.

Указанные изменения клеточного иммунитета у детей, рожденных от матерей с трансплантированными органами и тканями, дают возможность выделить этих пациентов в группу риска по развитию инфекционной и иммунопатологии. Выявленные нарушения клеточного иммунитета являются основанием для назначения детям, рожденным от матерей с трансплантированными органами и тканями, ультразвукового исследования для выявления патологии тимуса в самые ранние сроки.

Литература

1. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
2. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
3. Зуева, Е.Е. Иммунная система, иммунограмма: рекомендации по назначению и применению в лечебно-диагностическом процессе / Е.Е. Зуева, Е.Б. Русанова, А.В. Куртова, А.П. Рыжак, М.В. Горчакова, О.В. Галкина – СПб. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. – 60 с.
4. Болезни вилочковой железы / В. П. Харченко [и др.]. – М.: Триада-Х, 1998. – 235 с.
5. Володин, Н. Н. Иммунология перинатального периода: проблемы и перспективы / Н.Н. Володин, М.В. Дегтярева // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 4–8.
6. Григорьева, В. Н. Клеточные и гуморальные основы иммунодефицитных состояний у детей / В.Н. Григорьева // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 2–3. – С. 242.

RELATIONSHIP BETWEEN SIZES IN THE THYROID GLAND AND CELL IMMUNITY IN CHILDREN BORN FROM MOTHERS WITH TRANSPLANTED BODIES AND TISSUES

Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Shalkevich O.V., Kramko D.A.

*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. An analysis of the ultrasound examination of the thymus and cellular immunity in 20 children born to mothers with transplanted organs and tissues and in 40 healthy children was carried out. It was found that in 45 % of cases the studied children had thymus hypoplasia and in 5 % of cases – thymomegaly. A feature of the cellular immunity in children with thymus hypoplasia is the imbalance of various subpopulations of lymphocytes.

Key words: thymus hypoplasia, thymomegaly, cellular immunity, children, transplanted organs and tissues.

Поступила 17.09.2019

ОЦЕНКА РЕАКЦИИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА НА ГИПОКСИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Степанова А.В., Девялтовская М.Г.

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

Резюме. В статье представлен анализ литературы, описывающей механизмы защитных реакций плода в ответ на гипоксию, которые проявляются в виде эффекта «централизации кровообращения», рассматриваются доплеровские ультразвуковые методики, позволяющие оценивать это состояние пренатально. Приведены данные литературы о диагностической ценности изучения доплеровских индексов в средней мозговой артерии и цереброплацентарного соотношения при прогнозировании неблагоприятных состояний плода и новорожденного. По данным литературы проанализирована связь между значениями веса, рН артериальной и венозной крови у детей при рождении, наличие гестоза у матери во время беременности и значениями доплеровских индексов в средней мозговой артерии, цереброплацентарного соотношения.

Ключевые слова: плод, ультразвук, Допплер, средняя мозговая артерия, цереброплацентарное соотношение.

Введение. Кроме того, что гипоксия плода является одной из основных причин перинатальной смертности, она может вызывать различные нарушения развития нервной системы, варьирующие от трудностей в освоении школьной программы до дислексии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, патологии зрения и слуха, а также умственного расстройства и эпилепсии [1, 2].

При фетальной гипоксии происходит активация целой цепи защитных механизмов, включающих изменение числа сердечных сокращений у плода, повышение артериального давления и перераспределение кровоснабжения в пользу сердца, мозга и надпочечников. Низкое парциальное давление кислорода вызывает дилатацию сосудов головного мозга, что приводит к снижению сопротивления в них. Считается, что этот процесс является адаптивным и защищает развивающийся мозг от последствий воздействия гипоксемии. Однако, несмотря на оптимистичные результаты исследований состояния нервной системы у новорожденных, подвергшихся внутриутробному перераспределению крови в пользу головного мозга, обследование детей в более старшем возрасте показывает, что этот феномен не полностью защищает мозг от гемодинамических изменений, так как впоследствии они имеют более низкие значения IQ, сниженные когнитивные способности, дефицит внимания в школе [3].

На данном этапе существуют различные подходы к оценке кровотока в сосудах головного мозга плода. Основной, наиболее доступной для изучения, является средняя мозговая артерия, хотя предпринимаются попытки доплеровского исследования и в передней мозговой артерии [4]. И если пиковая систолическая скорость в средней мозговой артерии используется для прогнозирования анемии у плода вследствие различных причин – иммунизации при резус-конфликте, парвовирусной инфекции, альфа-талассемии, то для оценки функционального состояния изучают доплеровские индексы – пульсационный и резистентности. В условиях артериальной гипоксии перераспределение сердечного выброса в пользу головного мозга вызывает понижение резистентности сосудов головного мозга плода – так называемый эффект «централизации кровообращения», что проявляется изменениями соответствующих показателей при доплерометрии [5].

При дальнейшем изучении эффекта «централизации кровообращения» было предложено использовать цереброплацентарный индекс, являющийся отношением

индекса резистентности (ИР) или пульсационного индекса (ПИ) в средней мозговой артерии к соответствующему индексу в артерии пуповины [6]. С прогрессированием беременности сопротивление в системе кровообращения плода снижается, но в любом случае индексы в средней мозговой артерии остаются выше, чем в артерии пуповины, что предполагает значения цереброплацентарного соотношения более чем 1–1,1 при неосложненных беременностях.

На данный момент невозможно отрицать, что изучение кровотока в сосудах головного мозга является неотъемлемой частью оценки функционального состояния плода, однако данные разных исследователей по эффективности тех или иных индексов сильно различаются. Проведенный нами анализ литературы на эту тему ставит своей целью выбрать показатели, которые будут наиболее подходящими для оценки степени гипоксии плода с помощью доплеровского исследования в средней мозговой артерии, а также определить направление дальнейших исследований в этой области.

Исследование значений доплеровских индексов в средней мозговой артерии для определения функционального состояния плода.

После того, как было выявлено, что сопротивление в сосудах головного мозга плода снижается под воздействием гипоксии, были разработаны нормативы, представленные исследователями разных стран.

Так, в исследовании более 1600 женщин с неосложненной беременностью были сформированы процентильные таблицы для оценки индекса резистентности в средней мозговой артерии, артерии пуповины, маточных артерий и цереброплацентарного соотношения. По данным авторов индекс резистентности в средней мозговой артерии снижался согласно уравнению линейной регрессии с 0,78–0,87 (5-й и 50-й процентиля соответственно) в 24 недели беременности до 0,56–0,71 в 42 недели беременности. Для цереброплацентарного соотношения авторы рассчитали 5-й и 95-й процентиля, которые составили 0,7–0,97 в 24 недели и 0,59–1,03 в 42 недели беременности [7].

В другой статье при исследовании более 1000 нормально протекающих беременностей в сроках от 20 до 40 недель было показано, что кривая, отражающая изменение индекса резистентности следует параболическому образцу, повышаясь с 0,76 в 20 недель до 0,85 – в 28 и снова снижаясь до 0,67 к 40 неделям беременности. Сравнивая свои данные с предыдущим исследованием [7], авторы отмечают значительные отличия в своих результатах, объясняя этот феномен различными математическими методами, применявшимися для обработки полученных данных [8].

И наконец, в диссертационной работе, связанной с изучением диагностического значения доплерографии в оценке функционального состояния плода, было проведено 1983 исследования кровотока в средней мозговой артерии. Выявили, что значения индексов систоло-диастолического отношения и резистентности достоверно не изменялись на протяжении II-го триместра беременности, была установлена высокая лабильность мозгового кровообращения в сроках 27–33 недели, отмечен широкий разброс показателей в сроках доношенной беременности за счет снижения диастолической скорости, достоверное снижение индексов в средней мозговой артерии. Что касается численных значений индекса резистентности в соответствующем сосуде, то он составил 0,78–0,85 (5-й и 95-й процентиля соответственно) в 20–22 недели и снизился до 0,66–0,86 в 38–40 недель беременности [9].

Таким образом, мы можем заметить, что приведенные выше исследования отличаются большим разбросом данных, хотя имеющиеся тенденции в изменении мозгового кровотока плода в течение беременности в целом совпадают. Однако практическая медицина требует выбора каких-либо конкретных показателей, на которые могли бы опираться врачи ультразвуковой диагностики и акушеры, поставленные перед необходимостью выбора тактики дальнейшего ведения беременности.

Для оценки вышеописанных нормативов в практической работе при доношенной беременности было исследовано 775 беременных, среди которых были сформированы группы женщин с показателями индекса резистентности в средней мозговой артерии ниже нормативных значений и значительно меньшая по количеству группа тех, у кого цереброплацентарное соотношение было меньше единицы. В результате исходов беременностей от 7 до 26 % женщин, имевших значения индекса резистентности в средней мозговой артерии ниже нормативных, родились дети без каких-либо нарушений функционального состояния с хорошими оценками по шкале Апгар. В группе женщин с цереброплацентарным соотношением менее единицы в трех случаях потребовалось экстренное родоразрешение в связи с ухудшением показателей кардиотокограммы. Ни один ребенок, родившийся в данных группах, по состоянию здоровья не находился на посту интенсивной терапии. Таким образом, получилось, что при доношенной беременности наблюдается немалая часть плодов, индекс резистентности в средней мозговой артерии у которых оказывается ниже существующих нормативов, что, однако не является поводом для неблагоприятных перинатальных прогнозов, у подавляющего большинства плодов цереброплацентарное соотношение было больше единицы, а те случаи, когда наблюдался так называемый «эффект централизации кровообращения» и цереброплацентарное соотношение было менее единицы, нельзя однозначно отнести к прогностически неблагоприятным по перинатальным исходам, так как состояние новорожденных оценивалось как удовлетворительное. Вполне возможно, что это связано как раз со своевременным выявлением «эффекта централизации кровообращения», который является адаптивным защитным процессом, и родоразрешением в сроки до необратимого воздействия гипоксии на головной мозг плода [10].

Значимость цереброплацентарного соотношения в оценке функционального состояния плода.

С течением времени все большее внимание в исследованиях стало уделяться цереброплацентарному соотношению, как более надежному маркеру функционального неблагополучия плода. Причем, наибольшая его значимость была выявлена в статьях, касающихся плодов с задержкой внутриутробного развития и маленьких к сроку гестации.

Так, в ряде работ было показано, что низкие значения цереброплацентарного соотношения сопутствуют более низкой массе при рождении у детей. При когортном ретроспективном исследовании более 11000 беременных, 8645 детей, родившихся у них, были признаны соответствующими сроку беременности по весу. В пределах этой группы у детей с меньшим весом наблюдались достоверно более высокие значения пульсационного индекса в артерии пуповины, более низкие значения пульсационного индекса в средней мозговой артерии и цереброплацентарного соотношения. Эти данные показали, что изменения доплеровских индексов, свидетельствующих о возможной гипоксии у доношенных соответствующих норме по предполагаемому весу плодов, сопутствуют более низкому в пределах нормы весу при рождении [11].

В другом исследовании из 181 случая беременности после 41 недели гестации, была выявлена тесная прямая связь между пульсационным индексом в артерии пуповины, цереброплацентарным соотношением и рассчитанным весом плода, в то время как связь между этим показателем и пульсационным индексом в средней мозговой артерии выявлена не была [12].

В исследовании маленьких к сроку беременности плодов при доношенной беременности (с 37 по 41 неделю) в 25 % случаев наблюдалось тяжелое состояние новорожденных, которое пренатально сопровождалось значительно более низкими значениями цереброплацентарного соотношения, а индексы резистентности в артерии пуповины и средней мозговой артерии статистически не отличались между группами новорожденных, родившихся в удовлетворительном и тяжелом состоянии. Индекс

со значением 1,1 был принят как пограничный, обеспечивая наилучшую комбинацию чувствительности и специфичности (62,5 % и 74,5 % соответственно) [13].

Также проводилось изучение информативности цереброплацентарного соотношения при беременностях, осложненных поздними гестозами. Перераспределение кровообращения в пользу мозгового, характеризовавшегося значением цереброплацентарного соотношения менее 1,08, отмечалось у 30 % плодов с умеренным и 46 % плодов с тяжелыми гестозами. В этих группах отмечался более низкий вес при рождении, более раннее родоразрешение и срок, в котором устанавливались нарушения кровотока, также чаще предпринималось экстренное кесарево сечение. Разница между группами в оценке по шкале Апгар и сроках выписки из отделения интенсивной терапии в этом исследовании не выявлялась. Авторы показали, что цереброплацентарное соотношение более информативно в прогнозировании перинатальных осложнений при гестозах, чем отклонения от нормальных показателей индексов резистентности в артерии пуповины и маточных [14].

Интересные результаты были получены при изучении корреляции между цереброплацентарным соотношением, массой и показателями рН крови у плодов с размерами, соответствующими сроку беременности. Ультразвуковое доплеровское исследование с подсчетом цереброплацентарного соотношения проводилось не ранее, чем за две недели до родоразрешения, а рН артериальной и венозной крови определялись в сосудах пуповины сразу после рождения. При статистической обработке полученных данных выявлена значительная связь между рН венозной крови и массой тела при рождении, а также рН и артериальной, и венозной крови и цереброплацентарным соотношением. Это свидетельствует о том, что данный доплеровский индекс способен выявлять доношенных, соответствующих по размерам сроку беременности, плодов с риском по ацидемии, являющейся следствием плацентарной недостаточности. Использование новых знаний может иметь ценность в прогнозировании и предотвращении антенатальной гибели плода при доношенной беременности, выявлении отдаленных нарушений развития нервной системы у детей [15].

Исследования по возможности применения цереброплацентарного соотношения в выявлении плодов, угрожаемых по неблагоприятным перинатальным исходам, при неосложненной доношенной беременности продолжаются. В статье польских авторов были представлены данные по изучению двух групп беременных в сроках от 40 до 42 недель, разделенных по принципу наличия или отсутствия у плодов признаков централизации мозгового кровообращения по значениям цереброплацентарного соотношения. В группе беременных, у которых соотношение было менее 1,1, значительно чаще наблюдались патологические отклонения кардиотокограммы до родов, а также частота экстренного кесарева сечения [16].

Однако, в исследовании, предпринятом для изучения целесообразности скринингового применения доплеровских индексов при неосложненных беременностях в сроках 36–42 недели, не было получено результатов, свидетельствующих о ценности данных измерений. Авторами изучалась связь между возрастом, пульсационным индексом в средней мозговой артерии, цереброплацентарным соотношением, весом плода и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте (оценка ниже 7 считалась признаком неблагополучия новорожденного). По данным исследования ни один из доплеровских индексов не был статистически значимым в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов [17].

Заключение. На основании литературы, относящейся к исследованиям кровотока в средней мозговой артерии, можно сделать выводы: изолированное использование доплеровских индексов в данном сосуде представляется нецелесообразным, так как выявляется большой разброс нижней границы нормативных значений, к тому же

не выявлена корреляция показателей ниже нормативных с неблагоприятными перинатальными исходами.

Более перспективным в этом отношении выглядит цереброплацентарное соотношение. Этот индекс показал свою высокую информативность в оценке состояния плодов с задержкой внутриутробного развития плода, кроме того, выявлена связь между снижением цереброплацентарного соотношения и меньшим к сроку беременности весом плода.

Доказана эффективность применения этого индекса в случае наличия беременностей, осложненных гестозами различной степени тяжести. Корреляция между рН артериальной и венозной крови плода и цереброплацентарным соотношением позволяет говорить об объективных основаниях оценки этого индекса и возможном прогнозировании гипоксии плода в сроки, когда результаты других методов изучения его функционального состояния еще не информативны.

Однако, остается открытым вопрос по использованию этого доплеровского индекса при неосложненных беременностях, так как данные исследований в этом вопросе противоречивы. Не определено место цереброплацентарного соотношения в существующей у нас в стране классификации нарушений маточно-плацентарно-плодового кровообращения. Несмотря на то, что использование индекса при осложненных гестозами и задержкой внутриутробного развития плода беременностях кажется информативным, необходимо оценить связь с перинатальными исходами изолированного снижения этого индекса, а также в сочетании с другими нарушениями плодово-плацентарного кровотока.

Так, с одной стороны, принимая во внимание высокую ценность исследования кровотока в средней мозговой артерии плода, надо признать, что необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Литература

1. Johnston, M.V. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain / M.V. Johnston [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2001. – №49. – P.735–741.
2. Schreuder, A.M. Outcome at school age following antenatal detection of absent or reversed end diastolic flow in the umbilical artery / A.M. Schreuder [et al.] // *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal Ed.* – 2002. – № 86. – P. 108–114.
3. Scherjon, S. The discrepancy between maturation of visual-evoked potentials and cognitive outcome at five years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing / S. Scherjon [et al.] // *Pediatrics.* – 2000. – № 105. – P. 385–91.
4. Oros, D. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler / D. Oros [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 35. – P. 456–461.
5. Vyas, S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia / S. Vyas [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1990. – № 97. – P. 797–803.
6. Chang, T.C. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound / T.C. Chang [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1994. – № 101. – P. 422–427.
7. Kurmanavicius, J. Reference resistance indices of the umbilical, fetal middle cerebral and uterine arteries at 24–42 weeks of gestation / J. Kurmanavicius [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 10, № 2. – p. 112–120.
8. Tarzamni, M. K. Doppler waveform indices of fetal middle cerebral artery in normal 20 to 40 weeks pregnancies / M. K. Tarzamni [et al.] // *Arch Iran Med.* – 2009. – Vol.12, № 1. – P. 29–34.
9. Агеева, М. И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.19 / М. И. Агеева. – М., 2008. – 237 л.
10. Степанова, А.В. Сравнительная оценка нормативов индекса резистентности в средней мозговой артерии и цереброплацентарного соотношения при доношенной беременности / А.В. Степанова, А.Н. Чуканов // *Медицинский журнал.* – 2019. – № 1. – С. 104–108.
11. Changes in fetal Doppler indices as marker of failure to reach growth potential at term / J. Morales-Rosello [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol.43. – № 3. – P. 303–310.
12. Relationship between cerebroplacental Doppler ratio and birth weight in postdates pregnancies / H. Lam [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2005. – № 25. – P. 265–269.
13. The Doppler cerebroplacental ratio predicts non-reassuring fetal status in intrauterine growth restricted fetuses at term / S. Murata [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2011. – Vol.37, № 10. – P. 1433–1437.

14. Simanaviciute, D. Fetal middle cerebral to uterine artery pulsatility index ratios in normal and pre-eclamptic pregnancies / D. Simanaviciute, S. Gudmundsson // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 28, № 6. – P. 794–8

15. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio / J. Morales-Rosello [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 156–161.

16. Cerebroplacental ratio in prediction of adverse perinatal outcome and fetal heart rate disturbances in uncomplicated pregnancy at 40 weeks and beyond / M. Ropacka-Lesiak [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 11, № 1. – P. 142–148.

17. Utility of Doppler parameters at 36–42 weeks gestation in the prediction of adverse perinatal outcomes in appropriate-for-gestational-age foetuses / M. Migda [et al.] // *M.J. Ultrason.* – 2018. – Vol. 18, № 72. – P. 22–28.

EVALUATION OF FETAL BRAIN VESSELS REACTION TO HYPOXIA (LITERATURE REVIEW)

Stsiapanova A., Devyaltovskaya M.

Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The article presents an analysis of the literature describing the mechanisms of fetal defense reactions in response to hypoxia, which manifest themselves in the form of the «brain-sparing» effect, examines Doppler ultrasound techniques that allow one to evaluate this condition prenatally. The literature data on the diagnostic value of studying the Doppler indices in the middle cerebral artery and cerebroplacental ratio in predicting unfavorable conditions of the fetus and newborn are given. According to the literature, the relationship between weight, pH of arterial and venous blood in children at birth, the presence of preeclampsia during pregnancy and the values of Doppler indices in the middle cerebral artery, cerebroplacental ratio was analyzed.

Key words: fetus, ultrasound, Doppler, middle cerebral artery, cerebroplacental ratio.

Поступила 20.05.2019

ОСОБЕННОСТИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Улезко Е.А., Девялтовская М.Г., Симченко А.В., Винокурова И.А.

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

Резюме. Обследованы 36 младенцев первого года жизни с последствиями гипоксически-ишемической энцефалопатии. Основную группу составили 19 недоношенных детей, группу сравнения – 17 доношенных. Установлено, что внутриматочная гипоксия, отслойка плаценты чаще наблюдалась у матерей, дети которых родились недоношенными. Основными этиологическими факторами гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных детей явились острая гипоксия в родах и крупный плод. При проведении электроэнцефалографического исследования в возрасте 3 месяцев у недоношенных детей выявлено значительно большее количество случаев выраженных диффузных изменений, медленноволновой активности. Для недоношенных детей с последствиями гипоксически-ишемической энцефалопатии в возрасте 3 месяцев при проведении нейросонографии характерны перивентрикулярные кисты, субэпендимальные кисты, перивентрикулярная лейкомаляция, расширение субарахноидального пространства.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные дети, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, электроэнцефалография, нейросонография.

Введение. Болезни нервной системы занимают второе место в структуре детской инвалидности, причиной которой в 35–40 % является пре- и перинатальное поражение центральной нервной системы. Главная причина перинатальных поражений головного мозга связана с нарушением мозгового кровотока вследствие антенатальной или интранатальной асфиксии. Нарушенный кровоток приводит к гипотензии, смешанному ацидозу и гипоксии головного мозга у плода. Пре- и перинатальное поражение головного мозга реализуется в неонатальную гипоксически-ишемическую энцефалопатию (ГИЭ). ГИЭ умеренной или тяжелой степени приводит к высокому риску смертности, инвалидности, моторным и сенсорным нарушениям [1].

Гипоксически-ишемическое повреждение головного мозга развивается в два этапа: 1) Фаза ишемии: в эту фазу преобладают некротические процессы в ишемизированных областях. Некроз клеток головного мозга возникает во время острого повреждения и характеризуется отёком клеток головного мозга, разрушением мембраны, выходом внутриклеточного вещества и активацией иммунной системы с развитием нейровоспаления. 2) Фаза реперфузии: начинается через 2–6 ч после гипоксически-ишемического поражения и обуславливает терапевтическое окно, в течение которого основная масса изменений носит обратимый характер. В эту фазу преобладают процессы, запускающие каскад патофизиологических процессов: приток кальция и образование свободных радикалов, накопление свободного железа и увеличение синтеза NO_2 , – конечным исходом которых является апоптоз клеток [2].

Дети, перенесшие ГИЭ, имеют риск когнитивного дефицита даже при отсутствии двигательных расстройств. У доношенных новорожденных частота гипоксически-ишемической энцефалопатии, по данным различных авторов, составляет от 2 до 5 % [3, 4].

У недоношенных детей гипоксическое поражение головного мозга – ведущий фактор повреждения центральной нервной системы. В работах российских ученых показано, что риск развития психоневрологических расстройств у детей, родившихся в сроке гестации 28–32 недели, в 2–3 раза превышает таковой у детей с большим сроком гестации при рождении [5]. Рождение детей в сроке гестации 26–32 недели, антенатальные и постнатальные факторы в виде внутриматочной гипоксии, перевода на искусственную вентиляцию легких с 1-й минуты жизни, наличия перивентрикулярной лейкомаляции, кистозно-атрофических изменений в веществе головного мозга ассоциированы с неблагоприятным психоневрологическим исходом в виде инвалидности [6].

В связи с этим значительный интерес представляет изучение особенностей гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных детей.

Цель работы: установить особенности гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных детей.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ результатов клинко-неврологической, нейрофизиологической, нейровизуализационной, клинко-лабораторной диагностики 36 младенцев первого года жизни с последствиями гипоксически-ишемической энцефалопатии, родившихся в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Обследованы 19 недоношенных детей (основная группа), скорректированный возраст которых к моменту обследования был сопоставим с группой сравнения, включавший 17 доношенных младенцев.

Электроэнцефалография (ЭЭГ) выполнена на электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4». Нейросонографическое исследование выполнялось с использованием ультразвукового сканера, имеющего датчики, совмещенные с импульсным Допплером: «Philips» HDI-4000, «Voluson» 730 Expert, «Medison» 8800.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). 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. Проведена оценка антропометрических данных 19 недоношенных детей, которые составили основную группу. Антропометрические характеристики обследованных детей представлены в таблице 1.

Масса детей при рождении в основной группе равнялась $1138,2 \pm 380,5$ грамм, длина тела – $36,1 \pm 3,6$ см, окружность головы – $25,7 \pm 3,0$ см, окружность грудной клетки – $23,0 \pm 1,7$ см. В основной группе 68,4 % новорожденных нуждались в искусственной вентиляции легких с 1-й минуты жизни. Средний гестационный возраст детей основной группы составил $38,5 \pm 2,9$ недель. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте у 31,6 % (6) недоношенных детей равнялась $5,2 \pm 1,5$ балла, на 5-й минуте – $7,7 \pm 0,5$ балла.

Таблица 1 – Антропометрические характеристики обследованных детей (M±δ)

Группы	Масса, грамм	Длина тела, см	Окружность головы, см	Окружность грудной клетки, см	Срок гестации, недели
Основная группа	$1138,2 \pm 380,5$	$36,1 \pm 3,6$	$25,7 \pm 3,0$	$23,0 \pm 1,7$	$28,3 \pm 2,1$
Группа сравнения	$3497,1 \pm 476,4$	$52,8 \pm 2,4$	$34,7 \pm 1,2$	$31,4 \pm 1,1$	$38,5 \pm 2,9$

Группу сравнения составили 17 доношенных детей. Масса детей при рождении в группе сравнения была $3497,1 \pm 476,4$ грамм, длина тела – $52,8 \pm 2,4$ см, окружность головы – $34,7 \pm 1,2$ см, окружность грудной клетки – $31,4 \pm 1,1$ см. Средний гестационный возраст детей в группе сравнения составил – $38,5 \pm 2,9$ недель. Доношенные новорожденные на 1-й минуте жизни имели оценку по шкале Апгар $8,0 \pm 0,0$ баллов, на 5-й минуте жизни – $8,5 \pm 0,5$ баллов.

Проведен анализ характера экстрагенитальной и гинекологической патологии, осложнений беременности и родов у матерей 36 исследуемых детей. Установлено, что у 77,8 % (28) женщин наблюдалась фетоплацентарная недостаточность, у 66,7 % (24) – внутриматочная гипоксия. Третье место по частоте встречаемости занимала инфекционная патология во время беременности: кольпит имели 51,4 % (18) матерей, эрозию шейки матки – 17,1 % (6), истмико-цервикальную недостаточность и хронический аднексит с равной частотой – 5,7 % (2) женщин. Многоводие диагностировано у 17,1 % (6) матерей, гестоз – у 11,4 % (4). У каждой пятой женщины беременность протекала на фоне гипотиреоза – 20,0 % (7). Анемия во время беременности выявлена у 11,4 % (4) матерей.

При анализе основных пре- и перинатальных факторов развития гипоксически-ишемической энцефалопатии выявлено, что внутриматочная гипоксия существенно чаще наблюдалась у недоношенных младенцев: в 73,7 % (14) случаев против 58,8 % (10) у доношенных. Зеленые околоплодные воды были у 5,3 % (1) детей основной группы, в таком же количестве случаев – в 5,9 % (1) в группе сравнения. Тугое обвитие пуповины имело место у 5,9 % (1) младенцев основной группы. Четырехкратное обвитие пуповины было у одного доношенного ребенка (5,9 %).

Отслойка плаценты произошла у 26,3 % (5) матерей основной группы и в 4,6 раза реже в группе сравнения (5,9 %). Острая гипоксия в родах и крупный плод наблюдались в группе доношенных младенцев в 11,8 % случаев, в группе недоношенных их не было. Быстрые роды и слабость родовой деятельности имелись у матерей основной группы в 11,8 % случаев и не встречались в группе сравнения. Частота встречаемости основных пре- и перинатальных гипоксических факторов представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Основные пре- и перинатальные гипоксические факторы у исследуемых детей

Факторы	Группа сравнения (n=17)		Основная группа (n=19)		χ^2	p
	%	абс.	%	абс.		
Внутрирматочная гипоксия	58,8	10	73,7	14	0,892	0,345
Зеленые воды	5,9	1	5,3	1	0,007	0,933
Тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода	5,9	1	0,0	0	1,15	0,284
Быстрые роды	11,8	2	0,0	0	2,367	0,124
Отслойка плаценты	5,9	1	26,3	5	2,697	0,101
Анемия	5,9	1	5,3	1	0,007	0,933
Слабость родовой деятельности	11,8	2	0,0	0	2,367	0,124
Острая гипоксия в родах	11,8	2	0,0	0	2,367	0,124
4-х кратное обвитие пуповины вокруг шеи и туловища плода	5,9	1	0,0	0	1,15	0,284
Крупный плод	11,8	2	0,0	0	2,367	0,124

Проведен анализ результатов электроэнцефалографического исследования 17 доношенных и 19 недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией в динамике. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Данные электроэнцефалографии обследованных детей в возрасте 3 месяца

Изменения	Группа сравнения (n=17)		Основная группа (n=19)	
	%	абс.	%	абс.
Выраженные диффузные изменения	29,4	5	36,8	7
Медленноволновая активность	5,8	1	21,1	4

Пограничные изменения на электроэнцефалограмме зарегистрированы у 52,6 % (10) детей основной группы и 35,2 % (6) младенцев группы сравнения. Пограничные изменения ЭЭГ представлены выраженными диффузными изменениями без межполушарной асимметрии, которые фиксировались у 36,8 % (7) младенцев основной группы и 29,4 % (5) группы сравнения. Медленноволновая активность выявлена у 21,1 % (4) недоношенных детей и у 5,8 % (1) доношенных младенцев.

Выраженные диффузные изменения без межполушарной асимметрии наблюдались у младенцев основной группы в возрасте 6 месяцев в 31,1 % (5) случаев; группы сравнения – в 11,7 % (2) случаев. Медленноволновая активность выявлена у 10,5 % (2) шестимесечных детей основной группы.

Методом ультразвуковой диагностики выявлены различия между младенцами основной группы и группы сравнения по частоте встречаемости структурных изменений головного мозга.

В результате анализа результатов нейросонографии установлено, что для недоношенных детей, перенесших гипоксически-ишемическую энцефалопатию, в трехмесячном возрасте типичны: перивентрикулярные кисты – 57,1 % (10) случаев; субэпендимальные кисты – 26,3 % (5); расширение боковых желудочков, которое визуализировалось в 36,1 % (6) случаев; асимметрия боковых желудочков – 36,8 % (7); расширение субарахноидального пространства – 63,2 % (12). Перивентрикулярная лейкомаляция выявлена у 26,3 % (5) недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

У доношенных детей при нейровизуализации в возрасте 3 месяца определялись: асимметрия боковых желудочков – 17,6 % (3), расширение боковых желудочков – 11,7 % (1); субэпендимальные кисты – 17,6 % (3). Результаты данных нейросонографии представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Данные нейросонографии исследуемых детей в возрасте 3 месяца

Изменения	Группа сравнения (n=17)		Основная группа (n=19)	
	%	Абс.	%	Абс.
Расширение боковых желудочков	11,7	1	36,1	6
Асимметрия боковых желудочков	17,6	3	36,8	7
Перивентрикулярные кисты	0	0	57,1	10
Расширение переднего субарахноидального пространства	0	0	63,2	12
Субэпендимальные кисты	17,6	3	26,3	5
Перивентрикулярная лейкомаляция	0	0	26,3	5
Внутричерепная гипертензия	0	0	10,5	2

Выявлены достоверные различия при проведении нейросонографии исследуемым детям в возрасте 6 месяцев. Результаты отображены в таблице 5.

Таблица 5 – Различия между основной группой и группой сравнения по частоте встречаемости структурных изменений головного мозга у исследуемых детей в возрасте 6 месяцев.

Изменения	Группа сравнения (n=17)		Основная группа (n=19)	
	%	Абс.	%	Абс.
Расширение боковых желудочков	11,7	1	73,7	14
Перивентрикулярные кисты	0,0	0	36,8	7
Расширение субарахноидального пространства	0,0	0	47,4	9
Субэпендимальные кисты	47,1	8	15,8	3
Внутричерепная гипертензия	5,9	1	10,5	2
Кисты сосудистого сплетения	11,8	2	10,5	2
Агенезия мозолистого тела	0,0	0	5,3	1
Порэнцефалические кисты	5,9	1	0	0

Перивентрикулярные кисты и кистозно-атрофические изменения в веществе головного мозга выявлены у 36,8 % (7) недоношенных детей и не обнаружены у доношенных. Врожденный порок развития головного мозга в виде агенезии мозолистого тела выявлен в группе недоношенных младенцев в 5,3 % (1) случаев. У 5,9 % доношенных детей обнаружены порэнцефалические кисты. Расширение боковых желудочков достоверно чаще наблюдалось у недоношенных детей: в 73,7 % (14) случаев против 11,7 % (1).

Выводы.

1. Установлено, что внутриматочная гипоксия чаще наблюдалась у матерей, дети которых родились недоношенными (73,7 %).

2. Отслойка плаценты характерна для матерей, дети которых родились недоношенными (26,3 %).

3. Основными этиологическими факторами гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных детей явились острая гипоксия в родах (11,8 %) и крупный плод (11,8 %).

4. При проведении электроэнцефалографического исследования в возрасте 3 месяца у недоношенных детей выявлено значительно большее количество случаев выраженных диффузных изменений и медленноволновой активности.

5. Для недоношенных детей с последствиями гипоксически-ишемической энцефалопатии в возрасте 3 месяцев при проведении нейросонографии характерно перивентрикулярные кисты (57,1 %), перивентрикулярная лейкомаляция (26,3 %), субэпендимальные кисты (26,3 %), изменения ликворного пространства, представленное расширением боковых желудочков и субарахноидального пространства.

Литература

1. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: Педиатр; 2013. – С. 85–94.

2. Неонатология: учеб. пособие / А.К. Ткаченко [и др.]; под ред. А. К. Ткаченко, А. А. Устинович. – Минск: Выш. шк., 2009. – 494 с.

3. Алиева, А. А. Медико-социальные аспекты инвалидности и медицинской реабилитации детей с последствиями перинатальной ишемии мозга и задержкой внутриутробного развития: автореф. дис. к-та мед. наук / А. А. Алиева. М., 2008.

4. Неонатология. Практические рекомендации: пер. с нем. / Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Процитте. – М.: Мед. лит., 2011. – 592 с.: ил.

5. Фатыхова, Н.Р. Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела // Н.Р. Фатыхова, В.Ф. Прусаков // Практическая медицина. – 2010. – № 7(46). – С.86–89.

6. Пальчик, А.Б., Шабалов, Н.П. Гипоксически- ишемическая энцефалопатия новорождённых. // А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов -м.: МЕДпресс-информ, 2009. – 253 с.

FEATURES OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN PREMATURE CHILDREN

Ylezko E.A., Devyaltovskaya M.G., Simchenko A.V, Vinokurova I.A.

Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child» Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Were examined 36 newborns of the first year with the consequences of hypoxic-ischemic encephalopathy. The main group consisted of 19 premature babies, the comparison group included 17 full-term newborns. We found that intrauterine hypoxia, placental abruption was observed in mothers whose children were born prematurely more often, then in comparison group. Acute hypoxia in birth and a large fetus were the main etiological factors of hypoxic-ischemic encephalopathy in full-term infants group. The premature babies were examined by electroencephalography at the age of 3 months. Were detected diffuse changes and slow-wave activity waves in preterm infants. We found the periventricular cysts, subependemic cysts, expansion of the lateral ventricles, asymmetry of the lateral ventricles, expansion of the subarachnoid space as a result of neurosonography in preterm newborns with the consequences of hypoxic-ischemic encephalopathy at the age of 3 months.

Key words: newborns, premature babies, hypoxic-ischemic encephalopathy, electroencephalography, neurosonography.

Поступила 26.09.2019

ВЛИЯНИЕ АНТЕНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА НА ФОРМИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Филипович Е.К.¹, Шалькевич Л.В.¹, Кудлач А.И.¹, Литвинова О.С.²,
Хорликова О.А.³, Шиянова А.В.⁴

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

²УЗ «Городской клинический детский психиатрический диспансер»,
г. Минск, Республика Беларусь

³УЗ «17-я городская детская клиническая поликлиника»,
г. Минск, Республика Беларусь

⁴УЗ «23-я городская детская поликлиника»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье рассматриваются вопросы дифференцированного влияния антенатальных факторов риска на последующее развитие психоречевых нарушений у пациентов детского возраста. Установлено, что у детей с умственной отсталостью достоверно чаще встречаются указания в антенатальном анамнезе на такие факторы, как анемия беременных ($\chi^2=11,34$; $p=0,011$) и хроническая фетоплацентарная недостаточность ($\chi^2=9,41$; $p=0,025$), а у детей с общими нарушениями психологического развития – на отягощенный акушерский анамнез ($\chi^2=9,48$; $p=0,024$) и угрозу прерывания беременности ($\chi^2=8,17$; $p=0,043$). Предполагается, что установленные различия могут быть объяснены этиопатогенетическими особенностями механизмов формирования нарушений психоречевого развития у детей.

Ключевые слова: перинатология, антенатальные факторы, психоречевое развитие

Введение. В последние десятилетия значительно возросло количество публикаций, посвященных проблемам формирования патологии центральной нервной системы (ЦНС) в перинатальном периоде. Это связано с тем, что перинатальное поражение головного мозга является ведущей причиной не только заболеваемости и смертности, но и тяжелой дезадаптации и инвалидизации в последующем онтогенезе [1]. Особенностью перинатальной патологии является многофакторное влияние на состояние плода и новорожденного. По данным исследований последних лет, перинатальное поражение ЦНС более чем в 80 % случаев ведет к нарушению развития нервно-психических функций у детей [2, 3]. Перинатальная неврология – это особая область медицины, сформировавшаяся на стыке акушерства, педиатрии и неврологии. Одной из ее задач является изучение значимости различных этиологических ante-, intra- и постнатальных факторов в формировании заболеваний нервной системы у детей [4]. Установлено, что первые ранговые места в причинах развития психических расстройств, болезней нервной системы и органов чувств занимают тесно взаимосвязанные между собой гестоз, преждевременные роды, гипотрофия и/или гипоксия плода и новорожденного, натальные травмы [5]. Актуальность изучения неблагоприятных воздействий перинатального периода и их значимости в формировании нарушений психоречевого развития обусловлена также тем, что наиболее распространенные варианты патологии беременности и неонатального периода в большинстве своем относятся к управляемым медико социальным факторам риска.

Цель работы: изучить частоту встречаемости антенатальной патологии в анамнезе у детей с последующими нарушениями психоречевого развития и

установить возможное дифференцированное влияние антенатальных повреждающих факторов на становление высших психических функций.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе УЗ «Городской клинический детский психиатрический диспансер г. Минска» и представляло собой когортное ретроспективное изучение антенатальных анамнестических данных 48 пациентов в возрасте от 5 до 12 лет. Проводилась диагностика расстройств развития высших психических функций в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра. В изучаемой когорте были диагностированы следующие варианты нарушения психоречевых функций: 35,4 % (n=17) пациентов с диагнозом умственная отсталость (F70–79), 29,2 % (n=14) пациентов с диагнозом общие расстройства психологического развития, в т.ч. расстройства аутистического спектра (F84), 22,9 % (n=11) пациентов с диагнозом смешанные специфические расстройства психологического развития (F80–83), 12,5 % (n=6) пациентов с диагнозом гиперкинетические расстройства и расстройства поведения (F90–91). Проведен анализ частоты встречаемости в изучаемой группе пациентов таких антенатальных факторов риска развития патологии ЦНС, как: отягощенный акушерский анамнез, угроза прерывания беременности, анемия беременных, гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН), инфекционная и хроническая соматическая патология в стадии обострения. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета Statistica 6.1.

Результаты исследования и обсуждение. Установлено, что у пациентов с диагнозом умственной отсталости имелись указания в анамнезе на следующие антенатальные факторы риска: анемия беременных – 58,8 % (n=10), отягощенный акушерский анамнез – 17,6 % (n=3), угроза прерывания беременности – 23,5 % (n=4), гестоз – 11,8 % (n=2), ХФПН – 41,2 % (n=7), инфекционная патология – 47,1 % (n=8) и хроническая соматическая патология в стадии обострения – 11,8 % (n=2). У детей с общими расстройствами психологического развития антенатальные факторы риска были распределены так: анемия беременных – 14,3 % (n=2), отягощенный акушерский анамнез – 50,0 % (n=7), угроза прерывания беременности – 57,1 % (n=8), гестоз – 7,1 % (n=1), ХФПН – 7,1 % (n=1), инфекционная патология – 42,9 % (n=6) и хроническая соматическая патология в стадии обострения – 14,3 % (n=2). Для детей со смешанными специфическими расстройствами развития были характерны следующие анамнестические антенатальные факторы риска: анемия беременных – 9,1 % (n=1), угроза прерывания беременности – 9,1 % (n=1), гестоз – 9,1 % (n=1) и инфекционная патология – 45,5 % (n=5). У пациентов с гиперкинетическими расстройствами и расстройствами поведения имелись указания в анамнезе на такие антенатальные факторы риска, как анемия беременных – 16,7 % (n=1), отягощенный акушерский анамнез – 16,7 % (n=1), угроза прерывания беременности – 16,7 % (n=1), ХФПН – 16,7 % (n=1), инфекционная патология – 33,3 % (n=2) и хроническая соматическая патология в стадии обострения – 16,7 % (n=1). Для наглядности полученные данные со значительными различиями в частоте встречаемости представлены на рисунке 1.

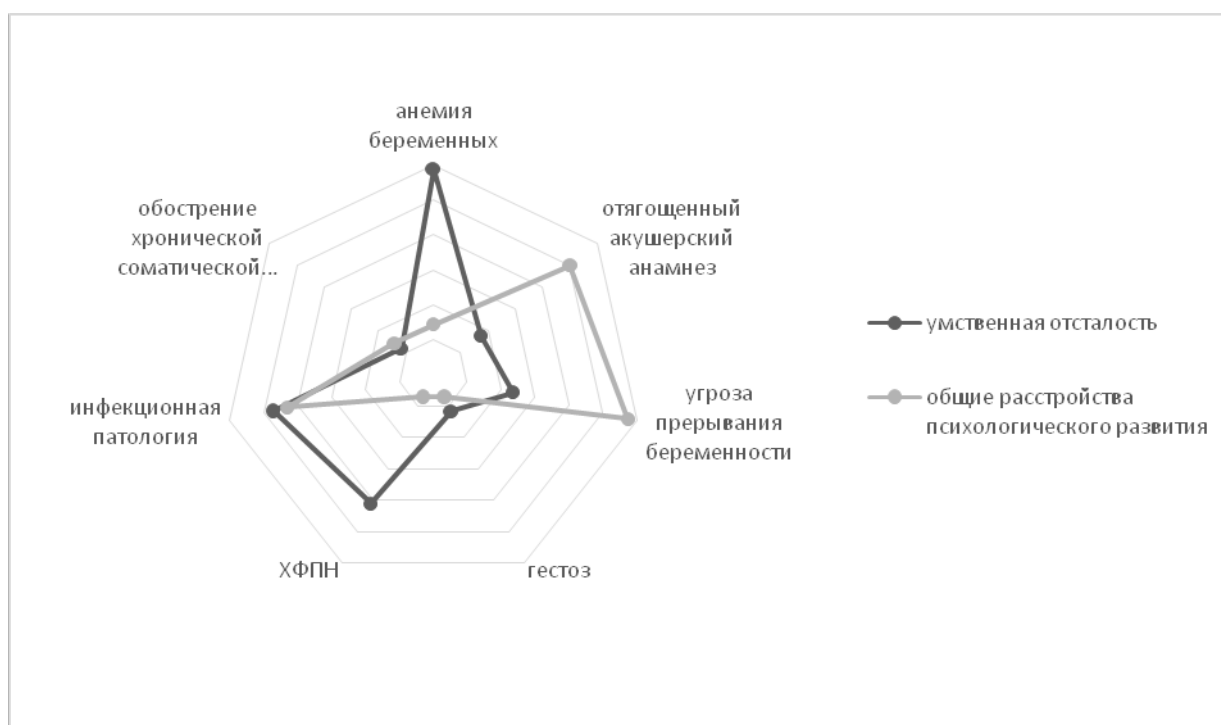


Рисунок 1 – Представленность антенатальных факторов риска развития патологии ЦНС у пациентов с умственной отсталостью и с общими расстройствами психологического развития (в %)

Сравнительный анализ полученных данных позволил установить у детей с умственной отсталостью достоверно более частую встречаемость указаний в антенатальном анамнезе на такие факторы, как анемия беременных ($\chi^2=11,34$ $p=0,011$) и ХФПН ($\chi^2=9,41$ $p=0,025$), а у детей с общими нарушениями психологического развития – на отягощенный акушерский анамнез ($\chi^2=9,48$ $p=0,024$) и угрозу прерывания беременности ($\chi^2=8,17$ $p=0,043$). Полученные данные могут служить косвенным подтверждением гипотезы о различных этиопатогенетических механизмах формирования нарушений психоречевого развития у детей.

Известно, что анемия беременных и ХФПН приводят к неспособности адаптационно-компенсаторных механизмов материнского организма адекватно обеспечивать потребности растущего плода. При этом развивается выраженная перфузионно-диффузионная недостаточность в системе «мать-плацента-плод», что влечет за собой нарушение функции маточно-плацентарного комплекса и развитие хронической гипоксии [6]. Согласно нашей гипотезе, гипоксические процессы вследствие анемии беременных или ХФПН приводят к нарушению формирования преимущественно лобных отделов головного мозга и их связей. Лобные отделы головного мозга являются своего рода «акцептором действия» (по П.К. Анохину) и отвечают за сложную произвольную мнестическую деятельность. Этот отдел ЦНС как филогенетически молодое образование наиболее «восприимчив» к длительному повреждающему экзогенному воздействию. Расстройство функции лобных долей головного мозга приводит к нарушению построения сложных программ деятельности и к замене их либо более простыми формами поведения, либо инертными стереотипами, что сказывается на общем интеллектуальном развитии ребенка и формирует умственную отсталость [7].

Общие расстройства психологического развития, как правило, являются следствием исходно аномальных процессов межнейронного взаимодействия и нарушения формирования нейротрансмиттерных систем. Эти аномалии приводят к неравномерности и избирательности работы высших корковых анализаторов,

снижению процессов корковой регуляции, дисфункции экстрапирамидной и дизэнцефальной систем. Такие антенатальные факторы, как угроза прерывания беременности и отягощенный акушерский анамнез, могут служить косвенным указанием на возможное наличие определенных генетических «поломок» у формирующегося плода и как следствие – развития генетически детерминированного врожденного нарушения созревания мозга. Последнее проявляется нарушением пренатальной дифференцировки нейронов и формирования дендритного дерева, или инвертной арборизацией. Она заключается в том, что не происходит своевременного характерного для внутриутробного этапа онтогенеза ЦНС естественного апоптоза нейроцитов и элиминации сверхкомплектных дендритов. Соответственно в ЦНС образуются «ошибочные» нейрональные сети. За счет усиленного в перинатальном периоде развития спрутинга формируется так называемая абберантная синаптическая реорганизация межнейронной коммуникации [8]. Все вышеописанное приводит к нарушению развития второй сигнальной системы и к формированию общих нарушений психологического развития.

Заключение. Результаты проведенного анализа указывают на то, что осложненное течение беременности оказывает значимое влияние на дальнейшее развитие ребенка, приводя в ряде случаев к инвалидизации в связи с психоречевой патологией в виде сенсорных, двигательных, речевых, поведенческих и интеллектуальных нарушений. Полученные нами результаты свидетельствуют о дифференцированном влиянии антенатальных факторов риска на последующее развитие психоречевых нарушений у пациентов детского возраста. Мы полагаем, что наши данные будут полезны для оптимизации комплексного подхода к ведению беременности с целью определения риска развития осложнений со стороны ЦНС плода и ребенка и их профилактики. Кроме того, необходимо проведение работы среди населения по пропаганде здорового образа жизни, акцентирующее его значение для формирования репродуктивного здоровья будущих родителей и снижения перинатальных факторов риска тяжелых нарушений здоровья и инвалидности у потомства.

Литература

1. Абрамченко, В.В. Беременность и роды высокого риска: руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, – 2004: 400 с.
2. Прусаков, В.Ф. Перинатальная патология мозга и ее последствия. // В.Ф. Прусаков, Е.А. Морозова, В.И. Марулина и др. / Практическая медицина. – 2010; 41: 46–50.
3. Прусаков, В.Ф. Роль перинатальных повреждений нервной системы в формировании неврологической патологии детского возраста. // В.Ф. Прусаков, Е.А. Морозова, В.И. Марулина и др. Вестник современной клинической медицины. – 2016; – 9(2): 65–70.
4. Качурина Д.Р. Особенности психоэмоционального развития и психосоматических дисфункций у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. // Д.Р. Качурина, Л.О. Саулембекова, А.Н. Алмагамбетова / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006; 51(2): 41–43.
5. Шниткова Е.В., Бурцева Е.М., Новиков А.Е. и др. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии. – 2000; 3: 57–59.
6. Соколовская, Т.А. Вклад перинатальных причин в формирование детской инвалидности. Социальные аспекты здоровья населения. – 2008; 8 (4): 4.
7. Lewis M., Kim S.J. The pathophysiology of restricted repetitive behavior // Journal of neurodevelopmental disorders. – 2009; 1(2): 114–132.
8. Мухин, К.Ю. Когнитивная эпиплепIFORMная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. Русский журнал детской неврологии. – 2012; 1: 3–20.

EFFECT OF ANTENATAL RISK FACTORS ON THE FORMATION OF PSYCHIC AND SPEECH DEVELOPMENT DISORDERS IN CHILDREN

Filipovich E.K.¹, Shalkevich L.V.¹, Kudlatch A.I.¹, Litvinova O.S.²,
Khorlikava O.A.³, Shiyanova A.V.⁴

¹Belarusian State Medical Academy of Postgraduate Education

²City Clinical Childs Psychiatric Clinic

³17th City Children's Clinical Ambulance

⁴23rd City Children's Ambulance

Minsk, Republic of Belarus

Abstract. The article deals with the differential influence of antenatal risk factors on the subsequent development of psycho-speech disorders in pediatric patients. It was established that in children with mental retardation there was a significantly more frequent occurrence of indications in the antenatal history of such factors as pregnant anemia ($\chi^2 = 11.34$ $p = 0.011$) and chronic placental insufficiency ($\chi^2 = 9.41$ $p = 0.025$), and in children with general psychological development violations – on the burdened obstetric history ($\chi^2 = 9.48$ $p = 0.024$) and the threat of abortion ($\chi^2 = 8.17$ $p = 0.043$). It is assumed that the established differences can be explained by the etiopathogenetic features of the psychic and speech developmental disorders formation mechanisms.

Key words: perinatology, antenatal factors, psychic and speech development.

Поступила 01.08.2019

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ ПОДРОСТКОВ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Хоха Р.Н.¹, Парамонова Н.С.¹, Малышко Н.А.²

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

²УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости атопическим дерматитом (АД) подростков Гродненской области в период 2008–2018 гг. Представлены среднесуточные тенденции динамики заболеваемости. С помощью кластерного анализа составлена картограмма с выделением территорий с низкой, ниже среднего, средней, выше среднего и высокой заболеваемостью АД. Изучение динамики эпидемиологических характеристик эволюции АД у подростков будет способствовать решению проблемы распространенности аллергических заболеваний у взрослых.

Ключевые слова: атопический дерматит, заболеваемость, тенденции динамики, подростки.

Введение. Во всем мире наблюдается устойчивый рост распространенности аллергии: в настоящее время у 30–40 % населения выявляют одно или несколько аллергических заболеваний (АЗ). Значительную долю пациентов составляют дети и подростки, по мере взросления которых распространенность аллергии будет продолжать увеличиваться [1]. Одной из актуальных проблем аллергологии является проблема атопического дерматита АД.

Цель работы: оценить заболеваемость АД детей Гродненской области в возрасте 15–17 лет в период 2008–2018 гг.

Материалы и методы исследования. Проведена ретроспективная оценка заболеваемости (показатель первичной заболеваемости) АД детей Гродненской области в возрасте 15–17 лет. Сведения о показателе первичной заболеваемости получены из годовой формы отчета «Форма 1 – дети». Для выявления основных закономерностей динамики проведен анализ заболеваемости АД в период с 2008 г. по 2018 г. с использованием методов статистического изучения динамических рядов.

Рассчитывали следующие показатели тенденции по формулам:

формула расчета значения среднего абсолютного прироста (убыли):

$$\overline{\Delta y} = \frac{y_n - y_1}{n - 1},$$

формула расчета значения среднего темпа роста (убыли):

$$\overline{T}_p = \sqrt[n-1]{\frac{y_n}{y_1}} * 100\%,$$

где y_1 – начальный уровень ряда, y_n – конечный уровень ряда, n – число рядов;

формула расчета значения среднего темпа прироста (убыли):

$$\overline{T}_{np} = \overline{T}_p - 100\%$$

С целью определения тенденции динамики заболеваемости АД на определенной территории проведено выравнивание динамических рядов за 11 лет методом наименьших квадратов. Выраженность тенденции ряда рассчитывали по критериям, предложенным В.Д. Беляковым с соавт. (1981 г.). Пересчет среднееголетнего показателя осуществлялся на 100 тысяч детского населения в возрасте 15–17 лет. Данные представлены в виде 95 % доверительного интервала (ДИ) для среднего. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета прикладных данных STATISTICA, версия 6.

Результаты исследования и обсуждение. Среднееголетний показатель заболеваемости АД в период 2008–2018 гг. составил 164,75 (95 % ДИ: 143,96–185,54) на 100 тыс. детей в возрасте 15–17 лет. Региональные особенности среднееголетнего показателя заболеваемости АД подростков представлены на рисунке 1.

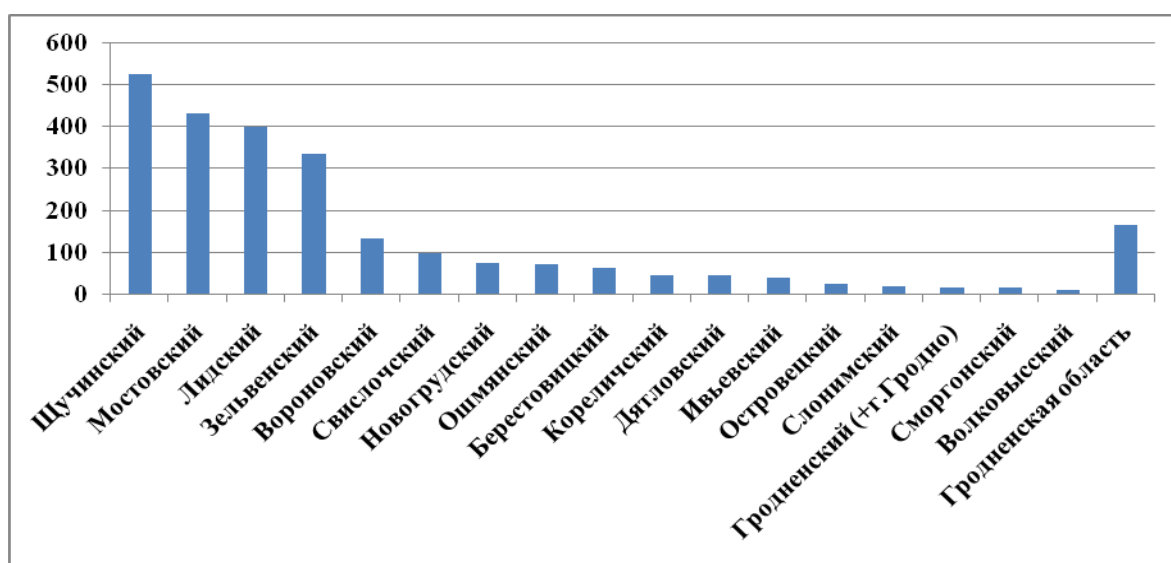


Рисунок 1 – Региональные особенности среднееголетнего (2008–2018 гг.) показателя заболеваемости АД детей в возрасте 15–17 лет

Как видно из представленного рисунка за анализируемый 11-летний период превышение среднего областного показателя ($p < 0,05$) отмечается в Щучинском (527,09, 95 % ДИ: 371,75–682,43), Мостовском (432,94, 95 % ДИ: 299,46–566,41), Лидском (400,12, 95 % ДИ: 263,38–536,85) и Зельвенском (334,62, 95 % ДИ: 140,87–528,36) районах. Низкий по сравнению со средним областным среднегодовалый показатель заболеваемости ($p < 0,05$) АД в этот период зарегистрирован в Сморгонском (14,46, 95 % ДИ: –9,87–38,79), Слонимском (17,43, 95 % ДИ: –3,84–38,69), Ошмянском (70,83, 95 % ДИ: 19,0–121,74), Гродненском (+ г. Гродно) (15,17, 95 % ДИ: 7,59–22,75), Волковысском (9,89, 95 % ДИ: –1,69–21,48), Дятловском (43,46, 95 % ДИ: 2,06–84,87), Ивьевском (38,4, 95 % ДИ: –24,04–100,84), Островецком (23,17, 95 % ДИ: –13,5–59,85) районах. На территории остальных районов области среднегодовалый показатель заболеваемости АД не отличался от среднего областного уровня ($p > 0,05$) и составил в Берестовицком районе 60,91, 95 % ДИ: –39,7–161,51, в Вороновском районе 131,44, 95 % ДИ: –8,99–271,86, Кореличском районе 44,64, 95 % ДИ: –54,82–144,09, Новогрудском районе 74,6, 95 % ДИ: –24,43–173,63, Свислочском районе 97,19 95 % ДИ: –0,19–194,58 на 100 тыс. детей в возрасте 15–17 лет.

Анализ по годам показал, что максимальная заболеваемость подростков АД отмечалась в 2011 году, минимальная – в 2010 году (рисунок 2). С 2008 г. отмечается снижение заболеваемости с 173,9 до 150,2 на 100 тыс. детского населения. Средний темп роста/убыли заболеваемости АД по области в период 2008–2018 гг. составил 98,54 %.

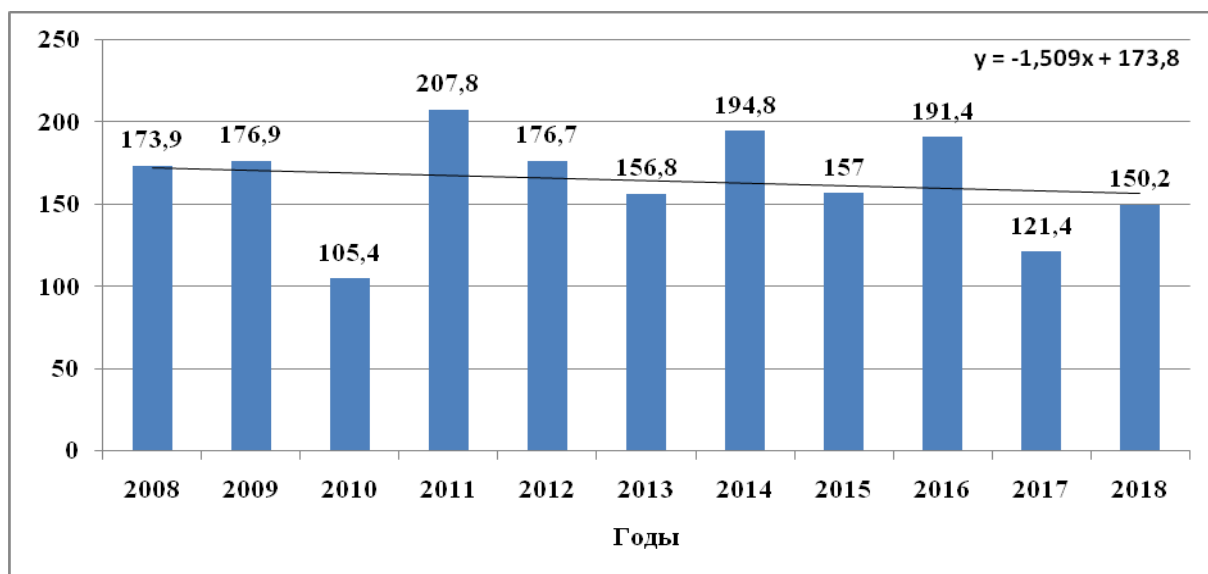


Рисунок 2 – Динамика заболеваемости АД у детей в возрасте 15–17 лет в период 2008–2018 гг.

Ранжирование средних показателей тенденции динамики заболеваемости АД в период 2008–2018 гг. по территориальному признаку представлено в таблице. Как видно из этой таблицы на территории 5 районов области (Дятловский, Новогрудский, Ошмянский, Свислочский, Щучинский) наблюдается средний темп роста (убыли) более 100 %. Средний темп роста (убыли) менее 100 % установлен в Гродненском (+г. Гродно), Берестовицком, Вороновском, Зельвенском, Лидском, Мостовском, Островецком и Слонимском районах области. Скорость нарастания изменений заболеваемости АД в анализируемый период в целом по области была умеренной, средний темп прироста/убыли составил –1,46 %, и была неодинакова в разных регионах области. Выраженная скорость нарастания (> 5 %) наблюдается на территории 7 районов, умеренная (1–5 %) – на территории 4 районов. В Новогрудском районе

у подростков отмечается стабилизация динамики (<1 %) заболеваемости АД. В целом по области тенденция динамики заболеваемости АД характеризуется средним абсолютным приростом/убылью –2,37 на 100 000 детей 15–17 лет с самым высоким в Зельвенском районе и самым низким в Гродненском (+г. Гродно) районе.

Таблица – 1 Средние показатели тенденции динамики заболеваемости АД детей в возрасте 15–17 лет в период 2008–2018 гг. Ранжирование по территориальному признаку

Район	Средний темп прироста (убыли), %	Средний темп роста (убыли), %	Средний абсолютный прирост (убыль) на 100 тыс. д. н.
Гродненский (+ г. Гродно)	–1,15	98,85	–0,32
Берестовицкий	–18,04	81,96	–50,04
Волковысский	–	–	–
Вороновский	–10,29	89,7	–19,61
Дятловский	21,73	121,73	35,2
Зельвенский	18,49	81,51	–75,81
Ивьевский	–	–	–
Кореличский	–	–	–
Лидский	–4,83	95,17	–15,85
Мостовский	–1,34	98,66	–6,57
Новогрудский	0,81	100,81	1,0
Островецкий	–4,35	95,65	–6,28
Ошмянский	12,61	112,61	13,93
Свислочский	1,67	101,67	4,18
Слонимский	–11,38	88,62	–8,26
Сморгонский	–	–	–
Щучинский	8,73	108,73	43,73

Примечание: «–» – затруднена оценка из-за недостаточного объема информации

С помощью кластерного анализа были выделены территории с низкой (16 – Сморгонский, 15 – Слонимский, 12 – Островецкий, 3 – Волковысский, 1 – Гродненский (+г. Гродно), ниже среднего (13 – Ошмянский, 14 – Свислочский, 11 – Новогрудский, 2 – Берестовицкий), средней (5 – Дятловский, 7 – Ивьевский, 8 – Кореличский), выше среднего (4 – Вороновский) и высокой (6 – Зельвенский, 9 – Лидский, 10 – Мостовский, 17 – Щучинский) заболеваемостью подростков АД.

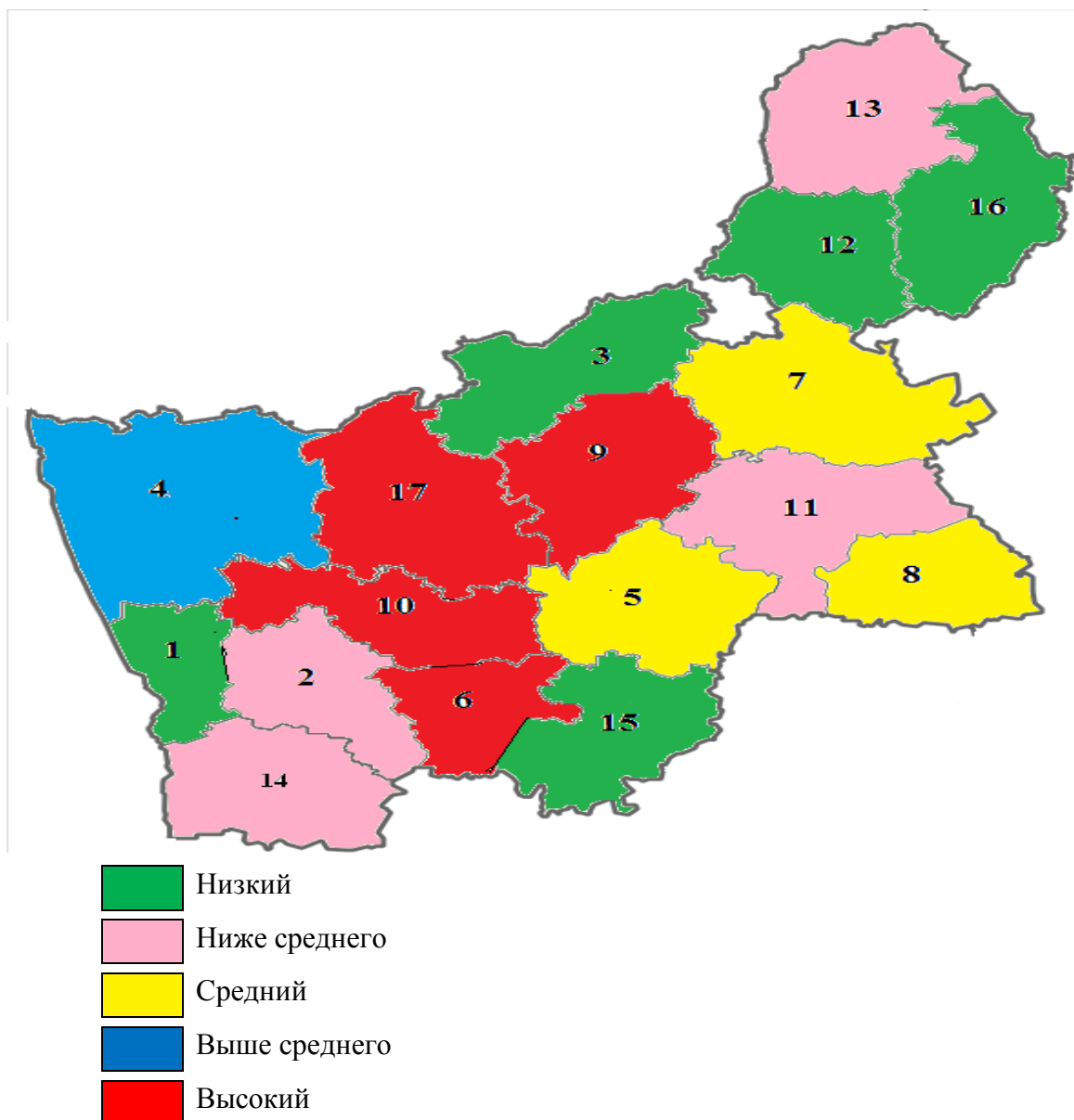


Рисунок 3 – Картограмма заболеваемости АД детей Гродненской области в возрасте 15–17 лет в период 2008–2018 гг.

Заключение. В результате проведенного исследования в Гродненской области установлены региональные особенности заболеваемости АД детей в возрасте 15–17 лет. В период 2008–2018 гг. выявлена тенденция к снижению заболеваемости АД, средние показатели тенденции динамики на территории области в течение 11 лет характеризуются умеренной скоростью нарастания показателя заболеваемости АД. Полученные результаты могут быть полезны в целях определения факторов риска, действующих на различных территориях, а также для профилактики аллергических заболеваний у детей и взрослых.

Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» / А.Г. Чучалин [и др.]; под ред. А.Г. Чучалина. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Оригинал-макет, 2017. – 160 с.

MORBIDITY OF ATOPIC DERMATITIS OF ADOLESCENTS OF THE GRODNO REGION

Khokha R.N.¹, Paramonova N.S.¹, Malyshko N.A.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Grodno, Republic of Belarus

Abstract. A retrospective analysis of the incidence of atopic dermatitis in adolescents of the Grodno region in the period 2008–2018 was carried out. The average long-term trends in the dynamics of morbidity are presented. With the help of cluster analysis a cartogram was compiled with the selection of areas with low, below average, average, above average and high incidence of blood pressure. Studying the dynamics of the epidemiological characteristics of the evolution of blood pressure in adolescents will help to solve the problem of the prevalence of allergic diseases in adults.

Keywords: atopic dermatitis, incidence, trends, adolescents.

Поступила 17.06.2019

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКИЙ ДЕБЮТ В НЕОНАТАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ

Чехович Г.И.

НАО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Резюме. В статье изучались особенности клинической картины врожденной дисфункции коры надпочечников у новорожденных детей в возрасте 14–28 дней. Выявлено, что клиническим дебютом заболевания у новорожденных является постнатальная гипотрофия в сочетании с неврологическими и кожным симптомами.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, новорожденный ребенок, постнатальная гипотрофия.

Введение. На правильное как внутриутробное, так и на постнатальное развитие ребенка большое влияние оказывают гормоны [2, 6]. Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – обобщенное название для ряда генетических отклонений в синтезе кортикостероидов в надпочечниках [1, 3]. В свою очередь синтез кортикостероидов зависит от активности генетически детерминированных ферментов 21-гидроксилазы и 11-гидроксилазы. Уменьшение выработки кортизола приводит к повышенной секреции адренкортикотропного гормона (АКТГ) и андрогенов. Увеличение синтеза АКТГ сопровождается гиперплазией надпочечников, различными клиническими стигмами и функциональными нарушениями в организме. Большая концентрация андрогенов приводит к деформациям половых органов по изо- или гетеросексуальному типу, а также к чрезмерному росту волос на лице и по всему телу. В медицинской практике классифицируют три формы врожденной дисфункции коры надпочечников: 1. неосложненная, или вирильная форма, связана с небольшим дефицитом 21-гидроксилазы; 2. сольтеряющая форма ВДКН, характеризуется более глубоким дефицитом данного фермента; 3. гипертоническая форма, возникает в результате значительной нехватки фермента 11-гидролактазы. У детей младшего возраста сольтеряющая форма ВДКН проявляется чаще рвотой, не провоцируемой кормлением; частым жидким стулом. Кроме того, быстро появляются и нарастают признаки дегидратации, а вместе с ними: потеря массы тела; падение АД; сухость кожи

и слизистых оболочек; потемнение кожи [4, 6]. Известно, что врожденные нарушения функции надпочечников формируются внутриутробно и приводят к рождению младенца уже с данной патологией. В современной литературе имеется достаточно сведений по реализации ВДКН у детей в различных возрастных периодах [2, 4, 5, 6, 7]. Однако особенности клинического начала и течения ВДКН в неонатальном периоде освещены недостаточно. Актуально также и то, что при ранней выписке младенцев из родильного дома, врач не всегда вовремя выявляет данное заболевание у новорожденного в амбулаторных условиях.

Цель работы: установить основные, начальные клинические симптомы сольтеряющей и смешанной форм ВДКН у новорожденных детей.

Материалы и методы исследования. В настоящей группе исследования было 10 новорожденных детей (7 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 14 до 28 дней жизни. Младенцы поступили в стационар с жалобами на отказ от груди, слабое сосание и потерю массы тела, без жалоб на рвоту и жидкий стул. В процессе наблюдения все дети в условиях городской детской больницы прошли лабораторное обследование крови и мочи, включая биохимический и гормональный статус. Инструментальное обследование включало проведение ультразвукового обследования брюшной полости, эхокардиографию и нейросонографию. Так же все младенцы осмотрены детским эндокринологом.

Результаты исследования и их обсуждение. Все новорожденные исследуемой группы родились от доношенной беременности, с соответствующими гестационному возрасту антропометрическими показателями. При изучении антенатального анамнеза у этих детей значимых неблагоприятных факторов не выявлено. Только двое детей в интранатальном периоде имели факторы риска, т.к. родились оперативным путем. Ранний неонатальный период так же протекал у исследуемых детей без осложнений. Все младенцы были на исключительно грудном вскармливании по требованию. К 7–12 дню жизни появились жалобы на плохой аппетит, отсутствие прибавки массы тела и формирующуюся постнатальную гипотрофию. При этом младенцы были госпитализированы в специализированное отделение детской больницы с диагнозом: «Нарушение системы пищеварения в перинатальном периоде» и «Умеренная белково-энергетическая недостаточность». После анализа вскармливания только в 20 % случаев выявлена проблема гипогалактии у матери, которая потребовала коррекции. Вместе с тем, дефицит массы тела в исследуемой группе на момент поступления в стационар составлял от 11 % до 24 % (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели массы тела у исследуемых новорожденных

Масса/дети	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Масса при рождении, г	3315	3026	3470	3523	3112	3318	3068	3459	3310	2958
Дефицит массы тела, %	17	19	11	20	21	16	14	24	20	23

Анализируя клинические проявления заболевания, нами были выявлены следующие характерные симптомы (таблица 2).

Таблица 2 – Основные клинические симптомы в исследуемой группе детей

Симптомы	Реализация (%)
Постнатальная гипотрофия (белково-энергетическая недостаточность)	100
Цвет кожных покровов (серый, мраморный)	100
Неврологические симптомы (мышечная гипотония, гипорефлексия)	90
Вирилизация половых органов (изосексуальный тип)	20

Как видно из таблицы у всех детей на фоне снижения аппетита отмечалась постнатальная гипотрофия, серость и мраморность кожных покровов, выраженная мышечная гипотония и у двух мальчиков отмечался большой половой член и пигментированная мошонка. Измерение артериального давления у младенцев не выявило значимых отклонений. В ходе исследования все младенцы прошли лабораторное и инструментальное обследование. Исследованы биохимические показатели крови (общий белок, альбумин, печеночные фракции, глюкоза, креатинин, мочевины, лактат, СРБ), газы крови и электролиты, гормональный надпочечниковый статус, общий анализ мочи. Дифференциальные показатели крови (средние значения) детей представлены в таблице 3. У всех исследуемых детей отмечались гипонатриемия, гиперкалиемия, повышение уровня предшественника стероидогенеза 17-ОН прогестерона, адренкортикотропного гормона гипофиза и тестостерона при низком уровне кортизола.

Таблица 3 – Лабораторные показатели крови в исследуемой группе новорожденных

Показатели	Среднее значение
натрий	118,19 ± 13,7 ммоль/л
калий	7,03 ± 0,87 ммоль/л
хлор	90,2 ± 10,43 ммоль/л
тестостерон	1,19 ± 0,17 пг/мл
17-ОН прогестерон	19,66 ± 2,09 нмоль/л
Кортизол	94 ± 17,6 нмоль/л
АКТГ	161,7 ± 28,6 пг/мл

Другие биохимические показатели крови, газовый состав крови и общий анализ мочи не имели существенных отклонений от нормы.

При инструментальном обследовании детей были визуализированы различные малые аномалии развития. Так, на УЗИ брюшной полости у 40 % детей выявлена дополнительная доля селезенки, в 10 % (1 ребенок) – очаговое образование правой доли печени, в 30 % – перегиб желчного пузыря, у 60 % детей – гепатомегалия. Вместе с тем, практически у всех исследуемых детей, а именно в 90 % случаев, при ультразвуковом исследовании выявлена гиперплазия надпочечников, в 10 % исследований это заключение было под вопросом.

При эхокардиографии у всех детей выявлены или функционирующие фетальные коммуникации, или малые аномалии развития сердца: открытое овальное окно – 80 %, открытый аортальный проток – 40 % (гемодинамически незначимый), дополнительная хорда левого желудочка – 60 %. При проведении нейросонографии были получены следующие данные: структурных изменений не выявлено – 50 %, субэпидемальная киста – 30 %, усиление ЛСК в ПМА – 50 %.

Кроме того, все дети осмотрены детским эндокринологом. Диагноз «Врожденная дисфункция коры надпочечников» типирован узким специалистом. Назначено патогенетическое лечение и определен план наблюдения.

Заключение и выводы. Полученные данные свидетельствуют, что у новорожденных детей врожденная дисфункция коры надпочечников сольтеряющая и смешанная формы клинически проявляется со второй-третьей недели жизни. И первым дебютом заболевания может быть только нарушение толерантности к пище. Нарастающая гипотрофия не корригируется введением докорма, а наоборот усугубляется поведенческими реакциями младенца: слабость, вялость, отказ от груди. На этом фоне нарастает бледность и мраморность кожных покровов, мышечная гипотония, снижаются рефлексы врожденного автоматизма. Вирильная форма ВДКН по изосексуальному типу требует внимательной оценки клинического статуса ребенка,

в частности его половых органов. Данное исследование позволило сделать нам следующие выводы:

1. Клиническим дебютом врожденной дисфункции коры надпочечников у новорожденных детей является постнатальная гипотрофия с дефицитом массы тела более 11 %.

2. Для ВДКН сольтертяющей и смешанной формы у новорожденных характерны неврологические симптомы (мышечная гипотония, гипорефлексия) без наличия неблагоприятных ante- и интранатальных факторов.

3. Выраженная бледность и мраморность кожных покровов, в сочетании с неврологической симптоматикой и гипотрофией может являться клиническим признаком врожденной дисфункции коры надпочечников у новорожденных.

Литература

1. Солнцева, А. В. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: учебно-методическое пособие / – Минск: БГМУ, 2018.- 24 с.

2. Базарбекова, Р.Б. Руководство по эндокринологии детского и подросткового возраста / Алматы, 2014. – С.252

3. Дзенис, И.Г., Евграфов О.В.,БыковаЕ.К.Врожденная дисфункция коры надпочечников – обнаружение новой мутации гена 21-гидроксилаза / Вестник РАМН, 2014

4. Шайтарова А.В. Скрининг врожденной дисфункции коры надпочечников: причины и следствия ошибок метода/ Автореферат работы к.м.н.- Тюмень, 2011.- 22 с.

5. Андреева Е.Н, Ужегова Ж.А.,Врожденная дисфункция коры надпочечников (Адреногенитальный синдром) скрининг, диагностика, лечение. // Методические рекомендации.– Москва, 2010.– 27 с.

6. Руководство по детской эндокринологии / под ред. Ч.Г.Д. Брука, Р.С. Браун; пер. с англ. В.А. Петерковой. Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2009. 341 с.

7. Sperling, M.A. Pediatric Endocrinology / M. A. Sperling. New York: Alan R. Liss. – 2014. p. 471–532.

CONGENITAL DYSFUNCTION OF THE ADRENAL CORTEX: CLINICAL DEBUT AT NEONATAL AGE

Chekhovich G.I.

JSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, Republic of Qazaqstan

Summary. The article the peculiarities of the clinical picture of congenital dysfunction of the adrenal cortex in newborn children in the age of 14–28 days were studied. It was revealed that the clinical debut of congenital dysfunction of the adrenal cortex in newborns is postnatal hypotrophy with a body mass deficit of more than 11 %. Neurological symptoms (muscular hypotension, hyporeflexia) without unfavorable ante- and intranatal factors are characteristic of CDAA in salt and mixed forms in newborns. Marked pallor and marbling of the skin, in combination with neurological symptoms and N malnutrition may be a clinical sign of congenital dysfunction of the adrenal cortex in newborns.

Keywords: congenital dysfunction of the adrenal cortex, newborns, postnatal hypotrophy.

Поступила 03.10.2019

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ В БЕЛАРУСИ: ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ЧАСТОТЫ, СПЕКТР, СТРУКТУРА, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Венчикова Н.А., Мараховская Э.И., Крицкая Т.М., Савенко Л.А.,
Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.А., Хмель Р.Д., Наумчик И.В.

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

Резюме. Представлены результаты анализа популяционной частоты, спектра, структуры, возможностей и эффективности пренатальной диагностики врожденных пороков развития легких в Беларуси за 2008–2017 гг. В работе использованы база данных Белорусского регистра врожденных пороков развития и данные архива ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Ключевые слова: врожденный порок развития, популяционная частота, ультразвуковое исследование, пренатальная диагностика.

Введение. Пренатальная диагностика аномалий развития, вносящих существенный вклад в младенческую и детскую смертность, в инвалидность и заболеваемость, является важной задачей современного здравоохранения. По данным EUROCAT ежегодно в мире у 1 из 33 новорожденных наблюдается врожденный порок развития (ВПР), почти 300 тысяч детей с пороками умирает в первые 4 недели жизни, примерно 3,2 миллиона детей имеют инвалидность различной степени тяжести, обусловленную этой патологией [1]. ВПР легких (ВПРЛ) составляют от 5 % до 19 % всех врожденных аномалий человека, при хронических воспалительных заболеваниях органов дыхания обнаруживаются в 8–9 % случаев [2]. Популяционные частоты (ПЧ) известны лишь для отдельных нозологических форм ВПРЛ, так, например, частота кистозно-аденоматозного порока развития легкого (КАПРЛ) по данным EUROCAT составляет 1,05:10000 с колебаниями от 0,58:10000 (Австрия) до 1,42:10000 (Бельгия) [1]. Аплазия, агенезия легкого встречается с частотой 1:10000–15000 [3].

Современные возможности ультразвуковых (УЗ) технологий позволяют пренатально диагностировать многие формы аномалий развития легких, преимущественным сроком является 2 триместр беременности [4–6]. В последние годы для пренатальной дифференциальной диагностики этой группы пороков с успехом применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) [7].

Снижение генетического груза в популяции, предупреждение рождения детей с тяжелыми некурабельными ВПР требует совместных усилий специалистов в области генетики, лучевой диагностики, акушерства, неонатологии, педиатрии, детской хирургии и др. и включает разработку клинической стратегии и тактики ведения беременности, родов и новорожденных в каждом конкретном случае. С учетом изложенного, изучение возможностей комплексной пренатальной диагностики ВПРЛ является весьма актуальным.

Цель исследования: оценить с использованием базы данных БР ВПР и данных архива ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» ПЧ, спектр, структуру, возможности и эффективность пренатального выявления ВПРЛ в Беларуси.

Материалы и методы исследования. Для анализа количества, ПЧ и эффективности пренатальной диагностики (ЭПД) ВПРЛ в республике, использовали компьютеризированную базу данных системы мониторинга Белорусского регистра ВПР (БР ВПР), учитывающую все случаи ВПР у живорожденных, мертворожденных и плодов в соответствии с МКБ-10, за период 2008–2017 гг., и данные архива ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». При пренатальном выявлении некурабельных ВПР и последующей элиминации пораженных плодов проводилась патоморфологическая верификация диагнозов. Пренатальные УЗ исследования (УЗИ) осуществлялось на УЗ аппаратах высокого и экспертного класса, оснащенных датчиками конвексного и эндополостного типов, опциями, позволяющими провести доплерометрическое исследование. Для уточнения пренатального диагноза применяли МРТ, 1,5 Тл.

Результаты исследования и обсуждение. С использованием базы данных БР ВПР установлено, что за исследуемый период в республике было выявлено 718 случаев ВПРЛ, их ПЧ составила 0,64 %, ЭПД, отношение пренатально диагностированных некурабельных форм пороков к общему количеству выявленных, была 68,3 %. Спектр ВПРЛ был представлен гипоплазией легких (ГЛ) – 361/50,3 % случаев, ПЧ 0,32 %, ЭПД 71,4 %; КАПРЛ – 180/25,1 % случаев, ПЧ 0,16 %, ЭПД 75,3 %; легочной секвестрацией (ЛС) – 47/6,5 % случаев, ПЧ 0,04 %, ЭПД 51,4%; прочими аномалиями развития легких (агенезия, аплазия, добавочное легкое, подковообразное легкое, врожденная эмфизема легкого, гиперплазия легких и др., а также неуточненные аномалии легких) – 130/18,1 % случаев, ПЧ 0,12 %, ЭПД 57,2 %.

Анализ структуры проведен для 713 случаев ВПРЛ. Показано, что изолированных форм пороков было 282/39,6 % случая, в составе множественных ВПР (МВПР) – 431/60,4 % случай. Структура отдельных нозологических форм ВПРЛ была следующей: изолированные формы – ГЛ 72/20,2 %, КАПРЛ 133/74,3 %, ЛС 33/70,2 %, прочие 44/33,6 %; в составе МВПР – ГЛ 284/79,8 %, КАПРЛ 46/25,7 %, ЛС 14/29,8 %, прочие 87/66,4 %. Наиболее частыми сопутствующими ВПРЛ пороками были аномалии развития костно-мышечной системы (диафрагмальная грыжа, деформация стопы варусная и неуточненная, синдактилия стопы и др.) – 23,1 %, сердечно-сосудистой (дефекты межжелудочковых и межпредсердных перегородок, гипоплазия аорты, стеноз аорты и др.) – 22,7 % и мочевыделительной (аплазия/гипоплазия почек двух- и односторонняя, мегацистис, гидронефроз, аплазия мочеточников и др.) – 17,3 %.

При анализе базы данных БР ВПР и данных архива РНПЦ «Мать и дитя» установлено, что при скрининге беременных ВПРЛ у плода были диагностированы в 1 триместре в 12,1 % случаев, во 2 – в 73,7 %, в 3 – в 15,2 %. Средний срок выявления составил 20,2 недели (16,5 – 21,6 недели). По данным других авторов ВПРЛ пренатально возможно диагностировать в сроке беременности 21,8 недели [6], 22,4 недели [8]. При осмотре плода обращали внимание на локализацию, тип и размер поражения легкого, сопутствующие ВПР других органов и систем. Для уточнения диагноза использовали МРТ плода. При некурабельных аномалиях развития у плода предлагалось прерывание беременности с патоморфологической верификацией диагноза.

Ниже приводим наше клиническое наблюдение случая гипоплазии/аплазии правого легкого плода в ассоциации с МВПР.

Беременная В., 27 лет. Соматически здорова. Беременность вторая, наступила самостоятельно. Первые роды завершились рождением здорового мальчика. Брак неродственный, анамнез не отягощен, вредных привычек не имеет. Направлена в отделение пренатальной диагностики ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 20 недель с диагнозом у плода: дэкстрапозиция сердца, возможно диафрагмальная грыжа, возможно аномалия Эбштейна.

УЗИ и эхокардиография нами проводились на аппарате Voluson E8 в 20 недель беременности. При УЗИ были использованы В-режим и цветовая доплерометрия. Изменения, выявленные у плода, представлены на рисунке.

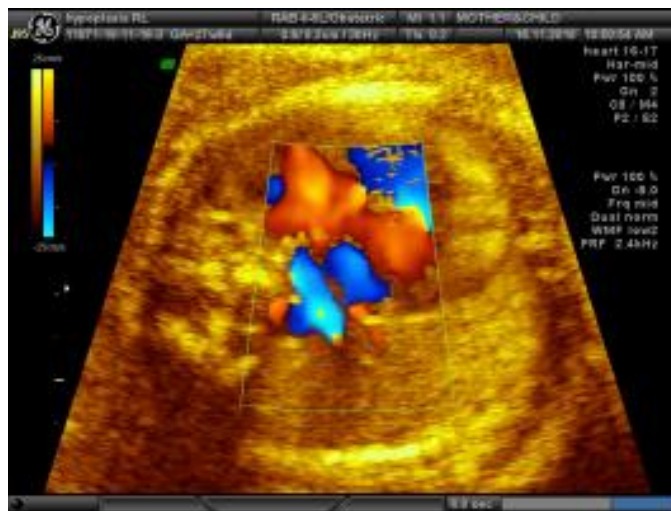


Рисунок – Беременность 20 недель. Гипоплазия правого легкого, декстрапозиция сердца, вторичная кардиомиопатия

Примечание: 1. Правое гипоплазированное легкое. 2. Левое легкое. 3. Сердце.

Диаметр грудной клетки плода в пределах нормы 140 мм (55 центиль), декстрапозиция сердца (без внутригрудных образований, смещающих сердце), сбалансированные желудочки, нормально расположенные магистральные сосуды с ламинарным током в них. При оценке бифуркации легочной артерии выявлена гипоплазия правой легочной артерии, легочные вены левые и правые визуализированы. Диагноз гипоплазия/аплазия правого легкого, вторичная кардиомиопатия. От инвазивной диагностики (амниоцентез) в 20 недель воздержались в связи с инфекцией у матери (кольпит). Проведено медико-генетическое консультирование семьи в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Пациентка, несмотря на возможный неблагоприятный прогноз, приняла решение беременность продолжать.

Результаты динамического наблюдения беременной следующие.

УЗИ в 27 недель беременности. Выраженная гипоплазия/аплазия правого легкого. Декстрапозиция сердца. Вторичная кардиомиопатия.

УЗИ в 32 недели беременности. МВПР. Выраженная гипоплазия/аплазия легкого. Декстрапозиция сердца. Вторичная кардиомиопатия. L-образная почка.

УЗИ в 36 недель беременности. МВПР. Выраженная гипоплазия/аплазия правого легкого. Декстрапозиция сердца. Вторичная кардиомиопатия. L-образная почка. Аномалии больших пальцев кистей (привески).

В 39 недель после спонтанной родовой деятельности беременность завершилась срочными родами. Девочка весом 2700 г с оценкой по шкале Апгар 6 баллов находилась на интенсивной вентиляции легких в отделении интенсивной терапии и реанимации. Постнатальные клинические, радиографические, эхокардиографические исследования новорожденной подтвердили и дополнили результаты пренатального исследования. При компьютерной томографии грудной клетки выявлено: полупозвонки грудного отдела позвоночника в зоне VI-VII, аплазия правого легкого, смещение органов средостения в сторону отсутствующего правого легкого, растяжение левого легкого. При УЗИ брюшной полости – L-образная почка. При клиническом обследовании – большие пальцы кистей сформированы как привески. Проведено

кариотипирование ребенка, кариотип в норме. Смерть наступила на 4 сутки. Патологоанатомический диагноз подтвердил аплазию правого легкого.

Таким образом, нами описан случай пренатальной диагностики гипоплазии/аплазии легкого в составе МВПР. Дифференциальная УЗ диагностика гипоплазии, агенезии и аплазии затруднена в силу схожести их структуры и патогенеза. ГЛ, или маленькое легкое, характеризуется недоразвитием всех структурных элементов, в отличие от агенезии и аплазии, при которых не имеется легочной ткани и отсутствует или имеется рудиментарный главный бронх. Первичная ГЛ встречается при синдромах Поттера, Эдвардса, Фринса, Шерешевского-Тернера, Дауна и др., может входить в состав неклассифицированных комплексов МВПР. Первичная ГЛ, также как и агенезия и аплазия, встречаются крайне редко. Значительно чаще наблюдается вторичная ГЛ. Причинами ее могут быть аномалии сосудов, снабжающих легкое (стеноз легочной артерии, тетрада Фалло и др.); маловодие; сдавление легких при врожденной диафрагмальной грыже, врожденной водянке плода; сдавление легких при деформации грудной клетки (асфиктическая торакальная дистрофия, тяжелый сколиоз, системные скелетные дисплазии); недостаток респираторных движений в пренатальный период вследствие нейромышечных болезней.

Сложности дифференциальной диагностики гипоплазии, аплазии и агенезии у плода обусловлены и тем, что другие аномалии развития легких имеют сходные УЗ признаки, в том числе смещение органов средостения. Причиной такого смещения чаще всего бывает КАПРЛ, ЛС, врожденная диафрагмальная грыжа. Менее частыми могут быть изолированная декстрокардия или декстрапозиция, эмфизема, медиастинальная тератома, нейробластома, синдром гетеротаксии. Причиной затруднения диагностики может быть также невозможность визуализации бифуркации легочной артерии и легочных вен соответствующей стороны. Важным является оценка выходных трактов сердца в случае смещения органов средостения. В большинстве случаев смещение направлено в пораженную сторону. МРТ или компьютерная томография могут быть дополнением к УЗИ и помочь в диагностике. Однако эти методы не всегда доступны. Первичная ГЛ у плода ставится при исключении причин, приводящих к вторичной гипоплазии, и при наличии ассоциированных пороков, на что необходимо обращать особое внимание. Смертность при таких пороках высокая и может составлять 52,8 % [9].

Правое и левое легкие поражаются с одинаковой частотой. Среди выявленных пренатальных случаев соотношение правого легкого к левому составило 5:1, что может быть связано с более легким диагностированием гипоплазии/агенезии правого легкого, чем левого, особенно при значительном смещении органов средостения. При правосторонних поражениях отмечается худший прогноз, что проявляется более частой перинатальной и младенческой смертностью по сравнению с левосторонним процессом, что может быть связано с тем, что выраженные ассоциированные аномалии, сердечно-сосудистые аномалии чаще встречаются при гипоплазии/агенезии правого легкого.

Заключение. С использованием базы данных БР ВПР и архива ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» установлены ПЧ, спектр, структура и ЭПД ВПРЛ в Беларуси. ПЧ этой группы пороков составила 0,66 ‰. Спектр пороков достаточно широкий и представлен преимущественно ГЛ – 50,3 %, КАПРЛ – 25,1 %, ЛС – 6,5 %. Изолированных форм ВПРЛ было 39,6 %, в составе МВПР – 60,4 %. Пренатальная диагностика этих пороков возможна преимущественно во 2 триместре, в среднем в 20,2 недели беременности. Ее эффективность составляет 68,3 %.

Ранняя пренатальная диагностика ВПРЛ, рассмотренная на примере клинического наблюдения случая гипоплазии/аплазии правого легкого плода в ассоциации с МВПР, возможна при использовании УЗИ, которое должно включать не только В-режим, но и доплеровское исследование для оценки легочного кровотока. Диагноз

гипоплазии/аплазии у плода устанавливается в случае невозможности выведения бифуркации легочной артерии и отсутствия выведения легочных вен, впадающих в левое предсердие, особенно при смещении органов средостения. Наличие ассоциированных аномалий также свидетельствует в пользу этого диагноза. Для уточнения диагноза, определения наличия и тяжести сопутствующих пороков, рекомендуется проведение МРТ плода. Прогноз для плода, тактика ведения беременности зависит от локализации порока (сторона поражения) и присутствия сопутствующих аномалий, особенно сердечно-сосудистой системы [2, 3, 9, 10].

Литература

1. EUROCAT. Информационный бюллетень. – 2015 – № 370 (<http://www.eurocat-network.eu>).
2. Khalid K. Congenital lung malformations / K. Khalid // (<http://emedicine.medscape.com/article/905596-overview>).
3. Bianchi D.W, Crombleholme T.M, Dalyon M.E. Pulmonary agenesis. In: Bianchi D.W, Crombleholme T.M, Dalyon M.E., Malone D. (eds). Fetology: Diagnosis and management of Fetal Patient. New York, NY McGraw-Hill; 2010:300–306.
4. Юдина Е.В. Легкие // Пренатальная эхография / Под ред. Медведева М.В. – М.: Реальное Время. – 2005. – С. 341–370.
5. Colon N., Schlegel C., Pietsch J., Chang D.N., Jackson G.P. Congenital lung anomalies: can we resection? // J. Pediatr. Surg. – 2012. – V. 47. – P. 87–92.
6. Медведев М.В., Романенкова О.С., Титова Т.И. Другой взгляд на пренатальную диагностику врожденного кистозно-аденоматозного порока развития легких // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 58–63.
7. Shetty M.K. Abdominal computed tomography during pregnancy: a review of indications and fetal radiation exposure issues // Semin. Ultrasound CT MR. – 2010. – V. 31 (1). – P. 3–7.
8. Gautam, M.S. An atypical presentation of congenital pulmonary airway malformation: a rare case with antenatal ultrasound finding and review of literature / Gauth M.S. et al. // Pol. J. Radiol. – 2017. – V. 82. – P. 299–303.
9. Biyyam D.R., Chapman T., Ferguson M.R., Deutsch G., Dighe M.K. Congenital lung abnormalities: embryologic features, prenatal diagnosis, and postnatal radiologic-pathologic correlation // Radiographics. – 2010. – V. 30. – P. 1721–1738.
10. Gabbare J.A., Galindo A., Rasero P.M., Orbea G.C., Puenete A.J.M. Isolated unilateral pulmonary agenesis: early prenatal diagnosis and long-term follow – up // J. Ultrasound. Med. – 2005. – V. 24. – P. 865–868.

CONGENITAL MALFORMATIONS OF LUNG IN POPULATION OF BELARUS

**Venchikova N.A., Marahovskaja E.I., Kritskaja T.M., Savenko L.A.,
Ershova-Pavlova A.A., Karpenko G.I., Kmel R.D., Naumchik I.V.**

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

Summary. The results of analysis of population frequencies and affectivities of the prenatal diagnosis of congenital lung malformations in Belarus for 2008–2017 years are discussed. The base of the Belarusian register of congenital malformations was used.

Keywords: birth defects, lung defects, isolated defects, multiple malformations, monitoring, population frequency.

Поступила 17.09.2019

ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА: ЭМБРИОЛОГИЯ И ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ (ЧАСТЬ 1)

Гричанюк Д.А., Чуканов А.Н.

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

Резюме. Расщелины верхней губы (РГ) без расщелины неба (РН) или с РН относятся к наиболее частым врожденным порокам развития челюстно-лицевой области, приводящим к тяжелым функциональным и эстетическим дефектам. По данным ВОЗ, рождаемость детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба (РГН) в среднем составляет 1 ребенок на 800 живорожденных. В Республике Беларусь за период 2010–2015 гг. рождаемость детей с данной патологией составила 1:1000. Несмотря на то, что распределение данных отличается по регионам, по оценкам мирового медико-генетического мониторинга, показатель РГ составляет 20–25 %, РГН – 40–50 %, показатель расщелины неба (РН) – 30–35 %. Этиология орофациальных расщелин (ОФР) представлена взаимодействием эндогенных и экзогенных факторов в тератогенетический терминационный период (ТТГ) плода. Диагностика, проведенная на втором этапе ультразвукового скрининга беременных (19–21 неделя), помогает выявить данный порок развития лица. Использование современной трансабдоминальной 3D-ультрасонографии повышает качество антенатальной диагностики РГН. Формирование лицевого отдела головы и ротовой полости имеют характерные особенности развития на этапе эмбриогенеза. Для выявления пороков развития носогубного треугольника и неба у плода ключевым диагностическим методом является эхографическое исследование. Это позволяет более точно и правильно установить диагноз и сохранить время при ультразвуковом обследовании. Проведение эхографической оценки неба до недавнего времени считалось казуистикой, но на сегодняшний день благодаря высокому уровню квалификации врачей-генетиков и наличию современных УЗИ-аппаратов эта проблема решилась. Знание деталей эмбриогенеза помогает врачу при ультразвуковой диагностике беременных, понять и более точно установить диагноз расщелины, что крайне важно для грамотного дальнейшего ведения беременных и начала планирования комплексной реабилитации детей с данной патологией.

Ключевые слова: расщелина губы, расщелина неба, эмбриология лица, расщелины лица, пренатальная диагностика, ультразвуковая диагностика плода.

Введение. ОФР являются наиболее частой и тяжелой краниофациальной мальформацией. Врожденные РГН наиболее часто встречаются у мальчиков, а частота рождаемости детей с данной патологией в разных регионах варьирует в достаточно широких диапазонах. Так, 1:1000 у лиц кавказского региона, 1:500 – азиатских странах, 1:300 в странах Африки. Однако, изолированные расщелины неба (РН) чаще встречаются у девочек и составляют 0,4:1000 живорожденных.

В РБ за последние 5 лет рождаемость детей с РГН составляет 1:1000. Однако это, возможно, связано с увеличением рождаемости детей в республике. Хотелось бы отметить тенденцию к многодетности семей, у которых родился ребенок с врожденным пороком развития лица. Несмотря на то, что распределение расщелин отличается по регионам, по оценкам мирового медико-генетического мониторинга на РГ приходится 20–25 %, РГН – 40–50 % и на РН – 30–35 %. Соотношение расщелин односторонних слева, односторонних справа и двусторонних составляет 6:3:1. Этиология ОФР сложна и мультифакторна, представлена взаимодействием эндогенных (генетика, биологическая неполноценность половых клеток, возраст родителей) и экзогенных факторов (физические, химические, биологические, психические факторы и факторы

окружающей среды) в ТТГ плода. В процессе эмбриогенеза челюстно-лицевая область претерпевает крайне сложные пути своего развития и формирования. Было выявлено достаточно интересных фактов во время детальных исследований, сконцентрированных на специфике происхождения данного порока развития [1].

В развитых странах плановая ультразвукография беременных не должным образом включает в скрининг оценку носогубного треугольника для диагностики расщелин лица. Тем не менее использование современной трансабдоминальной 3D-ультраонографии повышает качество антенатальной диагностики РГН. При обзоре литературы выявлено, что на сегодняшний день встречается достаточное количество публикаций с описанием различного ультразвукового подхода и анализа с 2D и 3D визуализацией лица [1].

В происхождении типичных расщелин лица (расщелин губы и неба) эмбриональные структуры плода, участвующие в формировании челюстно-лицевой области, не соединяются и не срастаются между собой. Знание этих деталей эмбриогенеза помогают врачу при ультразвуковой эхографии плода понять и более точно установить диагноз расщелины, что крайне важно для грамотного дальнейшего ведения беременных и начала планирования комплексной реабилитации детей с данной патологией.

Цель исследования: точная постановка антенатального диагноза расщелин лица путем объединения знаний по ультразвуковой диагностике и эмбриогенеза лица. Для этого были проанализированы отечественные и зарубежные источники, изучены данные республиканского генетического мониторинга на базе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Также обобщены и суммированы различные классификации расщелин.

Развитие верхней губы

Основные морфологические процессы лица соответствуют 4–10 неделям после оплодотворения. Начало формирования верхней губы соответствует 24 дню, а окончание – 37 дню беременности. На 5-й неделе гестации, когда длина эмбриона составляет всего 3 мм, эктодерма, находясь по соседству с нервным валиком, формирует нервную трубку. Перекрест нервных клеток и эктодермы дает начало дальнейшей дифференцировке в эктомезенхиму. Миграция эктомезенхимы происходит по направлению вверх и вокруг головы и участвует в формировании пяти лицевых отростков (лобно-носовой, парные верхнечелюстные и парные нижнечелюстные), окружающих начальную ротовую полость [2, 3, 4].

Лобно-носовой отросток развивается над головным мозгом по средней линии. В течение 5-й недели эмбриогенеза носовая часть лобно-носового отростка формирует два парных эктодермальных утолщения – носовые плакоды (рисунок 1). Каждая носовая плакода путем инвагинации формирует носовые углубления и делит лобно-носовой отросток на медиальный и латеральный. В течение 6-й недели два медиальных носовых отростка путем сливания друг с другом дают развитие средней линии носа, медиальной части и фильтруму верхней губы, резцам и первичному небу. К первичному небу относится часть неба вентральнее от резцового отверстия, в то время как вторичное небо – дорзальнее резцового отверстия. Из латеральных носовых отростков формируются крылья и основания крыльев носа.

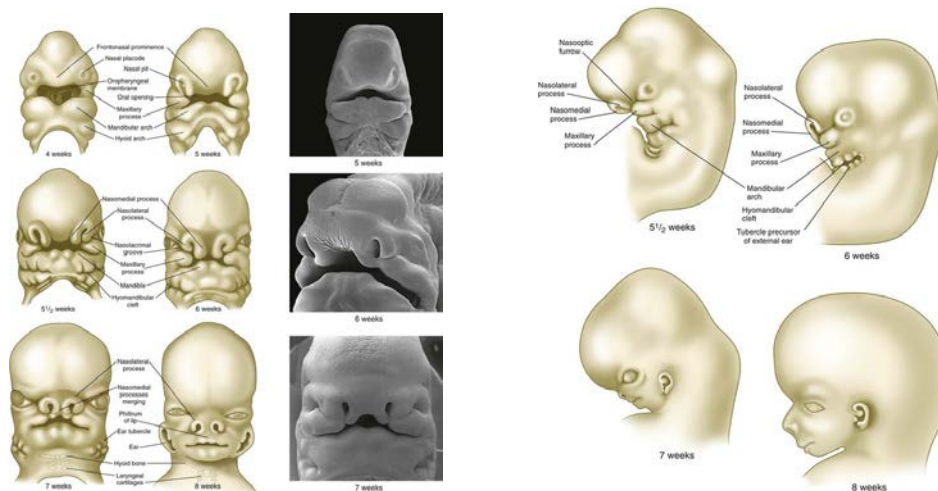


Рисунок 1 – Формирование лицевого отдела головы на этапах эмбриогенеза (4–12 неделя)

Верхнечелюстные отростки по бокам от ротовой полости в течение всей 6-й недели растут вперед, сливаясь с медиальными носовыми отростками, участвуют в формировании латеральной части верхней губы, основной части верхней челюсти и вторичного неба. Путем сливания нижнечелюстных отростков формируется нижняя челюсть и нижняя губа. Объединение лицевых отростков происходит между 4-й и 6-й неделями беременности. Незавершенный процесс слияния между некоторыми лицевыми отростками ведет к формированию расщелин лица различной локализации и направления, односторонней или двусторонней, вертикальных и горизонтальных, скрытых и сквозных, полных и неполных [2, 5].

У пациентов с неполными или скрытыми расщелинами верхней губы дефект может быть ограничен выемкой на границе кожи и красной каймы верхней губы в виде клиновидного дефекта, что, вероятно, происходит при локальной задержке роста и отсутствия окончательного слияния медиальных носовых отростков. При более выраженных дефектах и деформациях расщелина проходит по всем анатомическим структурам верхней губы и полностью разделяет латеральную ее часть от фильтрума и носовой полости. Такого рода расщелины происходят при отсутствии слияния медиальных носовых отростков с верхнечелюстными. Размеры расщелины варьируют в трех плоскостях: сагиттальной, аксиальной и коронарной. Глубина расщелины может варьировать как в пределах только мягких тканей верхней губы, так и осложненной расщелиной костных структур верхней челюсти. Нормальный процесс формирования неба начинается в области резцового отверстия, а продолжается, и завершается в дистальном направлении. Процесс слияния верхней губы начинается краниально (от основания носа) и завершается в каудальном направлении (по направлению к красной кайме). То есть не может быть изолированной расщелины твердого неба без нарушения целостности мягкого неба и не может быть врожденного дефекта кожи верхней губы без нарушения целостности нижних отделов нижней губы (красной каймы), а наоборот – возможно.

Косые оро-фациальные расщелины могут поражать какую-либо из сторон лица с возможным поражением орбиты соответствующей стороны. Данный вид расщелин составляет менее 1 % всех лицевых расщелин и может быть классифицирован согласно анатомической классификации Tessier's (1976 г.) (рисунок 2). Синдромы со срединными расщелинами могут быть разделены на две группы:

- 1) синдром межчелюстной агенезии-голопрозэнцефалии;
- 2) синдром фронто-назальной дисплазии.

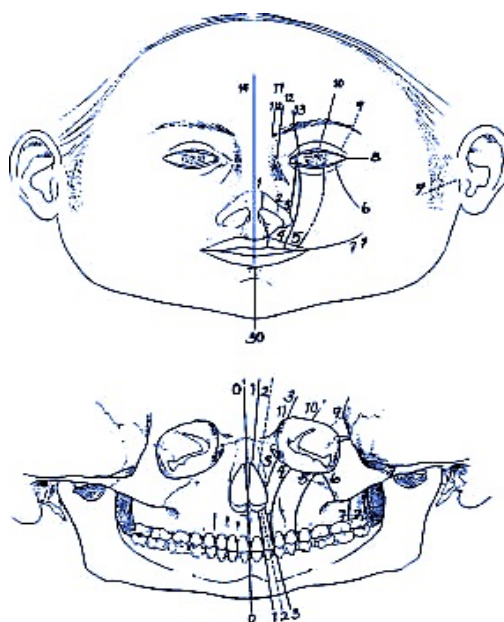


Рисунок 2 – Классификация oro-фациальных расщелин Tessier's 1976 г.

Срединные расщелины лица возникают при отсутствии слияния или неполном слиянии медиальных носовых отростков, которые также участвуют в формировании межчелюстной кости. Фронтно-назальная деформация при синдроме межчелюстной агенезии-голопрозэнцефалии, впервые описанном W. DeMyer в 1963 г., а затем Demyer, ассоциирована с гипотелоризмом, голопрозэнцефалией и деформацией лица от циклопии до срединной расщелины лица, сопровождающаяся агенезией межчелюстной кости. Синдром фронтно-назальной дисплазии, впервые описанный W. DeMyer в 1967 г., обычно сопровождающийся агенезией мозолистого тела, ассоциирован с деформацией носа и гипертелоризмом. В этих случаях реконструктивные хирургические операции возможны на ранних этапах роста и развития с целью нормализацию и улучшения качества жизни ребенка.

Развитие неба

Эмбриогенез неба начинается с конца 5-й недели и продолжает формироваться до 12-й недели беременности. В развитии неба играют роль две анатомические составляющие: первичное и вторичное небо. Первичное небо формирует начальную изоляцию ротовой и носовой полости. Наиболее важны четыре типа клеток развития неба: 1) клетки мезенхимы находятся в нервном гребне (производные мезенхимы неба); 2) клетки эктодермы (производные эпителиальной выстилки); 3) перидермальные клетки (более апикальный уровень); 4) производные миогенных клеток, включены в мезодерму черепа, участвующую в формировании мягкого неба [3].

Первичное небо, формируясь в течение 6-й недели эмбрионального развития между медиальными носовыми отростками, является основой для формирования четырех верхних резцов, резцового отверстия и резцового канала.

Вторичное небо подразделяется на твердое и мягкое небо и разделяет полость рта от полости носа. Формирование вторичного неба происходит путем соединения мезенхимы нервного гребня с внутренней поверхностью верхнечелюстного отростка и последующего вытягивания двух небных выступов данного отростка вертикально по обе стороны от языка. По мере роста и развития нижней челюсти язык опускается. Небные выпячивания впоследствии ротируются в горизонтальное положение над спинкой языка и подвергаются интрамембранозной оссификации с формированием небных отростков верхней челюсти и небной кости на протяжении 2/3 всего неба. Переход неба из вертикального в горизонтальное положение происходит на 8-й неделе беременности и завершается в течение нескольких часов. Заслуживает внимание и тот

факт, что наблюдаются различия во времени закрытия неба по половому признаку. Так у мальчиков на несколько дней раньше начинаются процессы подъема и слияния отростков, чем у девочек. Так же, как и формирование верхней губы, последующее соединение небных отростков – невероятно сложный процесс. Перед соединением небные выступы имеют два тонких клеточных слоя. Впоследствии наружный слой затрагивает процесс апоптоза, и выживает только базальный эпителиальный слой, которым выстлан медиальный край каждого небного выступа. Рост выступов к центру навстречу друг к другу формирует срединный эпителиальный шов. В результате дегенеративных процессов в зоне шва происходит мезенхимальное сращение между небными выступами. Соединение небных отростков из выпячиваний начинается позади резцового отверстия и продолжается дистально с последующим закрытием неба, по типу «застежки-молнии» (рисунок 3). В течение некоторого времени происходит дальнейшее слияние с перегородкой носа и первичным небом. Постепенно, в процессе окостенения происходит формирование твердого неба. В дистальной части неба костная ткань не образуется, а в результате дальнейшего соединения формируется мягкое небо и язычок [2, 3].

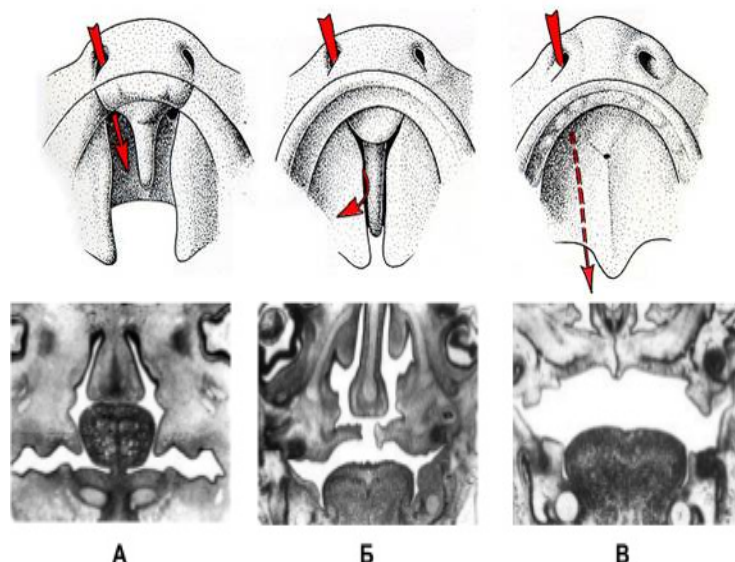


Рисунок 3 – Развитие неба на этапах эмбриогенеза (4–10 неделя)

Результатом нарушения процесса слияния неба, который происходит между 9-й и 12-й неделями гестации, под действием любого генетического, физического, химического, или другого тератогенного фактора, является расщелина вторичного неба. В механизме очередности закрытия и соединения небных отростков, начинающемся от резцового отверстия идвигающегося в дистальном направлении, невозможно появление изолированной расщелины твердого неба с формированием нормальной анатомии мягкого неба, как было указано выше. То есть, если в начальной стадии соединения происходит сбой, то дальнейшего процесса слияния небных отростков не происходит. Это подразумевает, что если мягкое небо интактно, то всегда будет интактно твердое небо. Только в редких случаях была описана фенестрация по середине небного шва, и эти случаи, скорее всего, являлись результатом травмы, а не нарушением процессов слияния небных отростков. Особенно уязвимыми в данном случае являются субмукозные расщелины. Однако опыты на мышах показали и тот факт, что при первичном воздействии на центральную часть переднего отдела неба процесс слияния происходил в обоих направлениях – переднем и заднем [3].

Патология развития нижней челюсти и формирование расщелины неба могут быть связаны одной причиной. Двусторонняя нижнечелюстная гипоплазия (микрогнатия) пересекается с западением языка и положением языка между двумя небными отростками. Это является механической причиной нарушения закрытия неба и может быть результатом расщелины неба. Например, микрогнатия и расщелина неба при синдроме (анамаладе) П. Робена. Эта патология включает триаду симптомов: микрогнатия, глоссоптоз и часто наличие расщелины неба (75–85 %). При синдроме П. Робена в постнатальном периоде возникают тяжелые проблемы с дыханием ребенка – респираторный дистресс-синдром, который может привести к смерти ребенка. Также может быть сочетание синдрома П. Робена с другими пороками развития органов и систем, чаще всего пороками сердца.

Результаты диагностики oro-фациальных расщелин

По данным зарубежной литературы, частота встречаемости в постнатальном периоде РГ в изолированной форме является наименьшей и колеблется в диапазоне 7,6 %–41,4 %, а частота встречаемости РГН выше и составляет 21,1 %–61,2 %. Расщелины неба в изолированной форме и в комбинации с другими пороками развития относятся к категории наиболее часто встречающихся и составляют 22,2%–78,3%. Антенатально РН обычно не диагностируются и в 39,1%–66,0% случаях расщелину неба пренатально ставят в комбинации с расщелиной верхней губы (РГН). Такое высокое процентное соотношение отражают множество различных факторов: внутриматочная смертность, ассоциированная такими синдромами, как трисомия 13 или 18 хромосомы; наличие тяжелых мальформаций на последнем сроке беременности; большая вероятность диагностики РГН в случаях присутствия у плода множества других пороков развития, если оценка носогубного треугольника не являлась составляющей частью скринингового теста беременных на 19–21 неделе [4].

В последнее время все чаще проводится анализ развития лица и оценка носогубного треугольника путем трансабдоминального ультразвукового скрининга во втором триместре беременности. Исследование носогубного треугольника проводится при сканировании лица плода во фронтальной плоскости и оценивается по симметричному расположению носа, губ и подбородка относительно средней линии лица. Поверхностное сканирование носогубного треугольника позволяет исключить расщелины верхней губы и визуализировать различные варианты дефектов: односторонние, двусторонние и срединные. Оценка носогубного треугольника и верхней губы позволяет в 88% обнаружить расщелину верхней губы и неба. Процент пренатального выявления расщелин неба (РН) при oro-фациальных расщелинах низкий и составляет только 0%–1,4%. Очень низкий процент пренатального выявления РН связан с неудовлетворительным ультразвуковым исследованием, а также с затруднительной визуализацией неба даже при высокопрофессиональном подходе специалиста на ультразвуковых скринингах беременных. При выявленной ультразвуковым исследованием нижнечелюстной гипоплазии (микрогнатии) можно заподозрить у плода наличие РН. Впоследствии, когда ультрасонография сталкивается с другими пороками развития (например, дефектами сердца) и наличием у плода микрогнатии, обязательной является детальная оценка неба с прогнозированием и выявлением синдрома П. Робена. Пренатальное выявление данного синдрома позволяет специалистам своевременно и качественно оказать помощь ребенку в послеродовом периоде.

Выводы:

- 1) процесс слияния двух верхнечелюстных отростков на молекулярном уровне отличается от процесса соединения медиальных носовых отростков с верхнечелюстными;
- 2) с точки зрения эмбриогенеза расщелины верхней губы с или без расщелины неба и изолированные расщелины неба два различных патологических состояния;

3) своевременное выявление данного порока развития челюстно-лицевой области на этапах пренатальной диагностики позволяет грамотно распланировать дальнейшее ведение беременности и послеродового периода с возможным привлечением смежных специалистов. Ведь именно с пренатального периода начинается комплексная реабилитация детей с ВРГН.

Литература

1. Martinez-Ten P, Adiego B, Illescas T, Bermejo C, Wong AE, Sepulveda W. First-trimester diagnosis of cleft lip and palate using three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40:40–46.
2. Афанасьев Ю. И., Юрина Н. А. Гистология, эмбриология, цитология – учебник 2012.
3. Smarius B, Loozen Ch, Manten W, Bekker M, Pistorius L, Breugem C. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology. *World O Methodol* 2017; 26; 7(3): 93–100.
4. Larsen WJ. *Larsen's human embryology* 4th ed. Philadelphia (PA): Elsevier/Churchill livingstone, 2009.
5. Колесникова Л. Л. *Анатомия человека – учебник*, под ред., 2011.

PROPER PRENATAL DIAGNOSIS OF CLEFT LIP AND PALATE IN TERMS OF UNDERSTANDING EMBRYOLOGY (PART 1)

Hrichanyuk D.A., Chukanov A.N.

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

Summary. Clefts of the upper lip (CL), with or without cleft palate (CP), are among the most frequent and important congenital malformations of the maxillofacial region. According to the WHO, the birth of children with congenital cleft lip and palate on average is 1 child per 800 live births. In the Republic of Belarus for the period 2010–2015, the birth of children with this pathology was 1: 1000. Despite the fact that the distribution of clefts differs by region, according to estimates of world medical genetic monitoring, CL accounts for 20–25%, CLP – 40–50% and CP – 30–35%. The etiology of OFC is represented by the interaction of endogenous factors and exogenous factors in the teratogenic terminant period (TTP) of pregnant women. Ultrasound diagnosis, performed in the second stage of ultrasound screening of pregnant women (19–21 weeks), can determine this malformation. The use of modern transabdominal 3D-ultrasonography improves the quality of antenatal diagnosis of CLP. The formation of the facial and palate has characteristic features of development. For ultrasound diagnostics included in the screening, such patients are key in understanding embryology of the face. This allows more accurate and correct diagnosis and save time during an ultrasound examination. Until recently, echographic evaluation of the palate was considered casuistry, but to date, thanks to the high level of qualification of geneticists and modern ultrasound devices, this problem was resolved. Knowledge of the details of embryogenesis helps the doctor, with the ultrasound diagnosis of pregnant women, to understand and more accurately establish the diagnosis of cleft. What is extremely important for competent further management of pregnant women and the beginning of the planning of comprehensive rehabilitation of children with this pathology.

Keywords: cleft lip, cleft palate, face embryology, face cleft, prenatal diagnoses, ultrasonic fetal diagnostics.

Поступила 10.06.2019

ВРОЖДЕННЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА: ЭМБРИОЛОГИЯ И ПРЕНАТАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ (ЧАСТЬ 2)

Гричанюк Д.А., Чуканов А.Н.

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

Резюме. Врожденные вертикальные расщелины лица являются наиболее частым пороком развития челюстно-лицевой области. Степень выраженности косметического дефекта зависит от множества факторов и их негативного влияния на плод в разные сроки эмбриогенеза. Эхографический скрининг беременных на 19–21 неделе очень важен для оценки носо-губного треугольника и выявления тяжелого врожденного порока развития челюстно-лицевой области, и такие пациенты являются ключевыми в понимании эмбриологии лица. Знание нормальной эхографо-анатомической особенности лица позволяет более точно и правильно установить диагноз и сохранить время в течение скрининга беременных. При выявленной у плода расщелине верхней губы во время ультразвукового обследования обязательно проводится эхографическое обследование неба, которое до недавнего времени считалось казуистикой, так как обследование врача должно было совпасть с зеванием плода и заполнением ротовой полости околоплодными водами. Актуальность проблемы определяется не только высокой частотой рождаемости детей с данной патологией, но и трудностями при выборе хирургического метода лечения. Существует достаточно много классификаций врожденных расщелин лица, но для постановки антенатального диагноза достаточно использовать несколько классификаций. Знание клинических вариантов расщелин лица, очередности и этапности эмбриогенеза лица, позволяет опытному специалисту предположить и выявить вовлечение в патологический процесс различных анатомических структур, характерных для врожденной расщелины лица. А также позволяет правильно выставить диагноз согласно различным классификациям, применяемым клиницистами, с последующим прогнозированием и составлением плана реабилитации данного ребенка в послеродовом периоде. Грамотная и совместная работа специалистов позволяет сохранить беременность и разработать комплексные реабилитационные мероприятия с пониманием вопросов семейных взаимоотношений.

Ключевые слова: эмбриология лица, расщелины лица, пренатальная диагностика, ультразвуковая диагностика плода.

Введение. Врожденные вертикальные расщелины лица являются наиболее частым пороком развития челюстно-лицевой области, сопровождающимся большим разнообразием клинических проявлений, ведут к эстетическим и функциональным нарушениям у ребенка различной степени тяжести [1, 2]. Актуальность проблемы определяется не только высокой частотой рождаемости детей с данной патологией, но и трудностями при выборе хирургического метода лечения. В структуре врожденных аномалий врожденные расщелины верхней губы и неба (РГН) занимают одно из первых мест по тяжести анатомических и функциональных нарушений, степень которых возрастает с ростом ребенка [3]. На сегодняшний день существует достаточно много классификаций врожденных расщелин лица, но не многие из них нашли применение у челюстно-лицевых хирургов. Но для постановки понятного и точного антенатального диагноза достаточно использовать несколько классификаций, предложенных ниже в статье. Это позволяет своевременно пригласить для первичной консультации беременной клинического психолога и челюстно-лицевого хирурга. С этого периода и начинается комплексная реабилитация еще не родившегося ребенка, и в данном случае действительным объектом реабилитации становится не только пациент, но и его ближайшее окружение, семья. Грамотная и совместная работа

специалистов позволяет сохранить беременность и разработать реабилитационные мероприятия с пониманием вопросов семейных взаимоотношений. Хотелось бы отметить тот факт, что при анализе характера репродуктивного поведения семей имеющих ребенка с врожденной челюстно-лицевой патологией прослеживается четкая тенденция к формированию многодетной семьи [3].

Цель исследования: более точная постановка антенатального диагноза расщелин лица путем объединения знаний по ультразвуковой диагностике и клинической картине расщелин лица с опорой на классификации.

Отдельные формы расщелин верхней губы (РГ) имеют анатомический дефект в виде выемки в области красной каймы. При данной форме маловероятна пренатальная диагностика РГ, которая имеет вид «усеченного конуса» с незначительной расщелиной красной каймы и распространением в виде фиброзного тяжа от границы красной каймы до основания крыла носа или сопровождающаяся деформацией крыла носа на стороне расщелины (рисунок 1-а). При выявлении РГ в 2D и 3D формате эхографического исследования во время скрининга беременных проводится анализ и оценка расположения крыльев носа (ноздрей), что также помогает определить вовлечение в патологический процесс альвеолярного гребня и неба. При изолированной неполной РГ с дефектом верхней челюсти (альвеолярного отростка) и твердого неба линия дефекта распространяется по направлению от красной каймы до основания крыла и дна носа. Более лучшая визуализация характерна для полных РГ, если даже деформация носа минимальна (рисунок 1-б). При полных двусторонних РГ без верхне-челюстной протрузии наблюдается симметрия крыльев носа и ноздрей. В последнее время выявлено, что при нормальном соотношении носо-губного соединения и не сглаженного носогубного угла, затруднительна визуализация расщелин альвеолярного отростка верхней челюсти. РГ с вовлечением в патологический процесс альвеолярного гребня, но без поражения первичного неба, называются неполными. Неполное вовлечение в патологический процесс альвеолярного гребня обычно не сопровождается изменением позиции оснований крыльев носа. Под полными изолированными расщелинами верхней губы подразумевают поражения верхней губы на всем протяжении с вовлечением всех слоев, дефекта альвеолярного отростка и первичного неба. Полные РГН включают в патологический процесс верхнюю губу, альвеолярный отросток, первичное небо и вторичное небо от резцового отверстия до верхушки язычка мягкого неба. При полных расщелинах во время ультразвукового скрининга относительно просто выявить расщелину губы, а по деформации крыла носа можно судить о латеральном поражении структур средней зоны лица (рисунок 1-в). При двусторонних РГН, сопровождающихся протрузией верхнечелюстного отростка, эхографическая визуализация структур определяется ниже оснований крыльев носа (рисунок 1-д, 1-е). Степень протрузии обычно крайне тяжело увидеть при нормальной анатомии вторичного неба, помогает в этом сопоставление эхографических структур с деформацией верхней губы при двусторонней РГ (рисунок 1-г). Важно знать, что выявленная сонографически расщелина альвеолярного отростка является не обязательным критерием наличия у плода расщелины неба (РН). Латерализация основания крыла носа помогает во время ультрасонографии выставить диагноз РГН, если сложна визуализация и оценка самого неба.

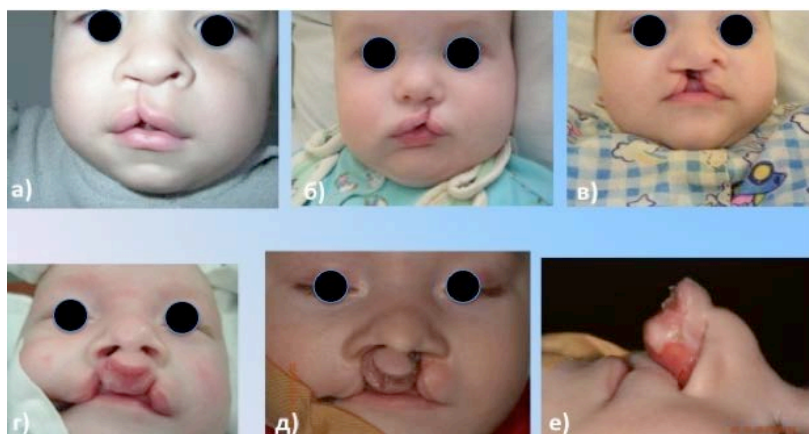


Рисунок 1 – Различные типы расщелины верхней губы: а) односторонняя изолированная расщелина верхней губы; б) расщелина верхней губы и альвеолярного отростка; в) расщелина верхней губы, альвеолярного отростка и неба; г) двусторонняя изолированная расщелина верхней губы и альвеолярного отростка; д) двусторонняя расщелина верхней губы, альвеолярного отростка и неба; е) вид сбоку

Изолированные РН крайне тяжело диагностировать пренатально, так как небо имеет куполообразную форму и окружено со всех сторон костными структурами, затрудняющими эхографическую визуализацию. Поэтому акцент небу во время скрининга не уделяется при нормальной анатомии лица, и детально уделяется, если обнаружена другая, более явная, аномалия развития черепно-лицевого отдела плода. Факт слияния вторичного неба от резцового отверстия в дорзальном направлении важен для динамического эхографического контроля. Нормальная анатомия язычка мягкого неба свидетельствует об интактном небе. Если язычок деформирован или отсутствует, то это является мощным индикатором дефекта неба. Язычок мягкого неба может быть визуализирован эхографически, эхо-маркером нормального язычка является эхо-картина схожая со «знаком равенства» (рисунок 2). Важно учитывать то, что две прямые голосовых складок имеют эхографическое сходство со «знаком равенства язычка неба». Однако локализация голосовых складок эхографически определяется ниже мягкого неба. Если «знак равенства» не может быть по каким-либо причинам визуализирован, то это не исключает наличие РН у плода, и необходимо произвести более тщательную и детальную оценку мягкого неба и срединного сагиттального сектора первичного и вторичного неба.



Рисунок 2 – Пренатальная эхографическая оценка мягкого неба («знак равенства» – нормальное небо)

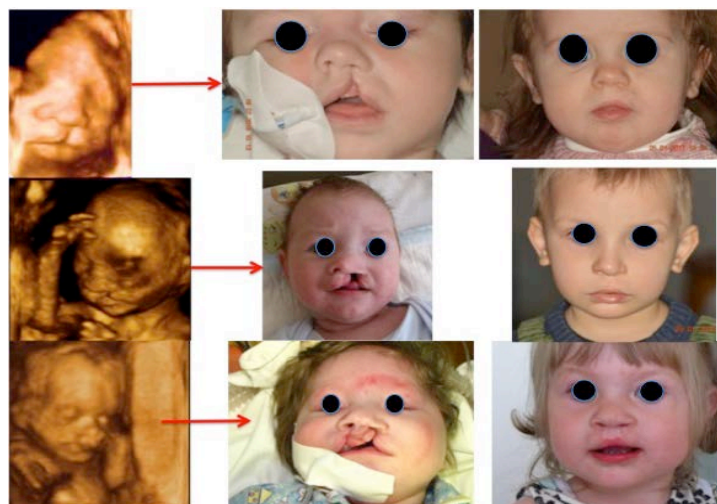


Рисунок 3 – Пренатальный, постнатальный и постхирургический случаи изолированной РГ, полной односторонней и полной двусторонней РГН

Необходимо более тщательное проведение исследований для подтверждения данного заключения. Реализация и внедрение техники эхографической оценки «знака равенства» может значительно улучшить пренатальную диагностику случаев изолированных РН у плода. Кроме того, если невозможна эхографическая оценка срединной части вторичного неба (например, при обтурации языком), но «знак равенства» визуализируется, это свидетельствует об интактном небе. Это впоследствии поможет сократить время ультразвукового исследования беременной во время скринингового теста. Однако наиболее важным аспектом качественной оценки неба является эхографическая техника 3D-реконструкции лица, что возможно на современном УЗИ-аппарате с улучшенными датчиками.

Оро-фациальные расщелины (ОФР) являются мультифакторными и этиологически гетерогенными врожденными пороками развития лица. Следовательно, специфическая классификация, затрагивающая различные типы расщелин, изменчива, что связано с выявлением дополнительных аномалий и хромосомных нарушений [4]. В течение многих лет различные классификации основывались на морфологических, анатомических или этиологических особенностях ОФР. Тем не менее постнатальная классификация не в полной мере может быть применима к пренатально полученным данным в результате ультразвукового скрининга (рисунок 3).

В 1995 г. Nyberg предложил антенатальную ультразвуковую классификацию, которая хорошо коррелирует с тяжестью порока и подразделяется на 5 типов:

- 1 тип – изолированная расщелина губы;
- 2 тип – односторонняя расщелина губы и неба;
- 3 тип – двусторонняя расщелина верхней губы и неба;
- 4 тип – срединная расщелина верхней губы и неба;

5 тип – лицевые расщелины, связанные с синдромом амниотических тяжей (ABS- amniotic band syndrome) или с LBWC синдромом (limb-body wall complex), редкий порок развития конечностей и тела, сопровождающийся врожденными дефектами грудной клетки и стенок живота.

Расщелины типа 1 связаны с низким процентом аномалий, тип 2 и 3 – средние прогнозы. Тип 4 и 5 всегда связаны с сопутствующими аномалиями развития и зачастую приводят к фатальному исходу. Однако классификация Nyberg имеет некоторые недостатки: отсутствие изолированной расщелины неба (РН), не все расщелины лица сопряжены с фатальным исходом.

На сегодняшний день предложено и используется множество классификаций, однако, только некоторые классификации нашли клиническое применение. Ранее наиболее общепринятой считалась классификация, разработанная в 1971 г. Kernahan (рисунок 4). Основана на внешнем сходстве при внутриротовом осмотре расщелины верхней губы и неба с буквой «У» [4].

Область, вовлеченная в расщелину, отмечена на «У» цифрами от 1 до 9, каждая из которых представляет различные анатомические структуры. Комбинации числовых значений представляют собой различные виды расщелины верхней губы, альвеолярного отростка и неба.

- Область 1 и 4 представляет собой правый и, соответственно, левый уровень дна носа.
- Область 2 и 5 представляет правую и левую стороны верхней губы.
- Область 3 и 6 представляет собой правую и левую стороны в пределах альвеолярного отростка верхней челюсти.
- Область 7 представляет собой первичное небо.
- Область 8 и 9 представляет собой вторичное небо.

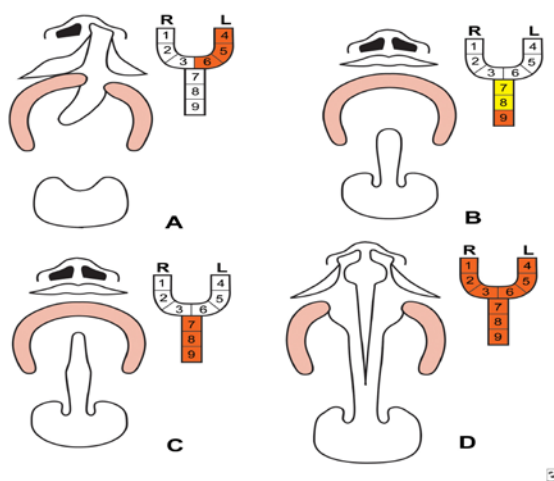


Рисунок – 4 Классификация Kernahan. Область поражения расщелиной представлена цифрами от 1–9, каждая цифра включает различные анатомические структуры: 1 – верхняя губа справа; 2 – альвеолярный отросток справа; 3 – первичное небо (premaxilla) справа; 4 – верхняя губа слева; 5 – альвеолярный отросток слева; 6 – первичное небо (premaxilla) слева; 7 – твердое небо; 8 – мягкое небо; 9 – подслизистая (скрытая) расщелина

Позднее общепризнанной классификацией стала упрощенная система кодирования расщелин лица. Kreins O. (цитировался по Hodgkinson и др.) предложил LAHSHAL (рис. 5) систему для классифицирования пациентов с расщелинами губы и неба, которая была модифицирована и рекомендована Королевским колледжем хирургов Великобритании в 2005 г., а именно в отмене одной буквы «Н» из аббревиатуры «LAHSHAL». LAHSAL система – эта схематическая классификация расщелин губы и неба. Согласно этой классификации область рта подразделяется на шесть частей [4, 5]:

- L – губа справа;
- A – альвеолярный отросток справа;
- H – твердое небо;
- S – мягкое небо (LAHSAL);
- A – альвеолярный отросток слева;
- L – губа слева.

Первые буквы для пациентов с правосторонними расщелинами губы, последние буквы для пациентов с левосторонними расщелинами губы. LAHSAL кодирование обозначает полные расщелины большими буквами и неполные расщелины с маленькой буквы. Отсутствие расщелины представлено с точкой.

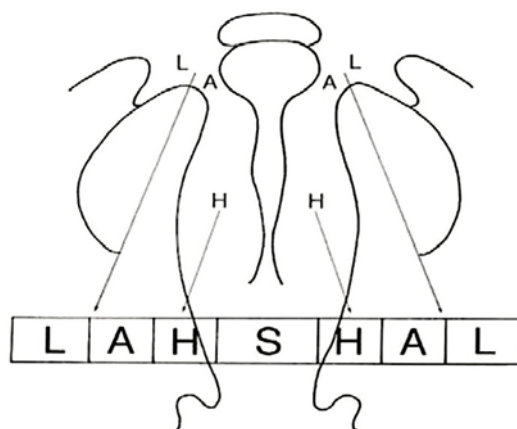


Рисунок – 5 Классификационная система LAHSAL

В РФ клиницистами признана детализированная классификация врожденных РГН по Л.Е. Фроловой (1967 г.) (рисунок 6). Удобна для использования в клинической практике и постановке правильного диагноза для принятия тактики последующего хирургического лечения.

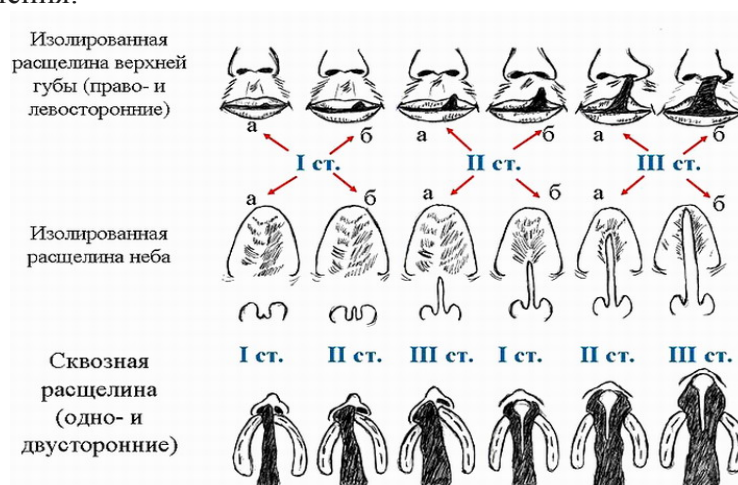


Рисунок – 6 Классификация ВРГН по Л.Е. Фроловой (1967 г.)

Выводы. Знание эмбриологии лица помогает в понимании и правильной постановке диагноза ОФР. Неспособность слияния лицевых отростков на этапе эмбриогенеза приводит к формированию односторонних или двусторонних расщелин лица, а также сближению латерального резца и первого премоляра друг к другу [6, 7]. Глубина расщелины может варьировать: от поражения в пределах только мягких тканей верхней губы до формирования обширного дефекта костных структур верхней челюсти. Латерализация или степень деформации крыла носа является критерием для постановки ультразвукового диагноза РН при сложности визуализации неба во время ультразвукового скрининга. Наличие протрузии межчелюстной кости характерно для двусторонних РГ и с высокой вероятностью является критерием диагностики осложненных двусторонних РГН. Формирования неба и слияния небных отростков в процессе эмбриогенеза происходит по направлению спереди назад по типу «замка-молнии» [6]. Язычок мягкого неба ультра-сонографически визуализируется как «знак

равенства», что является критерием нормальной анатомии неба, в условиях отсутствия визуализации вторичного неба в результате скрининга. Правильная и своевременная оценка структур лица и неба во время проведения второго этапа ультразвукового скринингового теста беременных позволяет сократить время ультра-сонографии, выставить внутриутробно диагноз, психологически подготовить будущих родителей к рождению ребенка с патологией челюстно-лицевой области, привлечь смежных специалистов для готовности ведения ребенка в послеродовом периоде и оказания своевременной квалифицированной помощи, что крайне важно для улучшения качества жизни и социальной адаптации ребенка [1, 2].

Литература

1. Агеева Л.В., Савицкая Г.М., Юлова Н.А., Старикова Н.В., Шарова О.Б. Программа реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и неба в московском центре детской челюстно-лицевой хирургии. / «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения» //– М.:МГМСУ, 2002, с. 11–17.
2. Гончаков Г.В. К вопросу о тактике хирургического лечения детей с врожденными односторонними сквозными расщелинами верхней губы и неба. / «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения» //– М.:МГМСУ, 2002, с. 60–62.
3. Блохина С.И., Набойченко Е.С., Калюш А.В. Медико-психологическая программа «Ответственное родительство» в системе реабилитации семьи ребенка с врожденной челюстно-лицевой патологией. / «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения» //– М.:МГМСУ, 2002, с. 25–27.
4. Mulliken J.B. The changing faces of children with cleft lip and palate. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 745–747.
5. Sommerlad M., Patel N., Vijayalakshmi B., Morris P., Hall P., Ahmad T., Campbell S., Lees C. Detection of lip, alveolar ridge and hard palate abnormalities using two-dimensional reverse-face view. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010; 36: 596–600.
6. Martinez-Ten P., Adiego B., Illescas T., Bermejo C., Wong A.E., Sepulveda W. First-trimester diagnosis of cleft lip and palate using three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012; 40:40–46.
7. Shaw G.M., Yang W, Perloff S., Shaw N.M., Carmichael S.L., Zhu H, Lammer E.J. Thymidylate synthase polymorphisms and risks of human orofacial cleft. Birth. Defects Res A Clin. Mol. Teratol. 2013; 97: 95–100.

PROPER PRENATAL DIAGNOSIS OF CLEFT LIP AND PALATE IN TERMS OF UNDERSTANDING EMBRYOLOGY (PART 2)

Hrichanyuk D.A., Chukanov A.N.

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

Summary. Congenital vertical facial clefts are the most common malformation of the maxillofacial region. The severity of the cosmetic defect depends on many factors of embryogenesis. Ultrasound screening of pregnant women at week 19–21 is very important for assessing the nasolabial triangle and identifying the severe congenital malformation of the maxillofacial region, and such patients are key in understanding embryology of the face. Knowledge of the normal echographic and anatomical features of the face allows more accurate and correct diagnosis and save time during screening. When the cleft of the upper lip is revealed during an ultrasound examination, a mandatory focus is on the echographic survey of the palate, which until recently was considered casuistry. The actuality of the problem is determined not only by the high birth rate of children with this pathology, but also by difficulties in choosing a surgical method of treatment. There are quite a few classifications of congenital facial clefts, but for making antenatal diagnosis, it is enough to use several

classifications. Knowledge of clinical variants of face clefts, sequence and stage of embryogenesis of the face, allows an experienced specialist to assume and reveal involvement in the pathological process of various anatomical structures characteristic of the congenital cleft in the face. And also, it allows to correctly diagnose according to different classifications applied by clinicians, with the subsequent prediction of rehabilitation of this child in the postpartum period. Competent and teamwork of specialists allows you to save the pregnancy and develop comprehensive rehabilitation measures with an understanding of the issues of family relationships.

Keywords: face embryology, face cleft, prenatal diagnoses, ultrasonic fetal diagnostics

Поступила 10.06.2019

СБАЛАНСИРОВАННАЯ РЕЦИПРОКНАЯ ТРАСЛОКАЦИЯ $t(11;22)(q23;q11.2)$. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Громько О.А., Головатая Е.И.

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

Резюме. Одной из наиболее частых структурных перестроек у человека является реципрокная транслокация $t(11;22)(q23;q11.2)$. Представлены данные об исходах беременностей в 15 семьях носителей транслокации. Частота спонтанных абортотв на ранних сроках составила 51,0 %. Несбалансированный кариотип у потомства был представлен единственным вариантом – $47,XX/XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)$, который явился результатом сегрегации 3:1.

Ключевые слова: реципрокная транслокация, сегрегация, пренатальная диагностика

Введение. Повторяющиеся последовательности участков ДНК составляют около 25 % всего генома человека [1]. Одним из вариантов таких последовательностей являются палиндромные последовательности, которые представляют собой короткие взаимно комплементарные участки, имеющие «зеркальные» последовательности нуклеотидов. Общее число таких участков, расположенных по всему геному с неравномерной частотой, составляет от 100 тыс. до 1 млн. Известно, что эти участки богаты адениновыми и тиминовыми основаниями и имеют общую аббревиатуру PATRRs (palindromic AT-reach repeats). Схематичное изображение палиндрома представлено на рисунке 1.

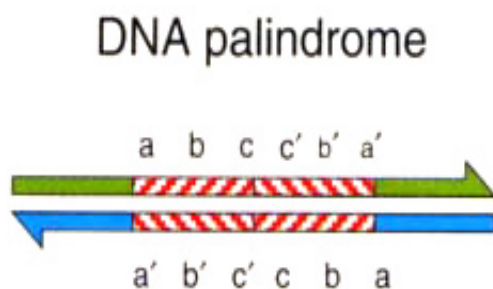


Рисунок 1 – Схема палиндромной последовательности ДНК [2]

Наличие таких повторяющихся последовательностей в хромосоме может способствовать спариванию АТ-оснований внутри нитей одной молекулы ДНК, что может приводить к образованию вторичных структур, таких как петля по типу шпильки (задействована одна нить ДНК) либо крестообразная структура (в процесс включены обе нити), что изображено на рисунке 2.

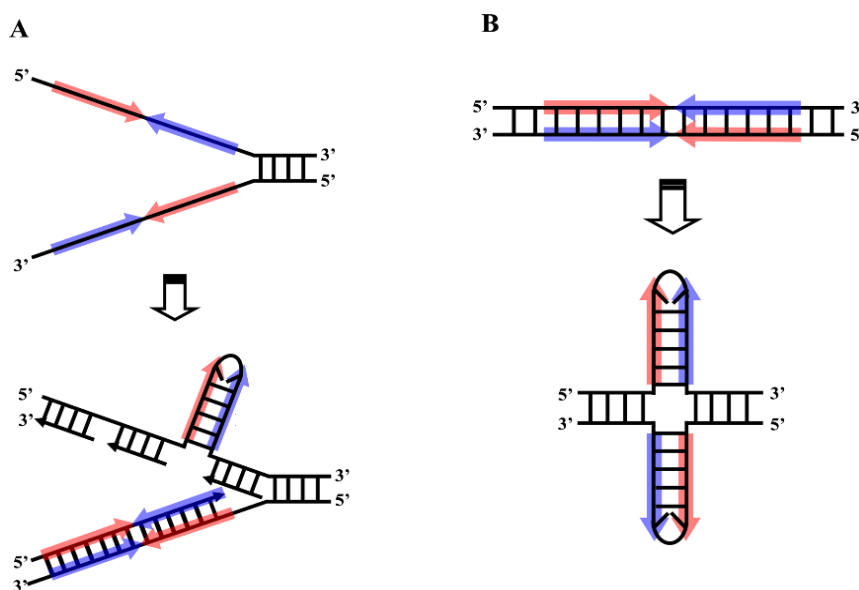


Рисунок 2 – Образование вторичных структур: А – по типу шпильки, В – крестообразная структура [3]

Предполагается, что такие структуры могут образовываться в процессе репликации ДНК и являться «горячими точками» для хромосомных перестроек [4]. Наличие палиндромных последовательностей, нестабильность ДНК с образованием вторичных структур и возможность разрывов нитей ДНК в этих участках, нарушение процессов гомологичной репарации могут приводить к образованию транслокаций. Однако образование таких разрывов в палиндроме может нарушать функционирование клетки и в конечном итоге приводить к апоптозу. В противодействие этому явлению эти разрывы обычно восстанавливаются путем гомологичной рекомбинации. Однако при активации другого механизма репарации, такого как негомологичная рекомбинация, будет происходить образование транслокаций. Этим можно объяснить наличие повторяющихся транслокаций, таких как $t(11;22)(q23;q11.2)$, $t(4;8)(p16;p22)$, $t(8;22)(q24.1;q11.2)$, $t(17;22)(q11.2;q11.2)$ среди неродственных семей [3].

Наиболее частой из этих перестроек является транслокация $t(11;22)(q23;q11.2)$, которая описана среди более 150 семей-носителей. Схема образования транслокации представлена на рисунке 3.

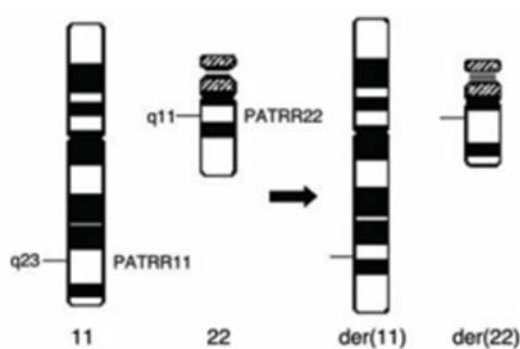


Рисунок 3 – Схематическое изображение $t(11;22)(q23;q11.2)$ [4]

На 11 хромосоме палиндромный участок (PATRR11) занимает приблизительно 450 bp, содержание АТ составляет 93 %. В 22 хромосоме палиндромная последовательность (PATRR22) занимает 590 bp [4]. Несмотря на схожесть в отношении АТ-повторов, гомология между PATRR11 и PATRR22 составляет только 58 % идентичности. При этом как PATRR11, так и PATRR22 обладают полиморфизмом. При анализе транслокационных фрагментов было установлено, что в транслокациях с участием 22 хромосомы, разрыв происходит в центре палиндромной последовательности региона 22q11. Частота перестроек именно в этом локусе 22 хромосомы (делеции, дупликации и транслокации) составляет 1 случай на 3000–4000 новорожденных, что еще раз может указывать на наличие палиндром-опосредованного механизма в происхождении транслокаций [5]. Еще одним фактором, который может влиять на образование транслокации между 11 и 22 хромосомами, является их пространственная близость в профазе мейоза. Такие данные были получены с помощью метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), который также показал, что 21 хромосома находится в такой же пространственной близости с 11 хромосомой, что и 22, однако ДНК-последовательность 21 хромосомы не так «богата» на палиндромные участки [6].

Как правило, носители сбалансированных реципрокных транслокаций здоровы, однако они имеют повышенный риск спонтанных аборт в ранних сроках беременности, рождения ребенка с несбалансированным кариотипом вследствие мейотической сегрегации хромосом, вовлеченных в транслокацию. Частота возникновения генетически несбалансированных гамет зависит от пола носителя, типа хромосомной перестройки и таких факторов, как, например, поведение хромосом в процессе мейоза. Пациенты со сбалансированной реципрокной транслокацией часто выявляются при обследовании в связи с привычным невынашиванием, рождением ребенка с хромосомной болезнью, бесплодием мужчин. Врачу генетику в таких случаях необходимо оценить прогноз потомства и прогноз беременности при проведении пренатальной диагностики и в доступной форме донести информацию до пациента. Особое значение эта информация приобретает в пренатальной практике. Наличие множества семей с одинаковой транслокацией дает возможность получить эмпирические данные по репродуктивным рискам в семьях носителей такой перестройки: о частоте спонтанных абортов, о риске рождения потомства с несбалансированным кариотипом.

Цель работы: анализ исходов беременностей и результатов кариотипирования плодов и живорожденных детей у носителей данной транслокации.

Материалы и методы исследования. Для определения кариотипа плода производился амниоцентез в сроке 16–18 недель беременности или биопсия ворсин хориона в 11–12 недель беременности. Инвазивные пренатальные процедуры выполнялись при ультразвуковом (УЗ) контроле в режиме реального времени с использованием УЗ аппарата Medison 8800 с трансабдоминальным конвексным датчиком 5 МГц. Все процедуры проводились трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 20 и 19 G, длиной 9 см, производства фирмы Балатон. Цитогенетические анализы выполнялись генетической лабораторией ГУ РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск.

Цитогенетическое исследование клеток амниотической жидкости, биоптата ворсин хориона и лимфоцитов периферической крови проводилось с помощью стандартной методики GTG-banding. Запись кариотипа проводилась согласно международной номенклатуре (ISCN).

Результаты исследования и обсуждение. За период с 1996 по 2017 гг. в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» было выявлено 15 семей с носительством t(11;22)(q23;q11.2) одним из супругов. Количество семей с женским и мужским носительством было

7 и 8 соответственно. Носительство сбалансированной транслокации в этих семьях в большинстве случаев (8 семей) было выявлено в связи с наличием в анамнезе двух и более спонтанных аборт (СА) на ранних сроках беременности, в 4 – семьях в результате выявления транслокации у плода при проведении инвазивной пренатальной диагностики (ИПД), еще в 2-х семьях – по причине бесплодия в семье и в 1 – в связи с рождением ребенка с несбалансированным кариотипом. Всего на эти семьи приходилось 49 беременностей, из которых СА на раннем сроке завершилось 25 беременностей, что составило $51,0 \pm 7,14$ %, различий между мужским и женским носительством выявлено не было ($\chi^2=1,63$, $p<0,05$). Родами завершилось 22 беременности, 2 беременности были прерваны в связи выявлением несбалансированного кариотипа у плода при проведении ИПД. Среди родившихся детей у 4 был нормальный кариотип, 7 унаследовали транслокацию родителя, у 10 – кариотип не исследован и 1 ребенок родился с несбалансированным кариотипом. В потомстве с нормальным и сбалансированным кариотипом врожденных пороков развития (ВПР) выявлено не было. Полученная нами частота СА ($51,0 \pm 7,14$ %) значительно превышает данные зарубежных исследователей (18–37 %) [7]. Это может объясняться различием групп исследования (учитывались все беременности в семьях-носителях данной транслокации), особенностями пренатальной помощи и ведением беременностей в нашей стране (тотальная ранняя постановка на учет по беременности до 12 недель: ранняя, начиная с 4–5 недели беременности, госпитализация при угрожающем выкидыше; агрессивная гормональная сохраняющая терапия; жесткое администрирование в здравоохранении и регистрация всех плодов и новорожденных с ВПР).

Пренатальное кариотипирование плода проводилось в 10 семьях, в некоторых неоднократно. Всего было выполнено 12 исследований (1 по клеткам биоптата ворсин хориона и 11 по клеткам амниотической жидкости). Наиболее частым показанием для проведения ИПД в этих семьях стало носительство транслокации одним из супругов – 8 раз, 2 раза – в связи с риском по рождению ребенка с синдромом Дауна и в 2х случаях исследование проводилось по причине выявленных пороков развития у плода при УЗИ. По результатам ИПД соотношение нормального/сбалансированного/несбалансированного кариотипов было 3/7/2. Таким образом, в $83,3 \pm 10,76$ % случаев при проведении пренатальной диагностики был выявлен нормальный или сбалансированный кариотип, причем сбалансированный кариотип – в 2,3 раза чаще по сравнению с нормальным. Несбалансированный кариотип в потомстве во всех случаях был представлен наличием дополнительной дериватной хромосомы – $47,XX/XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)$, которая явилась результатом сегрегации 3:1.

Реципрокные транслокации по своей природе уникальны, однако $t(11;22)(q23;q11.2)$ является одной из немногих повторяющихся хромосомных перестроек у человека среди неродственных семей. Обусловлено это множеством независимых транслокационных событий между двумя участками, точки разрыва в которых находятся в середине PATRRs. Как правило, $t(11;22)(q23;q11.2)$ носит наследственный характер. Также описано небольшое количество случаев с носительством транслокации *de novo* [8]. Исследования Kurahashi et al. (2010) и Ohye et al. (2010) показали, что образование транслокации *de novo* происходит при сперматогенезе [4, 8]. Исследования спермы здоровых мужчин с помощью ПЦР показали высокую частоту ($1,24-1,96 \times 10^{-5}$) образования $t(11;22)$ *de novo* [9]. При этом частота зависела от размера и полиморфизма участка PATRRs и не зависела от возраста мужчин [3–4]. Утверждать, что транслокация *de novo* никогда не случается в женском гаметогенезе полностью нельзя, по причине отсутствия доступности женского материала для исследования. При этом, *de novo* транслокация была выявлена только в мужских половых клетках, но никогда в соматических тканях. У пациентов с синдромами нестабильности, у которых наблюдается повышенная ломкость

хромосом, не было отмечено перестроек между 11 и 22 хромосомами, что еще раз указывает на то, что транслокация *de novo* имеет мейотическое происхождение [6].

Известно, что различные хромосомные аномалии имеют гендерные предпосылки. Так, анеуплоидии наиболее часто наблюдаются при женском гаметогенезе, тогда как структурные аномалии – при мужском [8]. Это может объясняться тем, что сперматиды и сперматозоиды, имеющие гаплоидный набор, не могут подвергаться гомологичной репарации [4].

Исследования мейотической сегрегации хромосом в сперматозоидах мужчин с носительством транслокации с использованием метода FISH позволяют определять частоту образования сбалансированных и несбалансированных гамет. Согласно многочисленным проведенным исследованиям у носителей реципрокных транслокаций преобладает альтернативный тип сегрегации, приводящий к образованию гамет с нормальным либо сбалансированным набором хромосом. Эта закономерность была выявлена и в исследовании мейотической сегрегации хромосом у двух братьев с носительством $t(11;22)(q23;q11.2)$, где частота сбалансированных гамет была на уровне 43 и 45 % [10]. Однако в других работах частота несбалансированных сперматозоидов преобладала над частотой нормальных/сбалансированных мужских гамет и составляла 70,9–72,6 %, где наибольшую долю составляла сегрегация 3:1 – 40,1 и 34,6 % соответственно [11–12]. При этом в исследовании Assche et al. (1999) частота сперматозоидов с сегрегацией 3:1 с частичной трисомией по *der(22)* хромосоме составила 2,1 %, в исследовании Estop et al. (1999) этот показатель был на уровне 2,7 % [11–12]. Такие различия в исследованиях с выше указанными авторами Anton et al. (2004) объясняет техническими аспектами в выполнении методики, а также тем, что в исследовании E. Assche et al. (1999) в транслокации были другие точки разрыва в хромосомах, что изменяет конфигурацию тетравалента [10–11]. Также причиной отличия результатов может быть и то, что при разрывах в точках ($q23.3;q11.2$) есть вероятность образования интерстициальной хиазмы в транслокационных сегментах, что будет способствовать сегрегации 2:2.

Литературные данные по частоте сегрегации 3:1 в гаметогенезе при рассматриваемой транслокации противоречивы: от более высокой частоты и преобладания над другими типами сегрегации до отсутствия различий по сравнению с другими вариантами, и в этом случае кариотип $47,XX/XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)$, вероятнее всего, является именно результатом постзиготической селекции против других несбалансированных кариотипов [10, 13–14]. Это может подтверждаться и другими исследованиями, где при проведении преимплантационной генетической диагностики у эмбрионов наблюдались все возможные варианты несбалансированного кариотипа, что еще раз подтверждает выше указанное суждение.

Трисомия по одной из дериватных хромосом достаточно редкое явление при развивающейся беременности и возможна только, если одна из дериватных хромосом при формировании тетравалента во время мейоза невелика по размеру. При этом центрический сегмент должен содержать все короткое плечо дериватной хромосомы и оно должно быть небольшое. Почти всегда целые длинные плечи хромосом содержат слишком много дополнительного хромосомного материала и это несовместимо с жизнеспособностью потомства с дополнительной дериватной хромосомой. Для реципрокной транслокации $t(11;22)(q23;q11.2)$, практически все аномальное потомство гетерозигот имеет описанную выше трисомию вследствие сегрегации 3:1 в мейозе I [1,14], что изображено на рисунке 4.

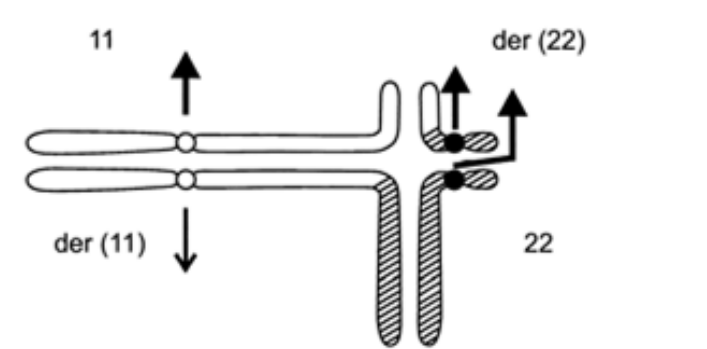


Рисунок 4 – Схематическое изображение сегрегации 3:1 в гаметогенезе носителей $t(11;22)(q23;q11.2)$ [14]

Наличие такой дополнительной хромосомы не оказывает летального действия на внутриутробное развитие плода и беременность может продолжаться до рождения ребенка с трисомией по сегменту $11q23 \rightarrow 11qter$ и моносомией $22pter \rightarrow 22q11.2$ с кариотипом $47,XX/XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)$. Хромосомная болезнь, которая обусловлена наличием дополнительной дериватной 22 хромосомы, носит название синдром Эмануэль. Клиническая картина характеризуется задержкой умственного и физического развития, лицевыми дисморфиями, гипотонией, судорожным синдромом, пороками сердца, почек, половых органов [14–15]. В пренатальный период может наблюдаться задержка внутриутробного развития, маловодие, пороки сердца, однако 80 % беременностей протекают без особенностей и осложнений. Поэтому носителям такой перестройки рекомендуется проведение пренатальной диагностики.

Согласно данным литературы эмпирический риск рождения ребенка с несбалансированным кариотипом у носителей $t(11;22)(q23;q11.2)$ составляет 2–5 % при мужском носительстве и 6 % при женском [1, 14]. В нашем исследовании из 49 беременностей только в трех случаях был выявлен несбалансированный кариотип у плода (6,3 % при расчете на все беременности или 12,5 % без учета СА). Во всех случаях наблюдался кариотип $47,XX/XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)$. Наши результаты согласуются с данными литературы, согласно которым только такой вариант несбалансированного кариотипа наблюдается у живорожденных потомков носителей транслокации $t(11;22)(q23;q11.2)$ [1]. Большинство форм сегрегации определено в мейозе I. Некоторые редкие события, например, рекомбинация в мейозе I и ассиметричная сегрегация в мейозе II, могут приводить к формированию редких хромосомных вариантов у потомства [1, 14]. Так Petkovic et al. (1996) описали у плода наследуемую от отца транслокацию $t(11;22)(q23;q11.2)$ и дополнительную дериватную хромосому 22. По мнению авторов, причинами таких нарушений могли быть нерасхождение в мейозе II в сбалансированных сперматоцитах или нерасхождение 3:1 с кроссинговером между нормальной и дериватной хромосомами 22 [16].

Вероятно, наличие у плода кариотипов $46,XX/XY,der(11)$ или $46,XX/XY,der(22)$ будет приводить к самопроизвольному прерыванию беременности. Однако есть редкие упоминания несбалансированного кариотипа в потомстве в результате сегрегации совместная–1– $46,XX/XY,der(22)$. Случаев кариотипа $46,XX/XY,der(11)$ в потомстве на данный момент описано не было [17–18].

Заключение. Реципрокная $t(11;22)(q23;q11.2)$ является одной из немногих повторяющихся хромосомных перестроек у человека среди неродственных семей. Такие семьи имеют повышенный риск рождения ребенка с несбалансированным кариотипом. Единственный вариант несбалансированного кариотипа у потомства при продолжающейся беременности был $47,XX/XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)$, который явился результатом сегрегации 3:1. Семьям с носительством такой перестройки рекомендуется проведение инвазивной пренатальной диагностики.

Літэратура

1. The Principles of Clinical Cytogenetics / Eds. Gersen S. L., Keagle M.B., 3rd ed. Human Press Inc., 2013. 569 p.
2. Leach DR. Long DNA palindromes, cruciform structures, genetic instability and secondary structure repair // Bioessays– 1994. V. 16. №12. P. 893–900.
3. Chromosomal translocations and palindromic AT-rich repeats / T. Kato [et al.] // Curr Opin Genet Dev. – 2012. Vol. 22, №3. – P. 221–8.
4. The constitutional t(11;22): implications for a novel mechanism responsible for gross chromosomal rearrangements / H. Kurahashi [et al.] // Clin. Genet. – 2010. Vol. 78. №4. P. 299–309.
5. A palindrome-mediated mechanism distinguishes translocations involving LCR-B of chromosome 22q11.2 / A.L. Gotter [et al.] // Hum Mol Genet. – 2010. Vol. 19A, №10. P. 2248–2253.
6. Meiotic Recombination and Spatial Proximity in the Etiology of the Recurrent t(11;22) / T. Ashley [et al.] // Am. Hum. Genet – 2006. Vol. 79. №3. P. 524–538.
7. A collaborative study of 20 new cases and analysis of 110 families /L.Iselius [et al.] // Hum Genet – 1983. Vol. 64. P. 343–355.
8. Paternal origin of the de novo constitutional t(11;22)(q23;q11) /T.Ohye [et al.] // Eur J Hum Genet.– 2010. Vol. 18. №7. P. 783–7.
9. Kurahashi H., Emanuel BS. Unexpectedly high rate of de novo constitutional t(11;22) translocations in sperm from normal males // Nat Genet. – 2001. V. 29, №2. P. 139–140.
10. Preferential alternate segregation in the common t(11;22)(q23;q11) reciprocal translocation: sperm FISH analysis in two brothers / E. Anton [et al.] // Reprod Biomed Online – 2004. Vol. 9. №6. P. 637–44.
11. Preimplantation genetic diagnosis and sperm analysis by fluorescence in-situ hybridization for the most common reciprocal translocation t(11;22) / E.Assche [et al.] // Mol Hum Reprod – 1999. Vol. 5. №7. P. 682–90.
12. Multicolor fluorescence in situ hybridization analysis of the spermatozoa of a male heterozygous for a reciprocal translocation t(11;22)(q23;q11) / A.Estop [et al.] // Hum Genet – 1999. Vol. 104. №5. P. 412–7.
13. Meiotic studies of a human male carrier of the common translocation, t(11;22), suggests postzygotic selection rather than preferential 3:1 mi segregation as the cause of liveborn offspring with an unbalanced translocation) / S. Armstrong [et al.] // Am Hum Genet – 2000. Vol. 67. №3. P. 601–9.
14. Chromosome abnormalities and genetic counseling / Eds. McKinlay Gardner R.J., Sutherland G.R., 5th ed. Oxford University Press, 2018. 1268 p.
15. Phenotypic delineation of Emanuel syndrome (supernumerary derivative 22 syndrome): clinical features of 63 individuals/ M. Carter [et al.] // Am Hum Genet – 2009. Vol. 149A. №8. P. 1712–21.
16. Unusual segregation of t(11;22) resulting from crossing-over followed by 3:1 disjunction at meiosis I / I. Petkovic [et al.] // Clin Genet. – 1996. Vol. 50. №6. P. 515–9.
17. Unbalanced karyotype due to adjacent 1 segregation of t(11;22)(q23.3;q13.2)./ G. Tachdjian [et al.] // Ann Genet. – 1992. Vol. 35. №4. P. 231–3.
18. Unusual segregation for 11q;22q parental translocation in a triplet pregnancy: prenatal diagnosis in chorionic villi and amniotic fluid./ A. Soler [et al.] // Prenat Diagn. – 1993. Vol. 13. №2. P. 137–41.

BALANCED RECIPROCAL TRANSLOCATION t(11;22)(q23;q11.2) REVIEW AND OWN CASES

Gromyko O.A., Golovataya E.I.

Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. Reciprocal translocation t(11;22)(q23;q11.2) is one of the most frequent structural rearrangements in humans. Data of pregnancy outcomes in 15 families of carriers is presented. The rate of spontaneous abortion was 51,0%. The unbalanced karyotype in the offspring was represented by the only – 47, XX/XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2), that was the result of 3:1 segregation.

Keywords: reciprocal translocation, segregation, prenatal diagnostics.

Поступила 13.09.2019

ОРОФАЦИАЛЬНЫЕ РАСЩЕЛИНЫ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В БЕЛАРУСИ

Ершова-Павлова А.А., Венчикова Н.А., Наумчик И.В.

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

Резюме. Представлены результаты анализа структуры и спектра орофациальных расщелин у плода, выявленных в рамках пренатального популяционного ультразвукового скрининга беременных, по данным архива ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период 2012–2016 гг.

Ключевые слова: орофациальные расщелины, расщелина губы/неба, расщелина губы, расщелина неба, пренатальная ультразвуковая диагностика.

Введение. Орофациальные расщелины (ОФР) являются наиболее частыми врожденными пороками развития (ВПР) лица, формируются в результате нарушений срастания эмбриональных структур или остановки их развития, представляют собой сложную по клиническому и генетическому составу группу заболеваний [1]. Наиболее часто встречающимися ОФР являются расщелины губы и/или неба (РГН). Популяционная частота ОФР в зависимости от территориального положения страны, этнической принадлежности, возраста родителей, неблагоприятных воздействий на организм беременной, социально экономических причин может существенно различаться. В странах Европы ОФР встречаются в среднем с частотой 1,4:1000 [2, 3].

Пороки орофациальной области генетически гетерогенны и могут быть связаны с генными мутациями, хромосомными аномалиями, экзогенными факторами и являются преимущественно мультифакториальными, особенно изолированные формы, развитие которых в большинстве случаев происходит в результате взаимодействия генетических и различных экзогенных факторов [4]. Примерно в одном случае из пяти ОФР входят в состав множественных ВПР (МВПР) или генетических синдромов. При ОФР в составе МВПР сопутствующими наиболее частыми пороками других органов или систем являются ВПР сердца, центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата и др.

Тератогенетический терминационный период формирования ОФР 4–10 недели внутриутробного развития: нижней губы, нижней челюсти – до 5 недели, верхней губы – до 7 недели, неба – до 8 недели [1, 5]. Ультразвуковое (УЗ) пренатальное выявление ОФР возможно в 1 триместре беременности, преимущественный срок пренатальной диагностики – 2 триместр [6–8]. Выявление ОФР у плода является предметом обсуждения возможного пролонгирования или прерывания беременности. С этой целью анализируется изолированная это форма порока или порок входит в состав МВПР, тяжесть сопутствующих пороков развития. Результатом такого анализа являются рекомендации по дальнейшей тактике ведения беременности и постнатальном наблюдении новорожденных.

Лечение при ОФР хирургическое, в зависимости от тяжести нарушений заключается в реконструкции верхней и нижней челюсти, нозоорбитальной области и осуществляется поэтапно до 3–6 и более лет. Анатомические дефекты устраняются в любом возрасте. Необходимо учитывать, что при РГН хромосомной этиологии, как правило, отмечаются нарушения иммунитета и регенерации, что может увеличить число ранних и поздних послеоперационных осложнений и ухудшить прогноз хирургического лечения. У детей с моногенными формами порока может возникать более грубая деформация лица после пластики, так как действие мутантного гена будет продолжаться и после хирургического лечения, нарушая дальнейшее развитие тканей. Комплексная система реабилитации пациентов с ОФР включает последовательное

оказание ранней медицинской (психиатр), педагогической (логопед) и социальной помощи.

ОФР в популяциях являются одними из самых распространенных аномалий развития, вносящими существенный вклад в младенческую смертность, детскую заболеваемость и инвалидность.

Цель исследования: определить сроки УЗ пренатального выявления различных нозологических форм ОФР у плода, оценить их структуру и спектр.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования послужили 225 случаев ОФР, выявленных у плодов в рамках пренатального УЗ скрининга беременных, по данным архива ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период 2012–2016 гг.

Пренатальное УЗ исследование осуществляли на сканерах Siemens (Sonoline Versa Plus) и Voluson 730 Expert с использованием трансабдоминального (4МГц) и трансвагинального (6,6 и 7МГц) датчиков.

Результаты исследования и обсуждение. За период 2012–2016 гг. в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в рамках пренатального УЗ скрининга беременных было выявлено 225 случаев ОФР у плода. Для 221 случая известен срок пренатального УЗ выявления порока, составивший в среднем 19 нед. 0 дн. В 1 триместре было диагностировано 50 (22,6 %) случаев порока, в среднем в сроке 12 нед. 0 дн. (10 нед. 6 дн. – 13 нед. 6 дн.), во 2 триместре – 137 (62,0 %), в среднем в сроке 19 нед. 6 дн. (14 нед. 3 дн. – 21 нед. 6 дн.), в 3 триместре – 34 (15,4 %), в среднем в сроке 27 нед. 0 дн. (22 нед. 0 дн. – 35 нед. 5 дн.). Как видно из приведенных данных, пренатальное УЗ выявление ОФР возможно в 1 триместре беременности, однако преимущественным сроком пренатальной диагностики является 2 триместр беременности.

При изучении структуры и спектра показано, что из 225 случаев ОФР РГН составили 181 (80,5 %) случай, расщелины губы (РГ) – 39 (17,3 %), расщелины неба (РН) – 5 (2,2 %). Изолированных форм ОФР было 140 (62,2 %) случаев, из них РГН – 114 (81,4 %), РГ – 26 (18,6 %), ОФР в составе МВПР – 85 (37,8 %) случаев, из них РГН – 67 (78,8 %), РГ – 13 (15,3 %), РН – 5 (5,9 %). Приведенные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Структура и спектр орофациальных расщелин, выявленных пренатально при скрининге беременных, по данным ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за 2012–2016 гг.

№ пп.	Спектр порока/годы	2012	2013	2014	2015	2016	Всего, %
Расщелина губы/неба							
1	Изолированные	14	36	16	19	29	114/63,0 %
2	В составе МВПР	11	11	12	17	16	67/37,0 %
Всего		25	47	28	36	45	181
Расщелина губы							
1	Изолированные	–	1	3	17	5	26/66,7 %
2	В составе МВПР	4	–	1	3	5	13/33,3 %
Всего		4	1	4	20	10	39
Расщелина неба							
1	Изолированные	–	–	–	–	–	–
2	В составе МВПР	–	1	2	2	–	5
Всего		–	1	2	2	–	5

Из 85 ОФР в составе МВПР в 20 случаях наблюдались аномалии развития структур и костных образований лица (гипоплазия носа, верхней челюсти, лицевая расщелина, расщелины альвеолярных отростков, пробосцис, микрофтальм, микрогнатия, гипертелоризм и др.). В 4 случаях был отмечен лицевой дисморфизм. Наиболее частыми, сопутствующими ОФР в составе МВПР пороками других органов и систем, были ВПР центральной нервной системы – 32 случая, сердечно сосудистой

системы – 24 случая, опорно-двигательного аппарата – 17 случаев, мочевыделительной системы – 11 случаев, и др.

Локализация ОФР была указана в 186 случаях и, как представлено в таблице 2, была левосторонней, правосторонней, двусторонней или срединной. Из 155 случаев РГН левостороннее расположение порока было отмечено в 72 (46,5 %) случаях, правостороннее – в 45 (29,0 %), двустороннее – в 30 (19,3 %), срединное – в 8 (5,2 %). Из 30 случаев РГ левосторонних было 12 (40,0 %), правосторонних – 15 (50,0 %), двусторонних – 3 (10,0 %).

Таблица 2 – Локализация орофациальных расщелин, выявленных пренатально при скрининге беременных, по данным ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за 2012–2016 гг.

№ пп.	Структура порока/годы	2012	2013	2014	2015	2016	Всего, %
Расщелина губы/неба							
1	Левосторонние	7	19	9	13	24	72/46,5 %
2	Правосторонние	7	10	7	7	14	45/29,0 %
3	Двусторонние	4	8	5	7	6	30/19,3 %
4	Срединные	1	3	2	2	–	8/5,2 %
Всего		19	40	23	29	44	155
Расщелина губы							
1	Левосторонние	4	1	1	4	2	12/40,0 %
2	Правосторонние	–	–	1	8	6	15/50,0 %
3	Двусторонние	–	–	–	1	2	3/10,0 %
4	Срединные	–	–	–	–	–	–
Всего		4	1	2	13	10	30
Расщелина неба							
1	Левосторонние	–	–	–	–	–	1
2	Правосторонние	–	–	–	–	–	–
3	Двусторонние	–	–	–	–	–	–
4	Срединные	–	–	–	–	–	–
Всего		–	–	–	–	–	1

Следовательно, из всех 186 случаев ОФР с известной локализацией левосторонних было 85 (45,7 %) случаев, правосторонних – 60 (32,3 %), двусторонних – 33 (17,7 %), срединных – 8 (4,3 %).

Выводы. При пренатальном УЗ скрининге беременных, осуществленном в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за 2012–2016 гг., всего было выявлено 225 случаев ОФР, которые были представлены РГН – 80,5 %, РГ – 17,3 %, РН – 2,2 %. Изолированные формы порока составили 62,2 %, пороки в составе МВПР – 37,8 %. Наиболее частыми сопутствующими ОФР аномалиями были пороки центральной нервной системы – 32 случая, сердечно-сосудистой системы – 24 случая, опорно-двигательного аппарата – 17 случаев. Локализация пороков была левосторонней – 45,7 %, правосторонней – 32,3 %, двусторонней – 17,7 %, срединной – 4,3 %. Оптимальным сроком для постановки пренатального УЗ диагноза является 2 триместр беременности – в среднем 19 нед. 0 дн.

Полученные результаты имеют важное практическое значение для решения вопросов о тактике ведения беременности плодом с ОФР, тактике лечения и реабилитации детей с различными формами ОФР, что основывается на нозологическом типе порока и характере сопутствующих нарушений и аномалий. Пренатальная УЗ диагностика играет решающую роль в комплексе мероприятий по профилактике рождения детей с некурабельными пороками.

Литература

1. Accurate diagnosis of prenatal cleft lip/palate by understanding the embryology / B. Smarius et al. // World J. Methodol. – 2017. – V. 7. – N. 3. – P. 93–100.
2. A multi-ethnic genome-wide association study identifies novel loci for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate on 2p24.2, 17q23 and 19q13 / J.A. Leslie et al. // Hum. Mol. Genet., 2016. – V. 25. – N. 13. – P. 2862–2872.
3. New insights in orofacial cleft: epidemiological and genetics studies on Italian samples / L. Tettamanti et. al. // Oral and Implantology. – 2017. – N. 1. – P. 11–19.
4. Leslie, E.A. Genetics of cleft lip and palate / J.A. Leslie, M.L. Marazita // Am. J. Med. Genet. – 2013. – V. 163C. – P. 246–258.
5. Тератология человека / И.А. Кириллова [и др.]; под ред. Г.И. Лазюка. – М.: Медицина, 1991. – 480 с.
6. Медведев М.В. Пренатальная эхография: дифференциальный диагноз и прогноз // 4-е изд. – 2016. – 640 с.
7. Воеводин С.М. Использование 3D/4D эхографии для визуализации отдельных лицевых структур у плода в I триместре беременности / Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2011. – N. 2 (45). – С. 21–23.
8. Воеводин С.М. Использование 3D/4D эхографии для диагностики пороков развития лица у плода в I триместре беременности // Акушерство и гинекология. – 2011. – N. 5. – С. 37–38.

OROFACIAL CLEFTS: POSSIBILITIES OF PRENATAL DIAGNOSTICS IN BELARUS

Ershova-Pavlova A.A., Venchikova N.A., Naumchik I.V.

Republican Scientific Practical Centre «Mother and child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The results of the analysis of the structure and spectrum of orofacial clefts in the fetus identified in the prenatal population ultrasound screening of pregnant women are presented, according to the data of the «Mother and Child» Scientific and Practical Center for the period 2012–2016.

Key words: orofacial cleft, cleft lip/palate, cleft lip, cleft palate, prenatal detection.

Поступила 16.08.2019

ОПЫТ ПЕРВИЧНОЙ ПРОКТОПЛАСТИКИ ПРИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ

**Заполянский А.В., Коростелев О.Ю., Абу-Варда И.Ф.,
Кандратьева О.В., Свирский А.А.**

*ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Представлены данные по определению эффективности и преимуществ первичной заднесагитальной проктопластики у новорожденных с низкими формами аноректальных пороков развития. За период 2012–2015 гг. первичная заднесагитальная проктопластика была выполнена у 12 пациентов (8 мальчиков и 4 девочки) с промежностной фистулой (9) и атрезией ануса без свища (3). Послеоперационные осложнения в виде нагноения и поверхностного расхождения краев раны отмечены в двух случаях (16,7 %) и были успешно купированы наложением превентивной колостомы, местным лечением и антибиотикотерапией. Период

наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде составил от 3 месяцев до 1 года. Функциональные и косметические результаты лечения позволяют сделать вывод, что первичная заднесагиттальная проктопластика является методом выбора в лечении новорожденных с промежностной фистулой и атрезией ануса без свища.

Ключевые слова: аноректальные пороки, заднесагиттальная проктопластика, новорожденный.

Введение. Аноректальные пороки развития (АПР) среди всех аномалий развития желудочно-кишечного тракта являются наиболее частыми врожденными аномалиями у детей [6, 15]. Предложенный А. Рена в 1982 году заднесагиттальный доступ для коррекции этих пороков революционным образом поменял взгляды на анатомию этих мальформаций, мышц тазового дна и хирургические принципы коррекции [1, 11, 13].

Заднесагиттальный доступ позволяет четко визуализировать анатомию промежности, а диссекция в строго сагиттальной плоскости минимально травматична в отношении повреждения нервных сплетений прямой кишки и органов малого таза. Использование электростимулятора дает возможность выполнять проктопластику в центре сфинктерного аппарата с формированием нормальной величины аноректального угла. Все эти преимущества создают уникальную возможность выполнять коррекцию некоторых форм АПР в период новорожденности, что и послужило поводом для данного исследования и анализа нашего опыта этих операций.

Цель исследования: определить эффективность, преимущества и показания к первичной минимальной заднесагиттальной проктопластике у новорожденных с АПР.

Материалы и методы исследования. За период с 2012 по 2015 гг. в ГУ «РНПЦ детской хирургии» оперировано 12 новорожденных (8 мальчиков и 4 девочки) с низкими формами АПР: 9 пациентов с промежностным свищом и 3 с атрезией ануса без свища. Масса тела при рождении составила 2579 ± 90 г (минимальная 2050 г, максимальная 3070 г).

Обследование пациентов с АПР включало традиционные клинические, лабораторные и инструментальные исследования, а также специальные лучевые методы (рентгенологические), направленные на уточнение уровня атрезии прямой кишки и типа порока.

Основным методом диагностики АПР являлся осмотр промежности. У детей с атрезией ануса без свища для диагностики уровня атрезии применяли рентгенографию в латеропозиции на животе с приподнятым тазом и металлической меткой на месте должного расположения анального отверстия. Диагноз подтверждался при расстоянии от слепо заканчивающегося баллона прямой кишки до кожи менее 10 мм.

Минимальная заднесагиттальная проктопластика выполнялась в течение первых двух суток жизни ребенка после диагностического скрининга (общеклинические анализы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, рентгенография органов грудной клетки и таза, эхокардиография) и тщательной подготовки толстой кишки при наличии свища. Оценивались ранние и отдаленные (до 1 года) результаты лечения с акцентом на косметический и функциональный результаты.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета статистических программ Excel 2010 и Statistica 6.1. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился по критериям Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Представление количественных данных в выборке с нормальным распределением приводилось в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая величина, а m – стандартная ошибка средней арифметической.

Результаты и обсуждение. Осмотр промежности в роддоме и задержка отхождения мекония позволяли заподозрить диагноз атрезии ануса и наличие промежностного свища у всех пациентов в первые сутки жизни. В норме анальное

отверстие расположено в середине линии, соединяющей седалищные бугры, и у зрелых новорожденных пропускает катетер Фоллея 14 FR (7 мм) [7]. При наличии промежностной фистулы прямая кишка практически полностью расположена в пределах сфинктерного механизма, за исключением самой дистальной части, которая смещена кпереди и находится вне центра наружного сфинктера (рисунок 1).



Рисунок 1 – Новорожденная девочка с промежностным свищом. Передняя полуокружность свищевого отверстия достигает задней комиссуры больших половых губ, выстлана слизистой оболочкой

При обследовании таких пациентов с применением электростимулятора четко определяется сокращение задней полуокружности наружного сфинктера, при этом передняя порция остается незамкнутой, и стимуляция вызывает лишь незначительные фасцикуляции, деформирующие свищевое отверстие [2].

Патогномоничным симптомом промежностной фистулы, на наш взгляд, является симптом «ведерной ручки», который наблюдался у 3 пациентов и всегда сочетался со стенозом свищевого хода. У мальчиков свищ может открываться не только на промежности, но и идти подкожно вдоль срединного шва мошонки и даже полового члена. Такой вариант свищевого хода отмечен нами у 2/5 пациентов и, как показывает опыт, его точная диагностика становилась возможной к концу первых суток жизни ребенка, когда создавалось достаточное внутрипросветное давление в прямой кишке для пассажа мекония через фистулу (рисунок 2).



Рисунок 2 – Новорожденный мальчик с промежностным свищом, располагающимся по срединному шву мошонки

Атрезия ануса без свища была диагностирована у 3 пациентов (все мальчики) (рисунок 3). При осмотре промежности обращали на себя внимание характерные признаки низкого аноректального порока: четко сформированная межъягодичная складка, выраженная анальная ямка с гиперпигментацией кожи и положительным симптомом «толчка» при компрессии передней брюшной стенки. Ключевым методом диагностики этого порока являлось рентгенологическое исследование в положении на животе с приподнятым тазом (prone-position). Необходимо отметить, что рентгенологическое обследование не демонстрирует истинную анатомию порока в первые 24 часа жизни ребенка, так как дистальный отдел кишки остается еще спавшимся, и давления в нем не хватает для преодоления мышечного тонуса окружающих сфинктеров. Поэтому снимки, выполненные в этот период, могут создать ложное впечатление о высокой атрезии прямой кишки и диктовать необходимость колостомии [4].



Рисунок 3 – Новорожденный мальчик с атрезией ануса. «Низкая» форма порока с расстоянием до кожи 0,5 см, хорошо выражена анальная ямка и межъягодичная складка

Таким образом, показаниями к выполнению первичной минимальной заднесагиттальной проктопластики в течение первых 48 часов жизни ребенка явились: промежностный свищ и атрезия ануса без свища с расстоянием от слепого мешка прямой кишки до кожной метки менее 10 мм, стабильное общее состояние ребенка, отсутствие сопутствующих тяжелых пороков развития.

Важным этапом перед операцией при наличии промежностной фистулы является тщательная подготовка толстой кишки, которая заключается в выполнении сифонных клизм и освобождении ее от мекония, чтобы исключить самостоятельный стул в течение 5–7 дней после хирургического вмешательства и создать оптимальные условия для первичного заживления раны.

Техника операции. Пациент находится на операционном столе в положении на животе с приподнятым тазом. Использование электростимулятора позволяет точно определить расположение центра наружного сфинктера. Мышечные сокращения служат своего рода индикатором для выполнения разреза строго по средней линии, оставляя одинаковое количество мышечных волокон с каждой стороны. При наличии свища множественные швы-держалки накладывают по всей окружности на границе кожно-слизистого перехода.

Выполняют заднесагиттальный доступ протяженностью 2–3 см, который включает кожу, подкожную клетчатку, парасагиттальные мышечные волокна и мышечный комплекс. Заднюю стенку прямой кишки определяют по характерному белесоватому цвету, и, при помощи пуговчатого зонда, введённого в просвет, постоянно контролируют ее толщину по ходу операции. Диссекцию первоначально выполняют по боковым стенкам, острым путем с использованием для диатермии игольчатого электрода, при этом множественные швы-держалки обеспечивают равномерное натяжение стенок прямой кишки, формируя четкую плоскость для ее мобилизации от окружающих структур.

Следующим важным этапом операции является диссекция прямой кишки от уретры (у мальчиков) и влагалища (у девочек), что представляет собой наиболее деликатную, прецизионную часть вмешательства [4]. Любые маневры, выполненные без четкого визуального контроля, тупая препаровка в глубине раны могут повлечь за собой серьезную операционную травму и ухудшить течение послеоперационного периода.

У девочек при наличии промежностного свища прямая кишка и влагалище разделены мягкими тканями промежности, поэтому мобилизация передней стенки кишки с постоянным контролем ее толщины достаточно редко приводит к повреждению влагалища. На этом этапе обязательным является полное разделение вышеуказанных структур, что позволяет выполнить анопластику без натяжения. Недостаточная диссекция может привести к ретракции низведенной кишки, несостоятельности швов и нагноению.

У мальчиков наиболее критичным повреждением является травма мочеиспускательного канала, поэтому перед операцией выполняется катетеризация мочевого пузыря для протекции уретры и интраоперационного контроля. Хирургу необходимо помнить, что при этом пороке прямая кишка и уретра имеют общую стенку, которая не имеет плоскости для разделения. Как показывает опыт, только острая диссекция позволяет малотравматично «выкроить» из одной стенки две.

После мобилизации прямой кишки при помощи электростимулятора определяются точные границы наружного сфинктера, мышечного комплекса и парасагиттальных мышц. Это позволяет четко позиционировать кишку в центре мышечного аппарата и восстановить правильные анатомические взаимоотношения элементов промежности. Заключительным этапом операции является выполнение анопластики по методике А. Рена [11] с наложением множественных узловых швов (монофиламентная нить, 6/0) и хорошей адаптацией кожно-слизистого перехода (рисунок 4).



Рисунок 4 – Новорожденная девочка после минимальной заднесагитальной проктопластики, 4-е сутки после операции. Анальное отверстие расположено на должном месте, восстановлена анатомия промежности

По нашим данным, средняя длительность операции составила 115 ± 8 мин (минимальное 75 мин, максимальное 160 мин). Интраоперационных осложнений не было. В послеоперационном периоде пациенты находились на полном парентеральном питании в течение 7 дней. Для протекции раны и создания условий для ее заживления первичным натяжением применяли антибиотики широкого спектра действия и сохраняли катетер в мочевом пузыре для отведения мочи в течение 5 дней. Всем пациентам выполнялось плановое бужирование анального канала через 3 недели после проктопластики.

Осложнения. Раневая инфекция с несостоятельностью раны промежности возникла у 2/12 (16,7 %) пациентов, что потребовало наложения превентивной концевой сигмостомы. Несмотря на вторичное заживление раны, наблюдался хороший косметический и функциональный результат лечения. Операцию по закрытию колостомы выполняли через 1 месяц после проктопластики.

Контрольные осмотры пациентов проводились через 3, 6 и 12 месяцев после операции с оценкой функциональных и косметических результатов. Родители пациентов жалоб не предъявляли и были полностью удовлетворены результатом лечения – частота дефекаций у оперированных детей соответствовала возрастной норме. При осмотре промежности и вызывании анального рефлекса отмечено точное расположение прямой кишки в центре сфинктерного аппарата. Особенности строения мягких тканей новорожденных и заживление раны первичным натяжением делало практически невозможным различить послеоперационный рубец на коже промежности.

Таким образом, на основании анализа собственного опыта и данных литературы, можно сформулировать следующие преимущества первичной радикальной коррекции низких форм АПР: значительно сокращаются сроки и затраты на лечение – ребенок минует период носительства колостомы, снижаются травматичность и продолжительность этапа бужирования анального канала после операции, анатомичность операции определяет великолепный косметический результат.

Отдельно следует остановиться на физиологических аспектах, связанных с приобретенной локальной чувствительностью аноректальной зоны и первичной

коррекцией этих пороков. Принято считать, что «грубая» чувствительность на растяжение прямой кишки – это функция парасимпатических нервов, передающих импульсы от мышечных волокон в стенке кишки, в то время, как «тонкая» чувствительность, появляющаяся даже при незначительных изменениях объема, – это функция мышц, окружающих анальный канал [10, 12]. Кроме того, W. Kiesewetter и H. Nixon [7], проведя анатомические и физиологические исследования ректальной чувствительности у пациентов, перенесших хирургическую коррекцию АПР, пришли к выводу, что чувствительные рецепторы присутствуют и в пуборектальной мышце. Когда кишка опорожнена и находится в спавшемся состоянии, чувствительных импульсов не регистрируется, но газ и кишечное содержимое, продвигающиеся в зону аноректального изгиба, вызывают растяжение мышц, что немедленно и тщательно анализируется и оценивается. Более того, *m. pubococcygeus* и *m. puborectalis*, с их тесным контактом в виде «пращи» с анальным каналом, обеспечивают предупреждающую импульсацию о готовящихся перистальтических волнах в аборальном направлении.

Результаты целенаправленных исследований N. Freeman с соавторами [3] показали, что чувствительность аноректальной зоны, которая определяется по функциональному ответу коры головного мозга, отсутствует при рождении, однако показывает созревание в первые 3–4 месяца жизни за счет повторяющейся соматосенсорной стимуляции чувствительных зон головного мозга. Авторы приводят наглядный пример с похожей стимуляцией отдельных слоев головного мозга у животных. Так, если глаза новорожденного котенка держать закрытыми в течение 4–5 недель после рождения, котенок останется слепым – следствие отсутствия соответствующей соматосенсорной стимуляции в течение критического интервала развития мозга. Полученные данные свидетельствуют о необходимости завершения хирургической коррекции АПР к 3–4 месяцам жизни для достижения наилучших функциональных результатов.

На сегодняшний день многие авторы приводят убедительные доказательства эффективности первичной проктопластики в период новорожденности [5, 6, 8, 15]. Так, K. Chan с соавторами [9], оценивая результаты первичной проктопластики у 32 пациентов с промежностной фистулой, пришли к выводу что все пациенты к возрасту 5 лет имели контролируемую дефекацию и держание кала. Ни у одного пациента не было отмечено запоров.

Следует отметить, что до настоящего времени остается спорным вопрос о выполнении первичной проктопластики у девочек с вестибулярным свищом. На наш взгляд, при этом пороке предпочтительным является этапная хирургическая коррекция в связи с более расширенным хирургическим доступом и высоким риском интраоперационных и послеоперационных осложнений. В частности, исследования В. Kumar с соавторами [14], основанные на результатах лечения 123 пациентов с промежностной и вестибулярной фистулой, убедительно показали существенно более высокий уровень раневых и системных осложнений в группе больных с вестибулярным свищом.

Выводы:

1. Минимальная заднесагиттальная проктопластика у новорожденных с промежностным свищом и атрезией ануса без свища является операцией выбора, так как обеспечивает оптимальный хирургический доступ к прямой кишке, позволяет четко визуализировать элементы сфинктерного аппарата и выполнить анатомическую реконструкцию промежности.

2. Одномоментная радикальная коррекция низких форм АПР в период новорожденности позволяет значительно сократить сроки лечения и реабилитации пациентов за счет отсутствия периода носительства колостомы и связанных с этим коморбидностью и экономическими затратами.

3. Первичная проктопластика в период новорожденности позволяет в максимально ранние сроки восстановить пассаж по прямой кишке, что представляет собой неоспоримые преимущества в достижении приобретенной локальной чувствительности аноректальной зоны и улучшении функциональных результатов лечения.

Литература

1. 10-year outcome of children born with anorectal malformation, treated by posterior sagittal anorectoplasty, assessed according to the Krickenbeck classification / S. Hassett[et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2009. – Vol. 44, № 2. – P. 399–403.
2. AbouZeid, A.A. MRI anatomy of anteriorly displaced anus: what obstructs defecation? / A.A. AbouZeid, S.A. Mohammad, K.T. Khairy // J. Pediatr. Radiol. – 2014. – Vol. 44, № 7. – P. 831–838.
3. Anal evoked potentials / N.V. Freeman [et al.] // Z. Rinderchir. – 1980. – Vol. 31, № 1. – P. 22–30.
4. Anorectal malformation without fistula: a defect with unique characteristics / A. Bischoff [et al.] // J. Pediatr. Surg. Int. – 2014. – Vol. 30, № 8. – P. 763–766.
5. Freeman, N.V. High anorectal anomalies treated by early (neonatal) operation / N.V. Freeman, M. Bulut // J. Pediatr. Surg. – 1986. – Vol. 21, № 3 – P. 218–220.
6. Goon, H.K. Repair of anorectal anomalies in the neonatal period / H.K. Goon // J. Pediatr. Surg. Int. – 1990. – Vol. 5, № 2 – P. 246–249.
7. Kiesewetter, W.B. Imperforate anus: I. Its surgical anatomy / W.B. Kiesewetter, H.H. Nixon // J. Pediatr. Surg. – 1967. – Vol. 2, № 1 – P. 60–68.
8. Moore, T.C. Advantages of performing the sagittal anoplasty operation for imperforate anus at birth / T.C. Moore // J. Pediatr. Surg. – 1990. – Vol. 25, № 2 – P. 276–277.
9. Outcome of patients after single-stage repair of perineal fistula without colostomy according to the Krickenbeck classification / K.W. Chan [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2014. – Vol. 49, № 8. – P. 1237–1241.
10. Parks, A.G. Experimental study of the reflex mechanisms controlling the muscles of the pelvic floor / A.G. Parks, N.H. Porter, J. Melzak // Dis. Colon Rectum – 1962. – Vol. 5. – P. 407–414.
11. Peña, A. Anorectal malformations – the state of the art / A. Peña, A.R. Hong // J. Colon. Rectal Surg. – 1999. – Vol. 2. – P. 1–19.
12. Porter, N.H. Megacolon: a physiological study / N.H. Porter // Proc. R. Soc. Med. – 1961. – Vol. 54. – P. 1043–1047.
13. Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the Treatment of Anorectal Malformations / A. Holschneider [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2005. – Vol. 40, № 10. – P. 1521–1526.
14. Single-stage repair of vestibular and perineal fistulae without colostomy / B. Kumar [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2008. – Vol. 43, № 10. – P. 1848–1852.
15. Survey on the management of anorectal malformations (ARM) in European pediatric surgical centers of excellence / A. Morandi[et al.] // J. Pediatr. Surg. Int. – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 543–550.
16. Первичная проктопластика у новорожденных с аноректальными пороками развития / А.В.Заполянский [и др.] // Медицинские новости. – 2016. – №7. – С. 13–16.

PRIMARY ANORECTOPLASTY IN NEWBORNS WITH ANORECTAL MALFORMATIONS

*Zapalianski A.V., Korostelev O.Y., Abu-Warda I.F., Kandratyeva O.V., Svirski A.A.
National Scientific and Practical Center of Pediatric Surgery
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The main aim of the study was to evaluate the efficacy and advantages of primary posterior sagittal anorectoplasty (PSARP) technique in newborns with low anorectal malformations. During the period from 2012 to 2015 12 patients (8 boys and 4 girls) with perineal fistulae (9) and imperforate anus without fistula (3) were subjected to primary repair using PSARP. There were two cases of wound infection and superficial wound dehiscence (16,7%) that were successfully managed by covering colostomy, local wound care and antibiotics. Follow-up period ranged from 3 months to 1 year. Functional and cosmetic results demonstrate that primary anorectoplasty by PSARP is the treatment of choice for newborns with perineal fistulae and imperforate anus without fistula.

Keywords: anorectal malformations, posterior sagittal anorectoplasty, newborn.

Поступила 15.10.2019

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НИЗКОРОСЛОСТЬЮ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Кульпанович А.И., Наумчик И.В.

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

Резюме. В статье определены понятие низкорослости, порядок индивидуальной оценки физического развития у детей, представлены современные данные о классификации, этиологии и типе наследования синдромов, обусловленных генными мутациями, сопровождающихся низкорослостью.

Ключевые слова: низкорослость, синдром, мутации.

Введение. Рост является одним из самых важных критериев здоровья ребенка. Частота встречаемости низкорослости различного генеза в детской популяции составляет 2–3 % [1]. Оценка показателей роста осуществляется преимущественно клиническими методами и основана на антропометрических измерениях. В последние два десятилетия достигнуты значительные успехи в понимании этиологии низкого роста. Выявлены многочисленные гены, мутации в которых приводят как к изолированной низкорослости, так и формированию наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью [2]. Полученные данные требуют постоянного обновления диагностического подхода и оценки низкорослости у детей в практике педиатров, генетиков и эндокринологов.

Оценка роста.

Выделение в 1956 г. человеческого соматотропина и внедрение в 1958 г. эндокринологом Морисом Рабенем в клиническую практику препаратов гормона роста открыли широкие перспективы лечения низкорослости у детей, что позволило решить проблему физического и психического дискомфорта низкорослым пациентам [3]. В 1992–1996 гг. экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была обоснована необходимость стандартизации методологии антропометрии и разработки единых критериев оценки роста и развития детей [4]. По результатам Многоцентрового исследования для разработки эталонных показателей роста (Multicentre Growth Reference Study – MGRS) эксперты ВОЗ заключили, что дети вне зависимости от этнической принадлежности рождаются с одинаковыми показателями физического развития, в раннем возрасте разницы в физическом развитии детей нет, значимые различия начинают проявляться в период полового созревания и, в основном, связаны с влиянием внешней среды [5].

В настоящее время в качестве международного стандарта для оценки длины тела и роста у детей приняты критерии ВОЗ [6, 7]. Согласно стандартам ВОЗ рост оценивается в центилях и Z-score с использованием графиков или таблиц. На основе наличия стандартов антропометрических показателей для детей ВОЗ разработала компьютерные программы Anthro (2009), AnthroPlus (2009), позволяющие с учетом пола и возраста ребенка проводить комплексную оценку роста, развития и двигательных навыков у отдельных детей и в генеральных совокупностях детей в возрасте от 0 до 5 лет (60 месяцев) и 5–19 лет соответственно.

В Республике Беларусь порядок индивидуальной оценки физического развития детей на основании норм роста и развития детей ВОЗ с использованием компьютерных программных средств Anthro и AnthroPlus определяет Клинический протокол «Организация лечебного питания при белково-энергетической недостаточности (детское население)», утвержденный Постановлением № 109 Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 декабря 2017 г.

Понятие низкорослости. Классификация. Под низкорослостью следует понимать показатели роста ниже 3-го центиля или <-2 SDS для данного хронологического возраста и пола по отношению к средним показателям роста, соответствующим 50-му центиллю или 0 SDS по данным Z-score.

Согласно этиологической классификации Международного общества детских эндокринологов (International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses, ICPED), выделены три основные группы низкорослости: 1) первичная низкорослость; 2) вторичная низкорослость; 3) идиопатическая низкорослость [8]. К ним относятся скелетные дисплазии, врожденные и приобретенные метаболические заболевания, внутриутробная задержка роста плода, хронические соматические болезни, варианты семейной и несемейной идиопатической низкорослости, эндокринные расстройства. При большинстве вышеназванных болезней низкорослость является одним из симптомов, отражающим метаболические, генетические и гормональные нарушения. Исследования показали, что до 80 % случаев низкорослости у детей имеет генетическую природу [9].

В данной статье будет рассмотрена наиболее сложная для клинической диагностики группа наследственных синдромов, относящихся к первичной низкорослости.

Первичная низкорослость и синдромы, сопровождающиеся низким ростом. Первичная низкорослость составляет 15–20 % случаев низкорослости и включает группу заболеваний, которые характеризуются первичным поражением хрящевой и/или костной ткани [10].

В практическом здравоохранении впервые с задержкой роста у пациентов наиболее часто сталкиваются врачи-неонатологи, наблюдая маловесных и маленьких для гестационного возраста детей (разделы P05.0 и P.05.1 согласно Международной классификации болезней 10 пересмотра). Исследования показали, что в 80 % случаев причиной задержки роста в данной группе являются антенатальные факторы, такие как многоплодная беременность, нарушение питания матери (недоедание), экстрагенитальные заболевания матери, вредные факторы воздействия на плод (курение, алкоголизм матери, интоксикация) [11]. Дети из данной группы к двум годам достигают роста более -2 SDS и далее не наблюдаются в группе низкорослости [12]. В 10–15 % случаев задержка роста связана с наследственным дефицитом или нечувствительностью рецепторов к гормону роста [12]. Остальную часть случаев составляют идиопатическая низкорослость и наследственные синдромы, сопровождающиеся задержкой роста.

Наследственные синдромы, обусловленные генными мутациями представляют собой обширную группу заболеваний с широким спектром клинических проявлений, одним из которых является задержка роста. К ним относятся синдромы Рассела-Сильвера, Де Ланге, Рубинштейна-Тейби, Дубовица, Смита-Лемли-Опитца, Кабуки, Робинова, Аарского и др. Эти наследственные заболевания не сопровождаются формированием асимметричной диспропорциональной низкорослости, характерной для скелетных дисплазий, и изменением длины и/или формы различных частей скелета (исключая синдром Рассела-Сильвера).

Оценивая показатели длины тела новорожденного или рост пациента с низкорослостью крайне важно оценить, была ли задержка роста в пренатальном и/или постнатальном периоде.

Наследственные синдромы, сопровождающиеся пре и постнатальной задержкой роста.

Дифференциальный диагноз синдромальной низкорослости возможен на основе тщательного анализа особенностей задержки роста и выявления перечня дифференциальных клинических и лабораторных признаков, характерных для каждого синдрома. В таблице представлены современные данные о клинической

классификации, этиологии и типе наследования наиболее часто встречающихся синдромов [13–19].

Таблица 1 – Наследственные синдромы, сопровождающиеся низкорослостью и обусловленные генными мутациями

Название нозологической единицы	Подтипы/варианты синдрома	OMIM	Тип наследования	Локализация гена	Ген
Синдром Дубовица	нет подтипов	223370	АР	неизвестно	неизвестно
Синдром Коккейна	Коккейна тип А	216400	АР	5q12.1	ERCC8
	Коккейна тип В	133540	АР	10q11.23	ERCC6
Синдром де Ланге	Де Ланге 1	122470	АД	5p13.2	NIPBL
	Де Ланге 2	300590	Х-Д	Xp11.22	SMC1A
	Де Ланге 3	610759	АД	10q25.2	SMC3
	Де Ланге 4	614701	АД	8q24.11	RAD21
	Де Ланге 5	300882	Х-Д	Xq13.1	HDAC8
Синдром Рассела-Сильвера	нет подтипов	180860	Генетич. гетерог.	11p15.5	H19, IGF2, CDKN1C, KCNQ1OT1
				7p11.2	GRB10, EGFR, IGFBP1, IGFBP3*
Синдром Аарскога	Аарскога-Скотта	305400	Х-Р	Xp11.22	FGD1
	Аарскога	100050	АД	неизвестно	неизвестно
	Фациодигитогенитальный синдром (Аарскога-подобный)	227330	АР?	неизвестно	неизвестно
Синдром Кабуки	Кабуки 1	147920	АД	12q13.12	KMT2D
	Кабуки 2	300867	Х-Д	Xp11.3	KDM6A
Синдром Робинова	аутосомно-рецессивный 1	268310	АР	9q22.31	ROR2
	аутосомно-рецессивный 2	618529	АР	17p13.3	NXN
	аутосомно-доминантный 1	180700	АД	3p14.3	WNT5A
	аутосомно-доминантный 2	616331	АД	1p36.33	DVL1
	аутосомно-доминантный 3	616894	АД	3q27.1	DVL3
Синдром Рубенштейна-Тейби	Рубенштейна-Тейби 1	180849	АД	16p13.3	CREBBP
	Рубенштейна-Тейби 2	613684	АД	22q13.2	EP300
Синдром Смита-Лемли-Опица	нет подтипов	270400	АР	11q13.4	DHCR7

Примечание: АД – аутосомно-доминантный тип наследования, АР – аутосомно-рецессивный тип наследования, Х-Д – Х-сцепленный доминантный тип наследования, Х-Р – Х-сцепленный рецессивный тип наследования, АР? – предположительно аутосомно-рецессивный тип наследования, генетич. гетерог. – генетически гетерогенный синдром, при котором не установлен тип наследования, * – перечисленные гены рассматриваются как гены-кандидаты

Одним из наиболее распространенных синдромов, сопровождающихся пре- и постнатальной гипоплазией является синдром Рассела-Сильвера. Для пациентов с синдромом Рассела-Сильвера уже в периоде новорожденности характерны низкий рост и дефицит массы тела (<–2 SDS) для соответствующего хронологического возраста и пола при нормальных размерах окружности головы (относительная макроцефалия, $\geq 1,5$ SDS) [13]. Также отмечается постнатальная задержка роста (рост пациента в 24 ± 1 мес ≤ -2 SDS), средний рост взрослого пациента мужчины составляет 151,2 см (–7,8 SD), женщины 139,9 см (–9 SD). Согласно международным рекомендациям, клинический диагноз синдрома Рассела-Сильвера должен быть установлен у пациентов, которые имеют три мажорных критерия или два мажорных и два минорных критерия [13]. Мажорные клинические признаки включают пре- и постнатальную гипоплазию, относительную макроцефалию, асимметрию длины нижних конечностей

$\geq 0,5$ см или верхних конечностей $< 0,5$ см в сочетании с асимметрией лица. Минорными клиническими признаками являются выступающие лобные бугры/высокий лоб, треугольная форма лица, укорочение длины верхней конечности с сохранением пропорций верхнего и нижнего сегмента, клинодактилия V пальца кисти. Этиология данного синдрома гетерогенна, клинически единое заболевание может быть обусловлено мутациями в различных генах или хромосомах (таблица). В 33–50 % случаев данное заболевание вызвано гипометилированием центра импринтинга IC1(pat) отцовского происхождения или дупликацией в регионе 11p15.5(mat) материнского происхождения (таблица). В 7–10 % случаев причиной синдрома Рассела-Сильвера является однородительская дисомия хромосомы 7 материнского происхождения (mUPD7), а также единичные делеции, дупликации хромосомы 7 [14].

Описаны ряд синдромов, при которых пре- и постнатальная задержка роста не является мажорным симптомом, позволяющим уточнить диагноз наследственного заболевания. Так, при синдроме Де Ланге и синдроме Дубовица наблюдается задержка роста не менее -2 SDS, однако клинический диагноз основан на оценке совокупности всех клинических симптомов, включающих специфические для каждого синдрома лицевые дисморфии, степень задержки психического развития и наличия аномалий других систем. Наряду с низкорослостью, для синдрома де Ланге характерны специфические лицевые дисморфии, тяжелая степень задержки психического развития, микроцефалия, аномалии верхних и нижних конечностей (фокомелия, олигодактилия, микромелия кистей и стоп, проксимальное расположение I пальца кисти или укорочение I пястной кости, сгибательные контрактуры суставов, кожная синдактилия II–III пальцев кистей или стоп) [15]. Определено 5 подтипов синдрома де Ланге с различным типом наследования и критическими генами (таблица). Синдром Дубовица также характеризуется пре- и постнатальной гипоплазией, формированием задержки психического и речевого развития умеренной или легкой степени тяжести. Специфическими симптомами являются особенности поведения (гиперактивность, кратковременность концентрации внимания, агрессивность, стеснительность и страх большого скопления людей), наличие характерных лицевых дисморфий и отсутствие аномалий органов и систем, за исключением атопического дерматита с локализацией в области лица, локтевых и подколенных сгибательных поверхностях [16]. Ген синдрома Дубовица до сих пор не локализован. Первичный дефект, ответственный за клинические проявления, остается неизвестным.

Существует ряд синдромов, для которых наряду с заметной пренатальной задержкой роста, наблюдается выраженная постнатальная гипоплазия. Таким образом, задержка роста для данной группы синдромов может являться одним из мажорных признаков. При тяжелой форме синдрома Коккейна наряду с умеренной пренатальной гипоплазией, наблюдается быстрое прогрессирование умственной отсталости, дефицит массы тела, вплоть до кахексии, и выраженная задержка роста до $-6,62$ SDS к 2–4 годам [17].

Наследственные синдромы, сопровождающиеся постнатальной задержкой роста.

Наибольшие трудности в диагностике наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью, составляет группа заболеваний с постнатальной задержкой роста. Основную диагностическую значимость для этих синдромов будет иметь возраст манифестации и степень задержки роста в постнатальном периоде, а также наличие пороков других систем. Одним из наиболее распространенных синдромов, сопровождающихся постнатальной гипоплазией является синдром Аарскога. Задержка роста при данном заболевании отмечается в возрасте 1 года и сохраняется до 18 лет, с формированием умеренно низкого роста более чем $-1,5$ SDS у взрослых [18]. Патогномичными симптомами являются сохраненный интеллект, легкие лицевые дисморфии, могут наблюдаться аномалии кисти (брахидактилия,

частичная синдактилия пальцев кисти, клинодактилия V пальца). В целом течение заболевания благоприятное, фертильность у данных пациентов сохранена.

Существует ряд синдромов, для которых тяжесть клинических проявлений, необходимость решения вопроса о прогнозе динамики роста и риске развития сопутствующей патологии у ребенка требуют детального рассмотрения не только механизмов нарушений роста, но и этиологии (данных молекулярно-генетических и биохимических исследований). Определенные сложности в диагностике сопряжены с клинической (различная степень тяжести симптомов) и генетической гетерогенностью (клинически единое заболевание может быть обусловлено мутациями в разных генах). Вследствие генетической гетерогенности, синдром может подразделяться на подтипы, которые в том числе могут различаться типом наследования. Для синдрома Кабуки характерны умеренная постнатальная задержка роста (от $-1,5$ до $-2,5$ SDS), задержка психического развития легкой и умеренной степени, специфические лицевые дисморфии, особенности подушечек пальцев и дерматоглифики и аномалии скелета [19]. Заподозрить этот диагноз у пробанда не составляет затруднений, однако оценка прогноза потомства в данной семье и тяжести течения заболевания может быть затруднительной. Данный синдром включает 2 подтипа, которые отличаются типом наследования (аутосомно-доминантный и X-сцепленный доминантный), и тяжестью клинических проявлений, в зависимости от гена, в котором произошла мутация. Синдром Робинова также включает 4 подтипа: синдром Робинова аутосомно-рецессивный, синдром Робинова аутосомно-доминантный (подтипы 1, 2, 3). Характерные лицевые дисморфии, пре- и постнатальная гипоплазия, аномалии верхних и нижних конечностей (укорочение конечностей по мезомелическому типу, в основном предплечий, брахидактилия, гипоплазия ногтевых фаланг), гипоплазия наружных половых органов являются мажорными клиническими признаками для всех подтипов [20]. Однако, существует ряд дополнительных симптомов, характерных только для аутосомно-рецессивного синдрома Робинова, таких как аномалии кисти (расщепление дистальной фаланги V пальца кисти), аномалии позвоночника (клиновидные грудные позвонки, сращение, гипоплазия, аплазия ребер) [21]. Наличие дополнительных специфических симптомов, характерных для аутосомно-рецессивного синдрома Робинова, значительно упрощает уточнение диагноза у пациента и проведение медико-генетического консультирования семьи.

Заключение. Для оценки антропометрических показателей детей, особенно с низкорослостью, чрезвычайно важна стандартизация данных клинического и инструментального обследования пациента, использование стандартов ВОЗ. Низкорослость в клинической практике врачей-педиатров, как изолированный симптом встречается гораздо реже, чем наследственные синдромы, сопровождающиеся задержкой роста. Для ряда наследственных болезней низкорослость является основным симптомом. Индивидуальная тактика лечения низкого роста в таких случаях позволяет увеличить возможности восстановления или увеличения роста пациентов. Для ряда наследственных синдромов задержка роста является одним из диагностически значимых признаков, но тактика лечения и прогноз качества жизни будут зависеть от тяжести сопутствующих аномалий.

Правильная оценка антропометрических показателей ребенка, тщательный анализ особенностей задержки роста, выявление перечня клинических и лабораторных признаков, характерных для каждого синдрома и подтверждение клинического диагноза молекулярно-генетическими методами исследования (мутации в критических генах) позволит сократить сроки верификации диагноза и определить возможность терапевтической коррекции низкорослости.

Літэратура

1. Rosenbloom, A. L. Idiopathic short stature: definition and treatment / A. L. Rosenbloom // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 2012–2014.
2. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height / A.R Wood [et al.] // *Nat Genet.* – 2014. – Vol. 46, № 11. – P. 1173–1186.
3. Raben, M.S. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone / M.S Raben // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1958. – Vol. 18, № 8. – P. 901–903.
4. The WHO growth chart: historical considerations and current scientific issues / M. De Onis [et al.] // *Nutrition in pregnancy and growth.* – 1996. – Vol. 53. – P. 74–89.
5. WHO Child Growth Standards: Head circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skin fold-for-age and subscapular skin fold-for-age. // *Methods and development.* – Geneva, Switzerland: WHO, Geneva, 2007. – 271 p.
6. WHO. The WHO Child Growth Standards [Electronic resource] // WHO. 2019. – Mode of access: <http://who.int/childgrowth/en/>. – Date of access: 10.09.2019.
7. WHO Growth reference data for 5–19 years [Electronic resource] // WHO. 2019. – Mode of access: <http://who.int/growthref/en/>. – Date of access: 10.09.2019.
8. Wit, J. M. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses / J. M. Wit // *Horm. Res. Paediatr.* – 2016. – Vol. 86, № 3. – P. 2012–2014.
9. Miclea D. Genetic Determinants of Short Stature / D. Miclea // *Restricted Growth – Clinical, Genetic and Molecular Aspects.* – 2016. – P. 73–100.
10. Etiologies and characteristics of children with chief complaint of short stature / K.C. Song [et al.] // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 34–39.
11. Genetic Evaluation of Short Stature / A. Dauber [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 9. – P. 3080–3092.
12. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications / M.J.J. Finken [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2018. – Vol. 39, № 6. – P. 851–894.
13. Diagnosis and management of Silver–Russell syndrome: first international consensus statement / E. L. Wakeling [et al.] // *Nature Reviews.* – 2017. – Vol. 13. – P. 105–123.
14. Symmetrical dose-dependent DNA-methylation profiles in children with deletion or duplication of 7q11.23 / E. Strong [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – 2015. – Vol. 97. – P. 216–227.
15. Jespersgaard, C., Brondum-Nielsen, K., Bisgaard, A.-M., Tumer, Z. Cornelia de Lange syndrome / M. I. Boyle [et al.] // *Genet.* – 2015. – Vol. 88, № 3. – P. 1–12.
16. Huber, R. S. Dubowitz Syndrome: A Review and Implications for Cognitive, Behavioral, and Psychological Features / R. S. Huber, D. Houlihan, K. Filter // *J. Clin. Med. Res.* – 2011. – Vol. 3, № 4. – P. 147–155.
17. The Coccayne syndrome. Natural History (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care / B. T. Wilson [et al.] // *Genet. Med.* – 2016. – Vol. 318. – P. 483–493.
18. Identifying Aarskog Syndrome / A. Ahmed [et al.] // *J. of Clin. and Diag. Res.* – 2016. – Vol. 10, № 12. – P. 09–11.
19. Kabuki syndrome: genes KMT2D and KDM6A: functional analyses demonstrate critical roles in craniofacial, heart and brain development / P. M Van Laarhoven [et al.] // *Hum. Molec. Genet.* – 2015. – Vol. 24. – P. 4443–4453.
20. Craniofacial and intraoral phenotype of Robinow syndrome forms / S Beiraghi [et al.] // *Clin. Genet.* – 2011. – Vol. 80. – P. 15–24.
21. Clinical characterization of autosomal dominant and recessive variants of Robinow syndrome / J. F. Mazzeu [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2007. – Vol. 143A. – P. 320–325.

GENETIC SYNDROMES WITH SHORT STATURE IN CHILDREN (literature review)

Kulpanovich A.I., Naumchik I.V.

Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The article described the definition of short stature, the evaluation of children's growth procedure, presents actual data's of the classification, etiology and type of inheritance of syndromes with short stature caused by gene mutations.

Key words: short stature, syndrome, mutations.

Поступила 20.09.2019

ПОПУЛЯЦИОННАЯ ЧАСТОТА И СПЕКТР СИСТЕМНЫХ СКЕЛЕТНЫХ ДИСПЛАЗИЙ, ВЫЯВЛЯЕМЫХ В 1 И 2 ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лазаревич А.А.

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

Резюме. По данным мониторинга популяционная частота системных скелетных дисплазий (ССД) в Республике Беларусь (РБ) составила 2,3 случая на 10000 новорожденных, в г. Минске и Минской области – 3 случая на 10000 новорожденных.

Ключевые слова: системные скелетные дисплазии, популяционная частота, спектр нозологических форм, Республика Беларусь.

Введение. По данным литературы частота ССД варьирует от 1:5000 до 2–5:10000 новорожденных [1, 2]. Для большинства наследственных заболеваний существуют популяционные различия по распространенности и спектру. В Южной Америке, где было проведено исследование, основанное на более чем 1,5 миллионов новорожденных, частота остеохондродисплазий составила 3,2:10000 новорожденных. Наиболее частые нозологические формы: несовершенный остеогенез (0,74:10000 новорожденных), танатофорная дисплазия (0,47:10000 новорожденных), ахондроплазия (0,44:10000 новорожденных). Перинатальная смертность отмечена в 50 % случаев [3].

В Российской Федерации популяционная частота ССД по суммарным данным оказалась 2–3 случая на 10000 новорожденных. Частота танатофорной дисплазии составила 0,69:10000 новорожденных, ахондроплазии – 0,37:10000, ахондрогенеза – 0,23:10000, несовершенного остеогенеза 2 типа 0,18:10000, асфиксической дистрофии грудной клетки – 0,14:10000, кампомелической дисплазии – 0,06:10000. На долю смертности за счет скелетных дисплазий пришлось 0,9 % [4].

В Германии в структуре ССД наиболее частыми среди выявленных пренатально явились несовершенный остеогенез (22,6 %), танатофорная дисплазия (20,6 %), синдромы коротких ребер-полидактилии (СКРП) (14,5 %), ахондроплазия (8,7 %), ахондрогенез (5,2 %), кампомелическая дисплазия (5,2 %), прочие (23,2 %) [5].

В Греции частота летальных скелетных дисплазий среди новорожденных составила 1 случай на 4000 – 6000 рождений, частота случаев ССД среди перинатальных вскрытий колеблется от 1:50 до 1:100 [6].

Частота возникновения скелетных дисплазий среди новорожденных в Индии (штат Керала) составляет 19,6:10000 рождений, а летальных скелетных дисплазий – 5,2:10000 рождений [2].

Частота тяжелых ССД в Северной Индии определена как 1 на 10 000 рождений, наиболее частыми явились СКРП (33 %), несовершенный остеогенез 2 тип (20 %), танатофорная дисплазия (20 %), ахондрогенез (13,3 %), кампомелическая дисплазия (6,6 %) [7].

По данным Национального института перинатологии Мексики распространенность ССД оценивается как 8,1:10 000 рождений [(8)]. Отмечены наиболее частые нозологические формы: несовершенный остеогенез 2 тип (20,8 %), танатофорная дисплазия (13 %), ахондроплазия (13 %), кампомелическая дисплазия (4,4 %), СКРП (4,4 %), метафизарная хондродисплазия (2,9 %). Неустановленные формы ССД составили 21,8 % [8].

Высокая частота остеохондродисплазий (9,46:10000 новорожденных) зарегистрирована и в Объединенных Арабских Эмиратах [9].

В нашей республике не представлены данные о популяционной частоте, частотах и спектре ССД, выявляемых в разные сроки беременности.

Материалы и методы исследования. Для изучения популяционной частоты и спектра ССД использовались данные системы мониторинга Белорусского регистра врожденных пороков развития [10]. Количество новорожденных уточняли по данным Министерства статистики и анализа РБ. Для выявления вклада новых доминантных мутаций проведен расчет среднего возраста отцов в группе ССД в сравнении с группой контроля, который мы определяли путем случайной выборки по 50 историй родов за каждый год в период с 2004 по 2013 годы (n=500) в архиве ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Результаты исследования и обсуждение. За 10-летний период с 2004 по 2013 гг. в регистре содержались сведения о 237 случаях ССД, в том числе 28 случаев, зарегистрированных в Брестской области, 26 случаев – в Гомельской области, по 20 случаев – в Витебской и Гродненской областях, 31 случай – в Минской области, 35 случаев – в Могилевской области и 77 случаев в городе Минске.

Популяционная частота ССД в РБ составила 2,3 случая на 10000 новорожденных.

Для качественной и достоверной оценки структуры ССД также проведен расчет частот нозологических форм ССД в г. Минске и Минской области, представленный в таблице 1, ввиду того, что в г. Минске и Минской области зарегистрирована наиболее высокая частота ССД, установлен наименьший процент неуточненных диагнозов и проводится патоморфологическое исследование всех плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям в 1 и 2 триместрах беременности.

Таблица 1 – Частоты ССД, рассчитанные в г. Минске и Минской области за период с 2004 по 2013 гг.

Нозологическая форма	Абс. количество	Доля от всех ССД, %	Частота на 10000 новорожденных	Частота в расчете 1 случай на количество новорожденных
Несовершенный остеогенез	27	25,7	0,75	1:13 377
Танатофорная дисплазия	15	14,0	0,42	1:24 078
Ахондроплазия	8	7,5	0,22	1:45 147
Синдром «коротких ребер-полидактилии»	6	5,6	0,17	1:60 195
Диастрофическая дисплазия	4	3,7	0,11	1:90 293
Кампомелическая дисплазия	4	3,7	0,11	1:90 293
Акродизостоз	4	3,7	0,11	1:90 293
Синдром Апера	3	2,8	0,08	1:120 391
Спондилокостальная дисплазия	3	2,8	0,08	1:120 391
Ахондрогенез 2 тип	3	2,8	0,08	1: 120 391
Синдром Ларсена	1	0,9	0,03	1:361 172
Асфиксическая торакальная дисплазия	3	2,8	0,08	1:120 391
Ателостеогенез 2 тип	1	0,9	0,03	1:361 172
Неонатально летальная гипофосфатазия	1	0,9	0,03	1:361 172
Неуточненные ССД	24	22,4	0,66	1:15 049
Всего	104	-	2,96	1:3 375

Как следует из таблицы 1, частота ССД, рассчитанная по г. Минску и Минской области, составила 3 случая на 10000 новорожденных или 1 случай на каждые 3375 родов. Наиболее частыми ССД явились несовершенный остеогенез (25,7 %), танатофорная дисплазия (14,0 %), синдромы группы цилиопатий (СКРП и асфиксическая торакальная дисплазия) (8,5 %), ахондроплазия (7,5 %), кампомелическая и диастрофическая дисплазии (по 3,7 %).

При сравнении рассчитанных частот ССД с данными мировой литературы, (таблицы 2–3), установлено, что в РБ регистрируется высокая частота несовершенного

остеогенеза 2 типа и синдромов группы цилиопатий (синдромов коротких ребер-полидактилии (СКРП) и асфиксической торакальной дисплазии).

Таблица 2 – Популяционные частоты ССД на 10 000 новорожденных (рассчитанные в РБ, г. Минске и Минской области с 2004 по 2013 гг. в сравнении с данными литературы)

Нозологическая форма	РБ	г.Минск и Минская область	Южная Америка [3]	Россия [4]
Несовершенный остеогенез	0,54	0,75	0,74	0,18
Танатофорная дисплазия	0,24	0,42	0,47	0,69
Диастрофическая дисплазия	0,06	0,11	0,13	
Ателостеогенез 2 тип	0,01	0,03	–	–
Кампомелическая дисплазия	0,04	0,11	0,1	0,06
Синдром «коротких ребер – полидактилии»	0,06	0,17	0,1	–
Спондилокостальная дисплазия	0,03	0,08	–	–
Ахондрогенез 2 тип	0,06	0,08	0,04	0,23
Асфиксическая торакальная дисплазия	0,03	0,08	0,05	0,14
Синдром Ларсена	0,01	0,03	0,013	–
Неонатально летальная гипофосфатазия	0,01	0,03	0,006	–
Ахондроплазия	0,15	0,22	0,44	0,37
Всего	2,2	2,96	3,2	2–3

Таблица 3 – Структура ССД, рассчитанные в РБ, г. Минске и Минской области с 2004 по 2013 гг. в сравнении с данными литературы, (%)

Нозологическая форма	РБ	г. Минск и Минская область	США [11]	Северная Индия [12]	Греция [13]	Германия [5]	Канада [14]
Несовершенный остеогенез	20	25,7	20	26	13,2	22,6	24,1
Танатофорная дисплазия	8,7	14,0	11	24	18,4	20,6	24,1
Диастрофическая дисплазия	2	3,7	–	–	–	–	1,8
Ателостеогенез 2 тип	0,3	0,9	8,2	2			0,9
Кампомелическая дисплазия	1,4	3,7	3,6	10	4,9	5,2	0,9
Ахондрогенез 2 тип	2	2,8	–	13	2,4	5,2	1,8
Синдром «коротких ребер – полидактилии»	2,1	5,6	–	8	10,5	14,5	4,5
Спондилокостальная дисплазия	1	2,8	–		4,9	–	–
Асфиксическая торакальная дисплазия	1	2,8	–	–	–	–	2,7
синдром Ларсена	0,3	0,9	–	–	–	–	–
Неонатально летальная гипофосфатазия	0,3	0,9	–	–	–	–	2,7
Ахондроплазия	5,6	7,5	–	–	–	8,7	–

Учитывая то, что морфологическое исследование плодов 1 триместра проводится только в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» (регион обслуживания г. Минск и Минская область), по данному региону проведена оценка структуры ССД, выявленных у плодов 1 триместра (таблица 4).

Таблица 4 – Структура ССД, установленных у абортированных плодов в 1 и 2 триместрах в г. Минске и Минской области с 2004 по 2018 гг.

Нозологическая форма ССД	Количество плодов (абс. и % выявления в разные сроки гестации)			Доля в структуре, %
	1 триместр	2 триместр	Всего	
Несовершенный остеогенез 2 тип	6 (37,5)	16 (62,5)	22	29,3
Танатофорная дисплазия 1 тип	1 (6)	16 (94)	17	24
Танатофорная дисплазия 2 тип	–	1 (100)	1	
Синдромы «коротких ребер-полидактилии»: 1/3 тип (Сандино-Нунена) 2 тип (Маевского) 4 тип (Бимера-Лангера)	3 (43)	4 (57)	7	9,4
		3	4	
		–	2	
		1	1	
Кампомелическая дисплазия	1 (16,7)	5 (83,3)	6	8
Спондилококостальная дисплазия	1 (20)	4 (80)	5	6,7
Асфиксическая торакальная дисплазия	2 (40)	3 (60)	5	6,7
Диастрофическая дисплазия	3 (75)	1 (25)	4	5,3
Ахондрогенез 2 тип	4 (100)	–	4	5,3
Неонатально летальная гипофосфатазия	3 (100)	–	3	4
Ателостеогенез 2 тип	1 (100)	–	1	1,3
Всего	25	50	75	100,0

Как видно из таблицы 4, учитывая высокое качество пренатальной помощи, такая грубая патология, как неонатально летальная гипофосфатазия, ателостеогенез 2 типа и ахондрогенез выявляется и прерывается в 1 триместре беременности. В 1 триместре также диагностируются до 75 % случаев диастрофической дисплазии, 43 % случаев СКРП, 37,5 % случаев несовершенного остеогенеза 2 типа.

Средний отцовский возраст в общей группе ССД (с учетом неуточненных) (n=218) составил $31,21 \pm 0,48$, что достоверно выше, чем в группе контроля (n=500) $30,08 \pm 0,24$ (p=0,0196) (таблица 5). В группе ССД (n=196), из которой были исключены только случаи с АР типом наследования, средний отцовский возраст составил $31,4 \pm 0,52$, что также достоверно выше группы контроля (p=0,009), что может свидетельствовать о значительном вкладе доминантных мутаций в случаях ССД. В группе ССД с АД типом наследования (n=83), в которую были включены акродизостоз, ахондроплазия, ахондрогенез 2 типа, танатофорная, кампомелическая, спондилоэпифизарная дисплазии, синдром Апера средний отцовский возраст составил $32,27 \pm 0,78$ г., что, как и предполагалось, достоверно выше, чем в группе контроля (p=0,007). В группе ССД с АР типом наследования (n=22), в которую были включены диастрофическая, ателостеогенез, асфиксическая торакальная, хондроктодермальная, спондилококостальная дисплазии, синдромы «коротких ребер-полидактилии», Ларсена средний отцовский возраст составил $29,27 \pm 1,13$ лет, и не отличался от группы контроля (p=0,488). В группе несовершенного остеогенеза (n=51) средний отцовский возраст составил $30,90 \pm 0,99$ лет, что достоверно не отличалось от группы контроля (p=0,314), что может свидетельствовать о возможном большом вкладе подтипов В и С несовершенного остеогенеза 2 типа, которые возникают в результате аутосомно-рецессивных мутаций в генах, не связанных с коллагеном 1 типа.

Таблица 5 – Средний отцовский возраст в группе ССД в сравнении с популяционными данными

Группа ССД	Отцовский возраст М ± m	Группа контроля М ± m	Значение p
Общая группа ССД(n=218)	31,21±0,48	30,08±0,24	p=0,0196
Общая группа ССД минус АР (n=196)	31,4±0,52	30,08±0,24	p=0,0090
ССД с АД типом наследования* (n=83)	32,27±0,78	30,08±0,24	p=0,0069
Ахондрогенез (n=6)	38,5±2,04	30,08±0,24	p=0,0001
Ахондроплазия (n=17)	30,76±1,64	30,08±0,24	p=0,6085
Танатофорная дисплазия (n=25)	32,68±1,43	30,08±0,24	p=0,0203
ССД с АР типом наследования**(n=22)	29,27±1,13	30,08±0,24	p=0,4877
Диастрофическая дисплазия (n=5)	30,6±3,53	30,08±0,24	p=0,8304
Несовершенный остеогенез (n=51)	30,90±0,99	30,08±0,24	p=0,3139

Примечания* акродизостоз, ахондроплазия, ахондрогенез 2 типа, танатофорная, кампомелическая, спондилоэпифизарная дисплазии, синдром Апера;

** диастрофическая, ателостеогенез, асфиксическая торакальная, хондроэктодермальная, спондилокостная дисплазии, синдромы «короткие ребра – полидактилии», Ларсена

Вывод. Наиболее частыми ССД среди живорожденных явились несовершенный остеогенез (без уточнения типа) (21,5 %) и ахондроплазия (17,2 %). Наиболее частыми ССД по Республике среди абортированных плодов явились несовершенный остеогенез 2 тип (26,6 %), танатофорная дисплазия (17,3 %), ахондрогенез и диастрофическая дисплазия (по 4,3 %) и группа синдромов коротких ребер-полидактилии (3,6 %). По г. Минску и Минской области – несовершенный остеогенез (25,7 %), танатофорная дисплазия (14,0 %), синдромы группы цилиопатий (СКРП и асфиксическая торакальная дисплазия) (8,5 %), ахондроплазия (7,5 %), кампомелическая и диастрофическая дисплазии (по 3,7 %).

При сравнении рассчитанных частот ССД с данными мировой литературы в нашей стране регистрируется более высокая частота несовершенного остеогенеза 2 типа и синдромов группы цилиопатий (синдромов коротких ребер-полидактилии и асфиксической торакальной дисплазии).

При анализе структуры ССД, выявленных у плодов, абортированных в 1 триместре беременности установлено, что в 1 триместре присутствуют и не встречаются во 2 триместре неонатально летальная гипофосфатазия, ателостеогенез 2 типа и ахондрогенез. В 1 триместре также диагностируются до 75 % случаев диастрофической дисплазии, 43 % случаев СКРП, 37,5 % случаев несовершенного остеогенеза 2 типа.

Литература

1. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis / S. A. Rasmussen [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – Vol. 61, № 1. – P. 49–58.
2. Phenotyping and genotyping of skeletal dysplasias: Evolution of a center and a decade of experience in India / A. Uttarilli, [et al.] // *Bone.* – 2018. – Vol. 120. – № 6. – P. 204–211.
3. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America / C.O. Barbosa-Buck [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* – 2012. – Part A – Vol. 158, № 5. – P. 1038–1045.
4. М.В. Медведева. Ультразвуковая фетометрия. б.м. : Под ред. Медведева М.В.: Реальное Время, 2005. стр. 27–36.
5. Schramm, T. Fetal Skeletal Disorders // T. Schramm, H. Mommsen / *Ultraschall in Der Medizin – European Journal of Ultrasound.* – 2018. doi:10.1055/a-0660-9417.
6. Genetic skeletal disorders of the fetus and infant: Pathological and molecular findings in a series of 41 cases / AE. Konstantinidou [et al.] // *Birth Defects Research* – 2009. – Part A. – Vol. 85, № 10. – P. 811–821.
7. Puri, Ratna D. Spectrum of Severe Skeletal Dysplasias in North India / Ratna D. Puri, Seema Thakur, I.C. Verma // *Indian Journal of Pediatrics* – 2007. – № 74. – P. 995–1002.
8. Prenatal prevalence of skeletal dysplasias and a proposal ultrasonographic diagnosis approach / Mario E. Guzmán-Huerta [et al.] // *de Inve stiga ció n C línica* – 2012. – Vol. 64, № 5. P 429 –436.

9. Birth Prevalence and Pattern of Osteochondrodysplasias in an Inbred High Risk Population / Lihadh I. Al-Gazali, [et al.] // Birth Defects Research – 2003. – Part A. – Vol. 67, № 4. – P. 125–132.
10. Приказа МЗ РБ от 01.11.2010г. №1172 «О совершенствовании учета врожденных аномалий (пороков развития) у ребенка(плода)».
11. Evaluation of Prenatal-Onset Osteochondrodysplasias by Ultrasonography: A Retrospective and Prospective Analysis D. Krakow, [et al.] / Am J Med Genet A. – 2008. – Part A. – Vol. 146, № 15. – P. 1917–1924.
12. Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias / R. Sharony, [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1993. – Vol. 169, № 3. – P. 668–675.
13. Genetic skeletal disorders of the fetus and infant: Pathologic and molecular findings in a series of 41 cases / A. E. Konstantinidou, [et al.] // Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecul. Teratol. – 2009. – Vol. 85, № 10. – P. 811–832.
14. Fetal skeletal dysplasias in a tertiary care center :radiology, pathology, and molecular analysis of 112 cases / E. Barkova, [et al.] // Clin Genet – 2015. –Vol. 87, № 4. – P. 330–337.

POPULATION FREQUENCY, SPECTRUM OF SKELETAL DYSPLASIAS IN THE 1 AND 2 TRIMESTRES OF PREGNANCY IN THE REPUBLIC OF BELARUS (literature review)

Lazarevich A.A.

Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Population frequency of skeletal dysplasias in the Republic of Belarus are 2,3:10000 newborns, in the Minsk and the Minsk region – 3:10000 newborns.

Key words: skeletal dysplasias, population frequency, spectrum, Republic of Belarus.

Поступила 02.09.2019

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Лемешевская Т.В., Прибушения О.В.

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

Резюме. Статья посвящена оценке возможности применения разработанного метода прогнозирования преэклампсии, основанного на определении биофизических показателей и биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности. Установлено, что при использовании балльной оценки девяти клинически значимых факторов, с диагностическим порогом, равным сумме (–2) балла и более, прогностическая значимость составляет 97 %, что позволяет сформировать уже в первом триместре беременности группу женщин высокого риска и своевременно проводить фармакологическую профилактику указанного осложнения беременности. Разработанный метод имеет оценку полезный (AUC=0,82±0,052, LR⁺ – 3,21 и LR[–] – 0,29) и может применяться в клинической практике.

Ключевые слова: преэклампсия, скрининг первого триместра, маркер.

Введение. Согласно современным представлениям в основе развития преэклампсии лежит нарушение плацентации, а именно аномальная инвазия трофобласта в ранние сроки беременности [1, 2]. В настоящее время изучаются возможности оценить процесс формирования плаценты путем исследования белков,

которые отражают ее функцию, и биофизических показателей, которые позволяют определить величину периферического сопротивления в подвергающихся преобразованию маточных артериях [1].

Маркерные белки пренатального скрининга I триместра, в частности PAPP-A, являются трофобластическими, то есть продуцируются, в том числе и трофобластом. Поэтому, определяя их концентрацию в сыворотке крови беременной женщины, можно оценить функцию последнего.

Установлено, что для снижения распространенности преэклампсии фармакологическая профилактика должна быть начата до 16 недель гестации [2]. Поэтому крайне важным является своевременное формирование группы женщин высокого риска.

Цель исследования: определить клиническую значимость применения разработанного метода прогнозирования преэклампсии, основанного на оценке биофизических показателей и биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности.

Материалы и методы исследования. Обследованы 511 пациентов (27 с преэклампсией) с одноплодной беременностью в сроке гестации 10^{+5} – 13^{+2} недель (75–93 дня), в котором возможно проведение комбинированного пренатального скрининга по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода. Скрининг включал: сбор анамнеза, оценку антропометрических показателей, среднего артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ) плода с оценкой периферического сопротивления кровотока в маточных артериях (пульсационный индекс маточных артерий), биохимическое исследование крови с оценкой концентрации трофобластических белков (PAPP-A, PLGF).

УЗИ выполнено на аппаратах экспертного класса с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков (2,5–9,3 МГц) согласно «Инструкции о пренатальной диагностике врожденной патологии плода», утвержденной приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.12.2004 № 288, и приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.01.2012 № 83 «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь» [3].

Исследование концентрации трофобластических белков проведено на аппарате Victor D3 (Perkin Elmer, Финляндия) иммунофлуоресцентным методом в течение 24 часов после забора периферической венозной крови. Расчет их концентрации в образцах осуществлен с помощью программного обеспечения MultiCalc.

Абсолютные значения показателей среднего артериального давления, пульсационного индекса маточных артерий и биохимических маркеров скрининга с учетом возраста, массы тела беременной женщины, КТР плода преобразованы в относительную величину MoM (Multiple of Median), которая рассчитывается путем деления измеренной величины показателя у конкретной женщины на медиану для данного срока беременности и показывает степень отклонения уровня показателя от нормы.

Обработка полученных данных выполнена с использованием статистического пакета Statistica 10.0. Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$). Вероятность (шанс) наличия анализируемых факторов у пациентов оценена с помощью статистических показателей: отношение шансов (OR) и его 95 % доверительный интервал (95 % CI). Диагностический порог (cut-off point) анализируемых факторов, метода прогнозирования преэклампсии определен с применением ROC-анализа [4].

Результаты исследования и обсуждение. Для своевременного выявления женщин группы высокого риска развития преэклампсии использован метод

прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности. Последний включает оценку девяти факторов: возраст пациента, индекс массы тела, анамнестические данные (наличие хронической артериальной гипертензии, преэклампсии во время предыдущей беременности, преэклампсии у родственников первой степени родства), биофизические показатели (среднее артериальное давление, пульсационный индекс маточных артерий), биохимические маркеры комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности (PAPP-A, PLGF). Для прогнозирования преэклампсии необходимо оценить значения всех девяти факторов у беременной женщины и суммировать соответствующие им диагностические коэффициенты (баллы). Пациентов с суммой баллов всех факторов (-2) и более следует относить к группе высокого риска развития преэклампсии [5].

При оценке анализируемых факторов установлено, что наибольшей информативностью и диагностическим коэффициентом обладают анамнестические данные. Информативность же остальных факторов не различается, поэтому разработанный метод позволяет выявить женщин группы высокого риска развития преэклампсии среди условно здоровых, то есть без ХАГ, преэклампсии в анамнезе женщины [5].

Клиническая значимость и эффективность метода прогнозирования в первом триместре развития преэклампсии оценивается с помощью расчета следующих статистических показателей: значения площади под ROC-кривой, прогностической значимости и отношения правдоподобия, что представлено в таблице.

Таблица – Результаты ROC-анализа метода прогнозирования преэклампсии по показателям, отражающим его клиническую значимость

Диагностический порог (cut-off point)	Значение AUC, p	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая значимость положительного результата теста, %	Прогностическая значимость отрицательного результата теста, %	LR ⁺	LR ⁻
$\geq -2,0$	$0,82 \pm 0,052$, $p < 0,001$	77,8	75,8	24,0	97,0	3,21	0,29

Согласно системе академических баллов [6] тесты со значением AUC 0,80 и более являются полезными. Поскольку значение AUC для метода прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности составляет $0,82 \pm 0,052$ и является значимым ($p < 0,001$), клиническая значимость разработанного метода – полезная.

Прогностическая значимость – это вероятность заболевания при условии известного результата теста, которая зависит от пораженности популяции данным видом патологии. Прогностическая значимость положительного результата – вероятность наличия патологии при положительном результате теста – составила 24,0 %. Поскольку популяционная частота преэклампсии в Республике Беларусь составляет 4,8 %, прогностическая значимость положительного результата теста в этой популяции будет низкой, даже при условии высокой чувствительности и специфичности теста.

Прогностическая значимость отрицательного результата – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста – составила 97,0 %. Чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая значимость его отрицательного

результата и выше вероятность того, что отрицательные результаты отвергают наличие заболевания [7].

Отношение правдоподобия позволяет определить реальную ценность метода прогнозирования преэклампсии, потому что обобщает ту же информацию, что и показатели чувствительности, специфичности и прогностической значимости, но не зависит от распространенности болезни. Отношение правдоподобия демонстрирует, насколько результаты теста изменяют вероятность наличия болезни у пациента [7].

Отношение правдоподобия положительного результата теста (LR^+) показывает, во сколько раз выше риск развития заболевания при положительном результате теста. Поскольку в проведенном исследовании $LR^+=3,21$, следовательно, вероятность развития преэклампсии у женщин с суммой баллов (-2) и более выше в 3,21 раза.

Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (LR^-) показывает, во сколько раз выше вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста. В проведенном исследовании $LR^-=0,29$, следовательно, вероятность отсутствия преэклампсии у женщин с суммой баллов менее (-2) выше в 0,29 раза.

Согласно данным литературы, клиническая значимость теста является наиболее полезной при $LR^+>5$ и $LR^-<0,2$, полезной при $2<LR^+\leq 5$ и $0,2<LR^-\leq 0,5$, польза отсутствует при $LR^+\leq 2$ и $LR^->0,5$ [4]. Поэтому клиническая значимость разработанного метода ($LR^+=3,21$ и $LR^-=0,29$) является полезной.

Таким образом, расширенный комбинированный пренатальный скрининг, позволяющий оценить формирование трофобласта путем измерения периферического сопротивления кровотока в маточных артериях и концентрации трофобластических белков в сыворотке крови беременной женщины, в совокупности с анамнестическими данными может быть использован для выявления женщин группы высокого риска развития преэклампсии, в том числе среди условно здоровых.

Заключение. Метод прогнозирования преэклампсии, основанный на балльной оценке девяти клинически значимых факторов, с диагностическим порогом, равным сумме (-2) балла и более, имеет прогностическую значимость 97 %, что позволяет сформировать уже в первом триместре беременности группу женщин высокого риска и своевременно проводить фармакологическую профилактику указанного осложнения беременности. Метод имеет оценку полезный ($AUC=0,82\pm 0,052$, $LR^+ = 3,21$ и $LR^- = 0,29$) и может применяться в клинической практике.

Литература

1. Gregg, A. R. Preeclampsia / A. R. Gregg // Emery and rimoin's principles and practice of medical genetics / D. L. Rimoin, R. E. Pyeritz, B. R. Korf. – 6th ed. – New York, 2013. – Ch. 53. – P. 1–14.
2. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2011. – 38 p.
3. О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 30 янв. 2012 г., № 83 // Консультант Плюс. Беларусь / ООО «ЮрСпектр», Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2017.
4. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2015. – 216 с.
5. Лемешевская, Т.В. Прогнозирование преэклампсии при проведении расширенного комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 52–59.
6. Interpreting diagnostic tests: the Area Under an ROC Curve [Electronic resource]. – Mode of access: <http://gim.unmc.edu/dxtests/roc3.htm>. – Date of access: 10.06.2016.
7. Николаидес, К. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности / К. Николаидес ; пер. с англ. А. Михайлова, Е. Некрасовой. – СПб. : Петрополис, 2007. – 144 с.

MODERN PRINCIPLES OF PREECLAMPSIA PREDICTION IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

Lemeshevskaya T.V., Pribushenya O.V.

Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The article is devoted to assessing the possibility of using the developed method for predicting preeclampsia based on the determination of biophysical indicators and biochemical markers of combined prenatal screening in the first trimester of pregnancy. It was found that the prognostic significance is 97 % using a scoring scale of nine clinically significant factors with a diagnostic threshold equal to the sum of (–2) points or more which allows to distinguish women of a high-risk group in the first trimester of pregnancy and timely pharmacologically prevent this pregnancy complication. The developed method has a useful rating ($AUC = 0,82 \pm 0,052$, $LR + - 3,21$ and $LR- - 0,29$) and can be used in clinical practice.

Key words: preeclampsia, first trimester screening, marker.

Поступила 13.09.2019

РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Медведева Н.Н.¹, Прибушеня О.В.²

¹*Клинический родильный дом Минской области*

²*Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

Резюме. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) – хромосомная патология человека с множеством цитогенетических вариантов и широким спектром клинических проявлений. Первичная яичниковая недостаточность и как следствие бесплодие являются существенной проблемой для взрослых пациенток с СШТ. Развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивает шансы на наступление беременности. Более высокий риск материнской смертности у данной группы пациентов по сравнению с популяцией требует применения мультидисциплинарного подхода при обследовании на прегравидарном этапе, в течение беременности и при родоразрешении. Это позволит обеспечить безопасное материнство для пациенток с СШТ.

Ключевые слова: синдром Шерешевского-Тернера, беременность, экстракорпоральное оплодотворение, осложнения беременности, материнская смертность.

Введение. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) хромосомная патология, обусловленная наличием одной X хромосомы и частичной или полной утратой второй половой хромосомы. Частота встречаемости данной патологии 1:2500 новорожденных девочек [1].

Выделяют несколько цитогенетических вариантов СШТ. Около 40–50 % женщин с СШТ имеют кариотип 45, X. Мозаицизм встречается в 15–25 % случаев и представлен следующими вариантами: 45,X/46, XX; 45,X/46,XX/47,XXX; 45,X/47,XXX; 45,X/46,XY. Структурные изменения X хромосомы характерны для 20 % пациентов с СШТ

и представлены в основном изохромосомой X по длинному плечу, кольцевой X хромосомой, делециями длинного или короткого плеч X хромосомы. В 10–12 % случаев обнаруживаются aberrации Y хромосомы [2].

Беременность плодом с кариотипом 45,X в 99 % случаев заканчивается самопроизвольным выкидышем в первом триместре, что позволило выдвинуть гипотезу, согласно которой оставшийся 1 % живорожденных с данным кариотипом, выявленным в лейкоцитах крови, имеют мозаичный кариотип в других тканях организма [2].

В 60–80 % случаев X хромосома в кариотипе является материнской по происхождению, в 15–35 % – отцовской и связано это с аномальным набором хромосом в гамете. В остальных случаях потеря генетического материала происходит на этапе постзиготического деления. Родительское происхождение X хромосомы может влиять на степень выраженности фенотипических признаков, социальную адаптацию, функцию памяти у потомков [2, 3].

Клинические проявления СШТ разнообразны, однако основным признаком, встречающимся у 95–100 % пациентов является задержка роста. При осмотре обращают на себя внимание крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, эпикант, высокое готическое небо, ротированные ушные раковины. Для пациентов с СШТ характерны гипогонадотропный гипогонадизм. Данная группа пациентов имеет увеличенный риск сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что в группе пациентов с СШТ уровень смертности в 3 раза выше, чем в популяции [1, 3].

По данным реестра исследований синдрома Тернера (США) у 88 % пациентов диагноз СШТ устанавливается к 15 годам жизни [4]. По данным белорусского исследования у 54 % пациенток СШТ выявлен в пубертатном периоде (12 – 17 лет), при обращении за медицинской помощью по поводу аменореи и (или) задержке полового развития, у 27 % взрослых женщин (18 – 29 лет), обследованных в связи с аменореей и нарушением репродуктивной функции, у 15 % девочек в детском возрасте (3 – 11 лет), обследованных по поводу задержки физического развития, в 4 % случаев у новорожденных девочек, обследованных в связи с наличием лимфоотека и (или) врожденных особенностей развития [5]. Имеются данные, что пациентам с кариотипами 45,X, и 45,X/46,X,i(Xq), постановка диагноза проводится в более раннем возрасте (в среднем 13–14 лет) по сравнению с пациентами, имеющими другие варианты кариотипа (в среднем 19 лет), хотя задержка роста и нарушения репродуктивной системы в группах пациентов были сопоставимы [6]. Это требует пристального внимания со стороны педиатров к пациентам с данными симптомами в отношении диагностического поиска СШТ. Показанием для исследования кариотипа является наличие одного из перечисленных симптомов: идиопатическая низкорослость, порок сердца (двустворчатый аортальный клапан, коарктация или стеноз аорты, аномалии митрального клапана, гипоплазия левых отделов сердца), задержка менархе, бесплодие, характерные черты лица; либо наличие двух из следующих признаков: аномалии почек, деформация Моделунга, множественные невусы, деформация ногтевых пластинок, аномалии сердца, снижение слуха в возрасте менее 40 лет в сочетании с низким ростом, психиатрические заболевания [7].

Первичная яичниковая недостаточность является классическим проявлением СШТ у взрослых. Имеются доказательства свидетельствующие о процессе ускоренного апоптоза зародышевых клеток в яичниках плода с СШТ в периоде внутриутробного развития, однако при исследовании у 5–20 % пациентов с СШТ в яичниках обнаруживаются фолликулы и существует вероятность спонтанного менархе [8, 9].

Представляются возможными следующие пути реализации репродуктивной функции для пациентов с СШТ: наступление спонтанной беременности, беременность методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) без или с донацией ооцитов.

Частота наступления спонтанной беременности варьирует в пределах 4–7 % [10–12]. Двумя прогностически благоприятными факторами наступления естественной беременности являются наличие спонтанного менархе и мозаичный кариотип с клоном клеток 46,XX. Имеются исследования рассматривающие антимюллеров гормон как маркер функции яичников у пациентов с СШТ [13]. Таким образом, при планировании программ ЭКО целесообразно назначать анализ уровня данного гормон пациенткам с СШТ.

В нескольких исследованиях было показано, что при естественной беременности у пациентов с СШТ достоверно чаще встречались самопроизвольные выкидыши и хромосомная патология у плода. В 35,6–46,7 % случаев родоразрешение было выполнено путем операции кесарева сечения, тогда как в контрольных группах оперативное родоразрешение проводилось в 11,8–21 % случаев [12, 14].

Криоконсервация ткани яичника или ооцитов являются экспериментальными методами сохранения фертильности у данной группы пациентов. На сегодняшний день нет данных об исходе беременности в результате применения этих технологий у пациентов с СШТ, так как эти пациенты еще молоды и не планируют беременность [15, 16]. Несмотря на это при постановке диагноза СШТ семья должна быть проинформирована о высокой вероятности развития гипогонадотропного гипогонадизма и преждевременной яичниковой недостаточности и возможных вариантах преодоления бесплодия в будущем. Исследование биомаркеров (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, антимюллеров гормон, эстрадиол, ингибин-В), а также подсчет антральных фолликулов позволяют проводить оценку функции яичника и при их отклонении рассматривать варианты сохранения фертильности с самого раннего возраста. Также матери девочек с диагнозом СШТ могут провести криоконсервацию своих ооцитов и выступить донорами для дочерей в будущем [17].

В республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» имеется собственный опыт криоконсервации ооцитов родственниками пациентов с генетическими заболеваниями. Более широкому применению данных технологий помогут внесение поправок в Закон «О вспомогательных репродуктивных технологиях». Палата представителей Беларуси приняла в первом чтении законопроект об изменении Закона, согласно которому возрастной порог для не анонимного донора ооцитов увеличится до 49 лет включительно. Так же в настоящее время вносятся изменения в тактику медико-генетического консультирования пациентов с СШТ с учетом возможного сохранения репродуктивного потенциала и преодоления бесплодия в будущем.

Согласно литературным данным наибольшее количество беременностей у пациентов с СШТ наступило в результате применения программ ЭКО с донорскими ооцитами. Показатели наступления беременности варьируют от 16 до 40 %, и не отличаются от показателей в группе пациентов, прибегающим к донации ооцитов по другим причинам. Однако частота выкидыша в этой группе пациентов достигает 45 %, что связывают с наличием аномалий развития половых органов, таких как: гипоплазия матки, двурогая матка, тонкий эндометрий [8, 18].

Беременность у пациентов с СШТ связана с более высоким уровнем материнской смертности, поэтому на прегравидарном этапе следует выделять группу пациентов с высоким риском осложнений гестации [19]. Жизнеугрожающие состояния встречаются при декомпенсации заболеваний сердечно-сосудистой системы и представлены расслаивающей аневризмой аорты, гестационной гипертензией, преэклампсией, HELLP-синдромом. Во французском исследовании, включавшем пациентов с СШТ, беременность у которых наступила в результате ЭКО с донорскими ооцитами, был показан риск смерти от расслаивающей аневризмы аорты на уровне 2,2 %. В 54,8 % случаев беременность осложнялась тяжелой преэклампсией. Преждевременные роды наступили у 38,3 % пациентов [20].

Поскольку расслаивающая аневризма восходящей аорты встречается часто у пациенток с СШТ необходимо проводить дополнительные исследования сердца с оценкой диаметра восходящей аорты. Согласно рекомендациям Европейского общества эхокардиографии по практическому использованию эхокардиографии при заболеваниях аорты (2010 г.) линейные параметры аорты индексируют на площадь поверхности тела. Учитывая, что низкий рост является характерным для пациенток с СШТ, отсутствие индексирования диаметра восходящей аорты до беременности может привести к недооценке изначального сердечно-сосудистого риска, в то же время у пациенток с ожирением или при первичной оценке диаметра восходящей аорты во время беременности будут полезны абсолютные значения данного показателя. Противопоказаниями для беременности у пациенток с СШТ являются: индекс диаметра восходящей аорты $>2,5 \text{ см/м}^2$ (диаметр восходящей аорты $>4 \text{ см}$), или индекс диаметра восходящей аорты $2,0\text{--}2,5 \text{ см/м}^2$ при наличии двустворчатого аортального клапана, коарктации аорты, неконтролируемой гипертензии. Несмотря на имеющиеся данные расчет индивидуального прогноза расслоения аневризмы восходящей аорты остается сложной задачей и требует дальнейших исследований.

Улучшить исходы беременности и уменьшить количество осложнений у пациенток с СШТ при применении ВРТ помогает перенос одного эмбриона, так как многоплодная беременность несет за собой дополнительные риски для матери [21].

В исследовании, посвященном течению спонтанно наступившей беременности у пациенток с СШТ, осложнения встречались только в 20 % случаев, жизнеугрожающих осложнений зарегистрировано не было [12].

Результаты исследования и обсуждение. Мы имеем собственный опыт ведения беременности и родов у пациенток с СШТ. Нами проведено 5 пациенток с СШТ, у которых наступила беременность как при применении ВРТ так и спонтанно. Как и описано в литературных источниках кариотипы были различными. Одна пациентка имела кариотип 45,X, у троих были мозаичные кариотипы (одна пациентка с вариантом кариотипа 45,X/47,XXX, 2 пациентки с вариантом кариотипа 45,X/46,XX), одна пациентка имела кариотип с делецией в коротком плече X хромосомы – 45,X/46,Xdel(X)(p11/2). Как и у других авторов, возраст выявления СШТ был разным. Диагноз установлен в неонатальном периоде при обследовании в связи с врожденными особенностями развития у 1 пациентки, в подростковом возрасте при обращении по поводу задержки роста 2 пациенткам, и 2 взрослым женщинам, при обследовании по поводу бесплодия. Спонтанное менархе в возрасте 11–13 лет было у 3 пациенток из 5. Беременность наступила спонтанно, без применения ВРТ у 2 пациенток с кариотипами 45,X/46,XX и 45,X/47,XXX.

Беременность наступила в результате ЭКО с собственным ооцитом у пациентки, имеющей кариотип 45,X/46,XX. Двум оставшимся пациенткам для наступления беременности понадобилось ЭКО с донорскими ооцитами. Средний возраст женщин на момент наступления беременности – $28\pm 6,4$ года. Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у 2 пациенток была патология сердечно-сосудистой системы, проявившаяся у одной пациентки в виде аортальной регургитации 1 степени, митральной регургитации 1 степени, трикуспидальной регургитации 1 степени, аномально расположенной хорды левого желудочка, транзиторной атриовентрикулярной блокадой 2 степени; у второй пациентки – пролапсом митрального клапана 1 степени. У одной пациентки была аномалия развития почек в виде аплазии правой почки и удвоения левой почки, 1 пациентки – гипопункция щитовидной железы.

В обоих случаях проведения ЭКО с донорскими ооцитами было перенесено по два эмбриона и в обоих случаях наступили беременности двойней.

Родоразрешены путем операции кесарева сечения четыре пациентки из пяти, что составило 80 %. У новорожденных хромосомной патологии выявлено не было.

Выводы. Таким образом, развитие технологий в области здравоохранения помогает реализовать репродуктивную функцию пациентам с аномалиями половых хромосом, не встречавшимся ранее в акушерской практике. Пациентки с СШТ при правильном и своевременном выявлении диагноза проходят поэтапное лечение низкорослости, заместительную гормональную терапию для формирования пубертата и лечения гипоплазии матки, что позволяет в дальнейшем использовать ВРТ и таким образом ликвидировать бесплодие у данной группы пациенток. Наличие характерных сопутствующих заболеваний, а также возможных жизнеугрожающих осложнений беременности требуют проведения дополнительных исследований в этой области и повышения осведомленности практикующих врачей по данной проблеме для возможности реализации безопасного материнства пациентками с СШТ.

Литература

1. Cui X., Cui Y., Shi L., Luan J., Zhou X., Han J. (2018) A basic understanding of Turner syndrome: Incidence, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res.* vol. 7, no 4, pp. 223–228.
2. Viuff M., Skakkebaek A., Nielsen M. M., Chang S., Gravholt C. H. (2019) Epigenetics and genomics in Turner syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, vol. 181, no 1, pp. 68–75.
3. Vyatkina S.V., Kuznecova T.V. (2007) Sovremennye predstavleniya o sindrome Shereshevskogo-Ternera. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej.*, no 1, pp. 56–64.
4. Prakash S.K., Lugo-Ruiz S., Rivera-Davila M. (2019) The Turner syndrome research registry: Creating equipoise between investigators and participants. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, vol. 181, no 1, pp. 135–140.
5. Golubeva S.V., Maltseva O.V., Polyakova T.V. (2009) Kliniko-citogeneticheskie varianty sindroma Shereshevskogo-Ternera. *Zdorov'e dlya vsekh.*, no 1, pp. 34–36.
6. Stochholm K., Juul S., Juul K. (2006) Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 91, no 10, pp. 3897–3902.
7. Gravholt C.H., Andersen N. H., Conway G. S. (2017) Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.*, vol. 177, no 3, pp. G1–G70.
8. Donadille B., Bernard V., Christin-Maitre S. (2019) How can we make pregnancy safe for women with Turner syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet.*, vol. 181, no 1, pp. 100–107.
9. Modi D.N., Sane S., Bhartiya D. (2003) Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod.*, vol. 9, no 4, pp. 219–225.
10. Birkebaek N.H., Cruger D., Hansen J., Nielsen J., Bruun-Petersen G. (2002) Fertility and pregnancy outcome in Danish women with Turner syndrome. *Clin Genet.*, vol. 61, no 1, pp. 35–39.
11. Bryman I., Sylven L., Berntorp K. (2011) Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril.*, vol. 95, no 8, pp. 2507–2510.
12. Bernard V., Donadille B., Zenaty D. (2016) Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod.*, vol. 31, no 4, pp. 782–788.
13. Hagen C.P., Aksglaede L., Sorensen K. (2010) Serum levels of anti-Mullerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 95, no 11, pp. 5003–5010.
14. Hagman A., Kallen K., Barrenas M. L. (2011) Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 96, no 11, pp. 3475–3482.
15. Hreinnsson J.G., Ojala M., Fridstrom M. (2002) Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 87, no 8, pp. 3618–3623.
16. Oktay K., Bedoschi G. (2014) Oocyte cryopreservation for fertility preservation in postpubertal female children at risk for premature ovarian failure due to accelerated follicle loss in Turner syndrome or cancer treatments. *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, vol. 27, no 6, pp. 342–346.
17. Oktay K., Bedoschi G., Berkowitz K. (2016) Fertility Preservation in Women with Turner Syndrome: A Comprehensive Review and Practical Guidelines. *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, vol. 29, no 5, pp. 409–416.
18. Grynberg M., Bidet M., Benard J. (2016) Fertility preservation in Turner syndrome. *Fertil Steril.*, vol. 105, no 1, pp. 13–19.
19. Gravholt C.H., Dollerup O. L., Duval L. (2017) A Rare Case of Embryonal Carcinoma in a Patient with Turner Syndrome without Y Chromosomal Material but Mutations in KIT, AKT1, and ZNF358 Demonstrated Using Exome Sequencing. *Sex Dev.*, vol. 11, no 5–6, pp. 262–268.
20. Chevalier N., Letur H., Lelannou D. (2011) Materno-fetal cardiovascular complications in Turner syndrome after oocyte donation: insufficient prepregnancy screening and pregnancy follow-up are associated with poor outcome. *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 96, no 2, pp. E260–E267.
21. Folsom L.J., Fuqua J.S. (2015) Reproductive Issues in Women with Turner Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, vol. 44, no 4, pp. 723–737.

REPRODUCTIVE POTENTIAL OF PATIENTS WITH TURNER'S SYNDROME: LITERATURE REVIEW, CLINICAL EXPERIENCE

Medvedeva N.¹, Pribushenya O.²

¹ *Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Republic of Belarus*

² *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. Turner Syndrome (TS) – human chromosomal abnormality with a plurality of cytogenetic variants and a wide spectrum of clinical manifestations. Primary ovarian insufficiency and infertility as a consequence is a significant problem for adult patients with TS. The development of assisted reproductive technologies increases the chances of pregnancy. Higher risk of maternal mortality in this group of patients as compared to the population requires a multidisciplinary approach during screening on pre-conceptual stage, pregnancy and childbirth. This will ensure safe motherhood for women with TS.

Keywords: Turner Syndrome, pregnancy, in vitro fertilization, pregnancy complications, maternal mortality.

Поступила 18.09.2019

АНОРЕКТАЛЬНАЯ АТРЕЗИЯ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ВАРИАНТЫ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Новикова И.В., Венчикова Н.А., Гарлецкая О.А., Соловьева И.В.,
Мараховская Э.И., Ковалев С.И.

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

Резюме. Проведено сравнение ультразвуковых признаков и патоморфологических данных 12 плодов с аноректальной атрезией (АРА), абортированных по генетическим показаниям в I и II триместрах беременности в рамках программы популяционного пренатального скрининга в г. Минске (2006–2018 гг.). АРА во всех случаях оказалась компонентом множественных пороков развития (МПР): трисомии 21 (1), триплоидии (1), мозаицизма по трисомии маркерной хромосомы (1), синдрома Фразера (2), ассоциации VATER (3), неклассифицированных комплексов МПР (4). Ультразвуковая картина АРА определялась наличием сопутствующих пороков почек и желудочно-кишечного тракта, которые выявлялись в 50 % случаев. Кроме 4 случаев классического ультразвукового проявления АРА в виде РТ позади мочевого пузыря, в 3 – при ассоциации АРА с агенезией/дисплазией почек РТ располагалась в проекции мочевого пузыря при отсутствии его визуализации. Еще в 3 случаях АРА при сочетании с нарушениями поворота кишечника анэхогенные образования располагались в правой половине живота. В 2 случаях – при сочетании с илео-цекальным стенозом в 11–13 недель беременности у плодов визуализировались два гипоэхогенных образования: в полости таза и вдоль нижнего края печени.

Ключевые слова: аноректальная атрезия, pelvic translucency, пренатальная ультразвуковая диагностика, морфологические проявления

Введение. Пренатальная диагностика аноректальной атрезии (АРА) основана на выявлении расширения толстой кишки в I или II триместре беременности.

Ультразвуковым маркером АРА в I триместре беременности является pelvic translucency (PT): при сонографии в малом тазу плода выявляется анэхогенное эллипсоидной или овоидной формы образование, соответствующее локализации прямой кишки [1]. По данным мультицентрового анализа 36 случаев АРА, проведенного М.В. Медведевым и соавт. [2] такая «классическая» форма PT регистрируется в 88,8 % случаев. В части случаев бывает атипичная картина с левосторонней локализацией расширенной кишки или наличием 2 анэхогенных структур. Известно, что этот ультразвуковой маркер является транзиторным и сохраняется во II триместре лишь в небольшом числе случаев [1, 2]. Описания ультразвуковых проявлений АРА в I триместре редки [2, 3]. Нередко наряду с АРА у плода выявляются сопутствующие аномалии, влияющие на тактику ведения беременности.

Цель исследования: установить ультразвуковую картину и спектр сопутствующих пороков развития (ПР) в случаях АРА, выявленных в I триместре беременности.

Материалы и методы исследования. Объектом для изучения послужили 12 плодов с АРА, абортированных в Минске после пренатальной диагностики в рамках программы популяционного скрининга беременных (2006–2018 гг.). Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось в отделении пренатальной диагностики ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» на аппарате Voluson 730 Expert трансабдоминальным (4–8 МГц) и трансвагинальным (4–9 МГц) датчиками с использованием режима 3D реконструкции. Помимо копчиково-теменного размера (КТР) измеряли толщину воротникового пространства (ТВП) и оценивали анатомию. При выявлении анэхогенных образований в полости малого таза плода проводили дифференциальную диагностику с мегацистисом. При подозрении на увеличение мочевого пузыря определяли его наибольший диаметр (НДМП) и отношение НДМП/КТР.

Кариотипирование плода в группе беременных с повышенным риском проводили в биоптате ворсин хориона (БВХ) (n=6) или на постабортном материале (n =5) в случаях, когда женщина избирала прерывание беременности без пренатального кариотипирования плода. В 1 случае (триплоидии) произведен ДНК-анализ с использованием 15 микросателлитных маркеров хромосом 13, 18, 21, X и Y. В одном случае цитогенетическое исследование было невозможно из-за предварительной фиксации в формалине, в другом – неуспешно из-за отсутствия роста культуры.

Прерывание беременности в I триместре проводили одномоментно путем кюретажа в сроке с 11 до 13 недель. Соскоб в стерильной посуде доставляли для морфологического и цитогенетического исследования. Фрагменты плода изучали под стереомикроскопом SM–20, аномально сформированные органы фотографировали и исследовали гистологически на серийных срезах. Изображение аномальных органов получали с помощью цифровой камеры «DC3–420TH», установленной на стереомикроскопе и снабженной измерительным устройством. Возраст плода в I триместре определяли по длине стопы и первичным центрам окостенения в диафизах трубчатых костей. После прерывания беременности плоды II триместра вскрывались по обычной методике, описанной Г.И. Шором, с использованием полной эвисцерации.

Результаты исследования и обсуждение. Как видно из таблицы 1, АРА во всех случаях оказалась компонентом множественных пороков развития (МПР): синдромов Дауна (1 случай), триплоидии (1), мозаицизма по трисомии маркерной хромосомы (1), синдрома Фразера (2), ассоциации VATER (3), неклассифицированных комплексов МПР (4).

Таблица 1 – Синдромы и сопутствующие пороки развития в 12 случаях АРА

Нозологии	n	Сопутствующие пороки развития		
		Почек	ЖКТ	ПС и другие
Синдром Дауна	1			
Синдром триплоидии	1	Гипоплазия – 1	Илео-цекальный стеноз – 1	
Трисомия по маркерной хромосоме	1			
Синдром Фразера	2	Агенезия – 2	Мальротация – 1	
VATER ассоциация	3	Кистозная дисплазия – 1 Тазовая эктопия – 1	Атрезия пищевода, ТЭФ – 1 Мальротация – 1	АВК – 1 Тетрада Фалло – 1
НК МПР	4	Агенезия правой почки, кистозная дисплазия левой почки- 1	Мальротация – 1 Илео-цекальный стеноз – 1	Тетрада Фалло, диафрагмальная грыжа – 1
Всего	12	6 (50,0 %)	6 (50,0 %)	3 (25,0 %)

Примечание:

АВК – атрио-вентрикулярная коммуникация; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НК МПР – неклассифицированный комплекс множественных пороков развития; ПС – порок сердца; ТЭФ – трахео-эзофагальная фистула

Изучение данных УЗИ показало, что в I триместре беременности «классическая» картина ультразвукового проявления АРА в виде РТ позади мочевого пузыря наблюдалась лишь в 4 (33,3 %) случаях, в большинстве же – 66,7 % (8/12) – была атипичная картина, которая определялась наличием в 50 % случаев сопутствующих пороков почек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Спектр пороков почек составили гипоплазия (1 случай), агенезия (3), кистозная дисплазия (2), сопровождавшиеся нарушением продукции мочи/заполнения мочевого пузыря, в результате чего мочевой пузырь не визуализировался. Так, в 2 случаях синдрома Фразера и одном случае VATER ассоциации с агенезией/дисплазией почек РТ располагалась в проекции мочевого пузыря при отсутствии его визуализации.

Сопутствующие ПР ЖКТ включали неправильный поворот кишечника (мальротацию) (3 случая) и илео-цекальный стеноз (2). В 25 % (3/12) случаев при сочетании АРА с нарушениями поворота кишечника анэхогенные образования располагались в правой половине живота. Анатомически последние представляли собой расширенный участок сигмовидной кишки, как продолжение дилатированной прямой кишки. В литературе имеются сообщения о 8 случаях таких сочетаний. Впервые ультразвуковая картина ассоциации АРА с мальротацией в I триместре была описана в наблюдении Y. Lam и соавт. [4]. M. Bronstein и соавт. [5] предложили считать транзиторное расширение правосторонней сигмовидной кишки новым сонографическим признаком АРА, т.к. в его выборке в 13–16 недель этот признак отмечался в 37,5 % (6/16) случаев. В одном из последних наблюдений экспрессии АРА в I триместре G. Liberty и соавт. [3] также отметили такое сочетание.

В 2 случаях АРА при сочетании с илео-цекальным стенозом в 11–13 недель беременности у плода визуализировались два гипэхогенных образования: в области малого таза и в брюшной полости вдоль нижнего края печени. При ассоциации АРА с илео-цекальным стенозом создавался «эффект замкнутой кишечной петли» со скоплением секрета на протяженном участке, способствующий визуализации этих жидкостных образований.

Таким образом, при отсутствии сонографически значимых сопутствующих ПР была классическая «pelvic translucency», при сочетании с пороками почек – «pelvic translucency» с отсутствием визуализации мочевого пузыря; при мальротации –

«pelvic translucency» с правосторонней сигмовидной кишкой и в случаях ассоциации с илео-цекальным стенозом – в виде нескольких анэхогенных образований («pelvic translucency») и кистозного образования вдоль нижнего края печени

Во II триместре беременности, как видно из таблицы 2, ультразвуковая картина АРА в виде расширения кишки сохранялась лишь в 25 % (1/4) случаев, у большинства же плодов выявлялись ультразвуковые признаки сопутствующей патологии. Таким образом, I триместр представляет уникальную возможность для диагностики АРА, которая в более поздние сроки беременности может быть пропущена.

В нашем случае трисомии 21 при УЗИ расширенный кишечник был принят за мегацестис и диагноз АРА установлен лишь при патоморфологическом исследовании 12-недельного плода [6]. Синдром Дауна – наиболее распространенная хромосомная аномалия у человека, при которой частота аноректальных аномалий во много раз выше, чем в популяции. М. Forrester и R. Merz обнаружили хромосомные аномалии у 8,1 % (10 из 124 случаев) АРА, в 7 из которых была трисомия 21 [7]. Еще выше частота хромосомных аномалий оказалась в серии из 69 случаев, опубликованных А. Brantberg и соавт. [8]: аномальный кариотип был отмечен у 13 %, в основном трисомия 21.

Интересно, что при синдроме Фразера признаки кишечной непроходимости вследствие атрезии ануса были выявлены ранее, чем агенезия почек, уже в I триместре, поэтому визуализация расширенной анэхогенной прямой кишки в I триместре, как маркер синдрома, может быть использована в ранней диагностике синдрома Фразера с аноректальной атрезией [6].

Таблица 2 – Данные УЗИ в I и II триместрах и исход беременности при АРА (n=4)

№	Срок гестации, данные УЗИ		Другие ПР	Исход беременности
	I триместр	II триместр		
2	11 нед. 2 дн. Расширенный кишечник 10 x 2 мм	16 нед. 1 дн. Агенезия почек Гиперэхогенный кишечник.	Синдром Фразера	МА, 18 нед.
	13 нед. 6 дн. Гипоэхогенная овоидная структура 19 x 10 мм			
5	12 нед. 1 дн. Овоидная эхоструктура 10,0 x 3,6 мм. Мочевой пузырь не визуализирован.	18 нед. 5 дн. Множественные кисты в почках	VATER ассоциация	МА, 21 нед.
9	12 нед. 3 дн. Гипоэхогенное овоидное образование 7 x 5 мм	16 нед. – расширение просвета кишечника до 3,5 мм длиной 16 мм	Мозаицизм по трисомии маркерной хромосомы	МА, 21 нед.
11	11 нед. 4 дн. Два анэхогенных образования диаметром 2,1 и 2,7 мм возможно связанных между собой	15 нед. 5 дн. Эхогенность паренхимы почки повышена. Мочевой пузырь и правая почка не визуализируются. Определяются анэхогенные структуры 2–2,5мм.	Агенезия правой почки кистозная дисплазия левой почки	МА, 18 нед.

Примечание: МА – медицинский аборт; ПР – порок развития; УЗИ – ультразвуковое исследование

АРА явилась первой ультразвуковой находкой и в случае VATER ассоциации, при которой во II триместре кишечник выглядел нормальным. VATER/VACTERL ассоциация (регистрационный номер по каталогу моногенных заболеваний OMIM – 192350) – аббревиатура, используемая для описания комплекса пороков, включающего

аномалии позвоночного столба (V- Vertebrae), атрезию ануса (A – Anal atresia), атрезию пищевода с трахео-эзофагеальной фистулой (TE – tracheoesophageal) и дефекты лучевой кости/ дисплазию почек (Radius/Renal). По данным R Harris и соавт. [9] 92 % (11/12) плодов в его выборке имели аномалии, составляющие этот синдром или синдром каудальной регрессии.

Улучшение разрешающей способности ультразвуковых аппаратов позволяет сегодня врачам при первом скрининговом исследовании беременных не ограничиваться поиском ультразвуковых маркеров хромосомной патологии, а проводить детальное изучение анатомии плода с оценкой состояния прямой кишки [10]. Поскольку ранняя пренатальная диагностика АРА важна для определения тактики ведения беременности, в заключение приводим следующие практические рекомендации алгоритма ведения жидкостных кистозных образований внизу живота у плода в I триместре. Для дифференциальной диагностики мегацистиса и РТ рекомендуется добиться визуализации пупочных артерий с помощью доплеровского цветового картирования. Также следует провести тщательный поиск других сопутствующих пороков и обязательное кариотипирование. При отсутствии каких-либо структурных или хромосомных аномалий, при подозрении на наличие АРА – наблюдение за состоянием кишечника плода и консультация с хирургами для обсуждения плана дальнейших действий.

Выводы:

1. Все случаи АРА, выявленные при сонографии в I триместре беременности, были компонентами МПР: синдрома Дауна (1 случай), триплоидии (1), мозаицизма по трисомии маркерной хромосомы (1), синдрома Фразера (2), ассоциации VATER (3), неклассифицированных комплексов МПР (4).

2. В 50 % случаев были сопутствующие пороки почек и желудочно-кишечного тракта, с которыми была связана вариабельность ультразвуковой презентации АРА.

4. В 30 % (4/12) случаев АРА при УЗИ в I триместре выявлялась «классическая» РТ позади мочевого пузыря, в 3 (25 %) – при ассоциации АРА с агенезией/дисплазией почек РТ располагалась в проекции мочевого пузыря при отсутствии его визуализации. Еще в 3 (25 %) случаях АРА при сочетании с нарушениями поворота кишечника анэхогенные образования располагались в правой половине живота. В 2 случаях – при сочетании с илео-цекальным стенозом у плодов визуализировались два гипоэхогенных образования: в полости малого таза и в брюшной полости вдоль нижнего края печени.

5. I триместр представляет уникальную возможность для диагностики АРА, которая в более поздние сроки беременности может быть пропущена: ультразвуковая картина дилатации толстой кишки во II триместре сохранялась лишь в 25 % (1/4) случаев.

Литература

1. Bault J., Benoit B., Loeuillet L., Moulis M., Achiron R. The «evanescent pelvic translucency» a major finding of anal atresia in the first trimester // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. V. 36. Suppl. 1. P. 11.

2. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Блинов А.Ю., Коваленко Д.А., Минкаилова А.Д., Лубашев Я.А., Дмитращенко А.А., Вишневская Ю.Г., Галкина О.Л., Ежова В.В., Ершов Р.С., Захаров В.В., Копытова Е.И., Лакомская Е.В., Новикова И.В., Пасенов В.Г., Рябов И.И., Струпенева У.А. Пренатальная ультразвуковая диагностика аноректальной атрезии: итоги мультицентрового анализа // *Пренат. Диагн.* 2017. Т. 16 (2). С.117–125.

3. Liberty G., Bardin R., Gilboa Y., Tover A., Mashiach R., Mazaki E., Shen O. First trimester expression of anorectal malformation: case report and review of the literature//*J. Clin. Ultrasound.* 2018. P. 1–7.

4. Lam Y.H., Shek T., Tang M.H. Sonographic features of anal atresia at 12 weeks// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2002. V. 19. P. 523–524.

5. Bronshtein M., Gover A., Beloosesky R., Blumenfeld Z. Transient distention of right posterior located sigma, a new sonographic sign for the prenatal diagnosis of anal atresia //*J. Clin. Ultrasound.* 2017. V. 45. P. 160–162.

6. Novikova I., Solovyeva I., Lishtvan L., Venchikova N., Plevako T. First trimester sonographic features of anorectal atresia: report of two cases// *Prenat. Diagn.* 2011. V.31. P. 907–909.

7. Forrester M.B., Merz R.D. Descriptive epidemiology of anal atresia in Hawaii, 1986–1999 // *Teratology*. 2002. V. 66. Suppl. 1. P. 12–16.
8. Brantberg A., Blaas H.G., Haugen S.E., Isaksen C.V. Imperforate anus: A relatively common anomaly rarely diagnosed prenatally// *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006. V. 28. P. 904–910.
9. Harris R.D., Nyberg D.A., Mack L.A., Weinberger E. Anorectal atresia: prenatal sonographic diagnosis// *Am. J. Roentgenol.* 1987. V. 149. P. 395–400.
10. Алтынник Н.А., Медведев М.В. Пришло время совершенствования скринингового протокола ультразвукового исследования в 11–14 нед беременности// *Пренат. Диагн.* 2012. Т. 11(3). С. 207–217.

FIRST TRIMESTER ANORECTAL ATRESIA: SONOGRAPHIC VARIANTS AND PATHOLOGIC-ANATOMIC DATA

**Novikova I.V., Venchikova N.A., Tarletskaya O.A., Solovyeva I.V.,
Marakhovskaya E.I., Kovalev S.I.**

Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. The findings of prenatal ultrasound diagnosis were compared with the autopsy findings in 8 first trimester fetuses and 4 second trimester fetuses with anorectal atresia (ARA). A half of cases were accompanied with renal (agenesis, cystic dysplasia) and bowel (malrotation, ileocecal stenosis) malformations. The prenatal ultrasound showed four sonographic variants of ARA: 4 cases with classic «pelvic translucency» (PT), 3 cases with PT without bladder visualization, 3 cases of right located sigma and 2 cases of multiple anechoic cysts. ARA was associated with Down syndrome (1), triploidy (1), mosaic marker trisomy (1), Fraser syndrome (2), VACTERL association (3) and non-classified multiple malformation complex (4).

Key words: anorectal atresia, pelvic translucency, prenatal diagnosis, pathologic data.

Поступила 15.05.2019

БОЛЕЗНЬ ПОМПЕ: ПАТОГЕНЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Пашук С.Н., Сталыбко А.С., Криницкая К.А., Гусина А.А., Гусина Н.Б.

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

Резюме. Болезнь Помпе – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе патогенеза которого лежит избыточное накопление гликогена лизосомами в результате мутации гена GAA и потери активности фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ). Высокая гетерогенность клинических проявлений заболевания и низкая осведомленность врачей затрудняет своевременную постановку диагноза. В настоящей работе приведены литературные данные о существующей классификации, клинических проявлениях, патогенезе, молекулярных механизмах, особенностях диагностики и лечения болезни Помпе на современном этапе.

Ключевые слова: болезнь Помпе, лизосомные болезни накопления, ген GAA, заместительная энзимотерапия.

Введение. Болезнь Помпе (БП), также широко известная как гликогеноз II типа, относится к редким мультисистемным наследственным болезням накопления, связанным с дефицитом фермента кислой мальтазы (кислой альфа-глюкозидазы) в лизосомах. Преимущественное накопление гликогена отмечено в скелетных мышцах,

но в разной степени может обнаруживаться и в других органах и тканях, включая сердечную мышцу, печень, нервную систему, гладкую мускулатуру и т.п.

Ретроспективный анализ более чем половины случаев БП у взрослых, выявленных во Франции, показал, что диагноз устанавливается в среднем с задержкой до 7,9 лет от момента обращения к врачу [5]. Эти же данные подтверждаются исследованием австрийских ученых, согласно которым средняя задержка диагностики БП составила 8,8 лет [1]. Недооценка распространенности заболевания служит частой причиной неправильного диагноза или его отсутствия. В последние годы достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологических механизмов БП, а также в применении заместительной энзимотерапии (ЗЭТ).

С целью улучшения прогноза при поздних формах заболевания требуется как можно более раннее назначение ЗЭТ, что возможно только при своевременной постановке диагноза.

Цель работы: провести анализ литературных данных, касающихся эпидемиологии, этиологии и патогенеза, молекулярных механизмов, диагностики и лечения БП на современном этапе.

Распространенность. Точная распространенность БП неизвестна. По данным разных авторов частота болезни, в зависимости от страны и этнической принадлежности, варьирует в диапазоне от 1:40000 до 1:300000 [3, 4].

Классификация. Выделяют три варианта БП в зависимости от времени появления первых симптомов заболевания: младенческая болезнь Помпе (МБП), манифестирующая в период новорожденности или младенческом возрасте (до ≤ 1 года), ювенильная форма БП (болезнь манифестировала в детском возрасте, но после первого года жизни), а также БП с поздним началом (БППН). Данные формы различаются полиорганностью поражения, включая скелетные мышцы, более тяжелым течением при МБП и преимущественным поражением мышц и медленно прогрессирующим течением при БППН [5]. Смерть при МБП, как правило, наступает на первом году жизни от сердечно-дыхательной недостаточности. При БППН пациенты обычно погибают от дыхательной недостаточности и инфекционных легочных осложнений. Продолжительность жизни пациентов при БППН зависит от момента начала и последующего характера течения болезни, смерть может наступить в детстве, юношеском, взрослом или преклонном возрасте [4, 5].

Клинические проявления. Первые признаки МБП появляются уже на 2–3 месяцах жизни. Наиболее типичными симптомами являются задержка физического развития, генерализованная мышечная гипотония и быстро прогрессирующая мышечная слабость (синдром «вялого ребенка»), характерное амимичное лицо, макроглоссия, гепатомегалия, кардиомегалия, явления сердечной и дыхательной недостаточности, частые респираторные инфекции, нарушения вскармливания.

Основным клиническим проявлением БППН является прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов конечностей (в большей степени нижних), снижение моторной активности, слабость мышц передней брюшной стенки, параспинальных мышц. Поражение дыхательной мускулатуры сопровождается развитием дыхательной недостаточности и инфекций дыхательных путей.

При ювенильной форме отмечают задержку физического и моторного развития, миопатический синдром, органомегалию. Вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы вариабельно, чаще развивается дыхательная недостаточность в результате слабости диафрагмы и межреберных мышц.

Вторичные факторы могут влиять на клиническое течение БП у пациентов с одинаковыми генетическими мутациями, что соответствует слабой корреляции между генотипом и фенотипом. Несмотря на разнообразие клинической картины, БП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением [4].

Этиология и патогенез. Генетический дефект при БП проявляется недостаточностью фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ), который относится к группе лизосомальных гидролаз. Ген GAA (мутация в котором была расшифрована в 1989 г.), кодирующий КАГ, локализован на длинном плече 17 хромосомы (17q25.2–q25.3), состоит из 20 экзонов и имеет размер 20 Кб. Белок-предшественник массой 110 КДа синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме и реплицируется под контролем белков-шаперонов [5]. После завершения процесса гликозилирования в аппарате Гольджи промежуточный белок переносится в лизосомы, где происходит его распознавание с участием катионнезависимых рецепторов маннозо–6–фосфата (CI-MPR) и, в конечном итоге, протеолиз на 2 изоформы массой 76 и 90 КДа. Функция белка GAA состоит в расщеплении в кислой среде гликозидных связей α -1,4 и 1,6 гликогена с образованием глюкозы, которая затем активно транспортируется через мембрану лизосомы посредством специфического переносчика.

Мутантные белки GAA разрушаются в цитозоле, в результате чего нарушается метаболизм гликогена и происходит его накопление в лизосомах, что приводит к целому каскаду событий: увеличению в объеме и разрыву лизосом, дезорганизации внутриклеточного транспорта и межмембранных взаимодействий. Запускается процесс аутофагоцитоза, происходит перенасыщение клетки убихининовыми белками и, в конечном итоге, клетка погибает. Клинические проявления в основном определяются патологическим накоплением гликогена, хотя патогенез заболевания этим не исчерпывается.

МБП развивается при значительном снижении или полном отсутствии активности КАГ вследствие «тяжелых» повреждений гена GAA (нулевые аллели, крупные делеции). БППН – при менее выраженном дефиците активности КАГ, обусловленном «мягкими» мутациями гена GAA. Гликоген накапливается в основном в скелетных мышцах и печени. Отложение или утилизация гликогена зависят от потребности организма в глюкозе. Биохимические превращения гликогена в печени способствуют поддержанию нормального уровня глюкозы в крови. В скелетных мышцах при метаболизме гликогена образуется глюкозо–6–фосфат, участвующий в процессе окисления и продукции энергии, необходимой для нормальной работы мышц (ее сокращения и расслабления).

При БП, независимо от формы, гликоген может накапливаться практически в любых тканях, но при этом имеется преимущественное скопление гликогена в разных органах и тканях, которое уже зависит от формы болезни. Так, при МБП гликоген накапливается в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, печени, мышцах языка. Реже аномальные отложения гликогена могут встречаться в мышечном слое сосудистой стенки, определяя развитие аневризм и мальформаций, а также – в клетках центральной и периферической нервной системы [5]. При БППН, в отличие от МБП, больше всего страдает скелетная мускулатура, в то время как поражение остальных органов и тканей встречается значительно реже и по тяжести поражения не сопоставимо с МБП.

Молекулярная генетика. Мутации гена GAA приводят к снижению или полному отсутствию активности КАГ. Заболевание моногенное, наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Сегодня идентифицировано более 450 мутаций гена и их число постоянно растет. Хотя некоторые мутации гена GAA встречаются преимущественно в определенной этнической группе, для большинства популяций отсутствуют так называемые founder-мутации, составляющие сколько-нибудь значимую долю всех мутаций популяции и потому целесообразные для прицельного выявления [4].

Современные методы молекулярной биологии позволяют предсказать степень тяжести болезни, которая коррелирует с остаточным уровнем активности фермента. Например, часто наблюдаемые в голландской популяции мутации с.525 delT

(p.Glu176 Argfs45, rs 386834235) и делеция в экзоне 18 (c.2482_2646del, p.Glu828_Asn882del, rs 1555603048) соответствуют тяжелому течению болезни. Некоторые мутации обнаружены лишь у пациентов с МБП, другие – исключительно при БППН. Ряд авторов подчеркивает селективность поражаемых органов: часто встречаемая мутация с.–32–13T>G (rs 386834236) ассоциирована с кардиопатией [5].

Ранее сообщалось, что мутации GAA сгруппированы в трех критических областях: экзон 2 (включающий стартовый кодон), экзон 10 и 11 (включающие ферментативный каталитический сайт) и экзон 14 (включающий область белка). Однако в исследовании, проведенном в Японии в 2017 г. сообщается, что мутации GAA могут быть распределены по всему гену [2]. Так, в данном исследовании были получены сведения о 38 пациентах из 35 семей, согласно которым, 6 мутаций гена GAA были обнаружены во 2 экзоне, в 10 и 11 экзонах мутаций обнаружено не было и в 14 экзоне гена GAA была обнаружена только одна мутация. Диагноз был подтвержден путем определения активности фермента в лейкоцитах крови. В ходе исследования были определены 28 различных мутаций гена GAA, включая 7 новых мутаций. Наиболее частыми были мутации с.546 G>T (rs 756024023) – 22,9 % и с.1857C>G (p.Ser 619Arg, rs 914396317) – 14,3 %, которые составили 37,1 % от общего числа мутантных аллелей. Наиболее распространенным клиническим проявлением была кардиомегалия и гепатомегалия (для пациентов с МБП) и мышечная слабость (для пациентов с БППН).

В исследовании, проведенном австрийскими учеными в 2017 г., сообщается о 25 пациентах с БП из 24 семей: 4 из которых с МБП и 21 пациент с БППН [1]. Первые симптомы БП (4 пациента с МБП) были выявлены в возрасте 2, 2, 9, 10 месяцев. Среди них самыми частыми были задержка двигательной активности, мышечная слабость и кардиомиопатия. Среди пациентов с БППН наиболее частыми клиническими проявлениями были мышечная слабость нижних конечностей (n=17), аксиальная гипотония (n=15) и дыхательная недостаточность (n=8). Наиболее частой, у австрийских пациентов с БППН, была мутация с.–32–13T>G (rs 386834236), выявленная в 85% случаев, что аналогично результатам исследований анализа мутаций БП в других европейских странах. В отличие от пациентов с БППН, мутация с.–32–13T>G (rs 386834236) у пациентов с МБП наблюдалась в 50 % случаев.

Диагностика. В настоящее время используют 3 группы лабораторных исследований, которые позволяют заподозрить, подтвердить диагноз БП и проводить мониторинг состояния пациентов [6].

«Золотым стандартом» диагностики БП является флюориметрическое определение активности фермента в лимфоцитах крови [7]. При положительном или сомнительном результате ферментного теста требуется проведение подтверждающих тестов, в качестве которых могут выступать определение активности фермента КАГ в другом биологическом материале (культивируемые фибробласты, мышечный биоптат) или молекулярно-генетический анализ гена GAA. Последний метод является предпочтительным и наиболее часто используемым. Тип мутаций и уровень остаточной активности фермента КАГ позволяют прогнозировать клиническое течение заболевания, хотя модифицирующие факторы также играют существенную роль. Следует отметить, что мутационный анализ не может заменить оценку активности фермента. Молекулярно-генетический анализ гена GAA также важен для выявления носителей мутаций в семье пациента. При подтверждении диагноза БП пациентам и их родным рекомендуется пройти медико-генетическое консультирование. Информация о мутациях, являющихся причиной БП у пациента, важна и для проведения пренатальной и преимплантационной диагностики.

Метод тандемной масс-спектрометрии (ТМС) для измерения активности фермента КАГ был предложен в 2008 г. [8]. Благодаря внедрению этого метода во многих странах были проведены пилотные программы неонатального скрининга на БП и получены новые данные о распространенности БП в различных регионах мира [9].

В соответствии с актуальными рекомендациями по диагностике и лечению БП определение КАГ в сухих пятнах крови с помощью ТМС является основным скринирующим тестом для выявления заболевания [7].

Для мониторингования состояния пациентов с БП используется несколько лабораторных тестов: определение CRIM-статуса (Cross-reactive immunological material, перекрестно реагирующий иммунологический материал), определение антител IgG к рекомбинантной КАГ, определение глюкозотетрасахарида (Glc4) в моче и определение уровня креатинкиназы (КК) в крови.

Лечение. Современное лечение болезни Помпе заключается в назначении пожизненной ЗЭТ рекомбинантной человеческой КАГ. На данный момент эффективность и безопасность лечения рекомбинантной КАГ оценена в клинических исследованиях как у детей, так и у взрослых пациентов [5].

Заместительная энзимотерапия позволяет сохранить жизнь пациентам с БП, улучшает ее качество и замедляет прогрессирование болезни. Раннее начало терапии очень важно, так как позволяет добиться лучших клинических исходов. Доказано, что применение ЗЭТ при младенческой форме болезни уменьшает риск смерти на 99 %, а необходимость в инвазивной вентиляции легких – на 92 % [4]. Своевременное назначение терапии рекомбинантной КАГ вызывает обратное развитие кардиомиопатии у пациентов с младенческой формой БП, улучшает показатели мышечной силы, двигательной активности и стабилизирует состояние дыхательной системы у детей и взрослых пациентов. Применение ЗЭТ у пациентов с поздней формой замедляет прогрессирование болезни, улучшая состояние костно-мышечной системы и стабилизируя состояние дыхательной системы, повышает выживаемость пациентов и удлиняет период их жизни до наступления необходимости в вентиляции легких и кресле-коляске.

Заключение. БП – редкое, прогрессирующее, часто фатальное наследственное заболевание, диагностика которого затруднена высокой гетерогенностью клинических проявлений и низкой осведомленностью врачей. Младенческая форма заболевания, проявляющаяся сердечной, дыхательной и печеночной недостаточностью, имеет неблагоприятный прогноз. Поздние, медленно прогрессирующие хронические формы, проявляющиеся в возрасте после 1 года жизни с преимущественным поражением скелетной и дыхательной мускулатуры, имеют более благоприятное течение.

Мутации гена GAA приводят к снижению или полному отсутствию активности фермента КАГ. Заболевание моногенное, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Идентифицировано более 450 мутаций гена и их число постоянно растет.

«Золотым стандартом» диагностики БП является флюориметрическое определение активности фермента в лимфоцитах крови [7]. Определение активности фермента КАГ в сухих пятнах крови с помощью ТМС является основным скринирующим тестом для выявления заболевания [7].

Современное лечение БП заключается в назначении ЗЭТ рекомбинантной человеческой КАГ на протяжении всей жизни пациента. Ведение пациентов с БП предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием неврологов, генетиков, кардиологов, пульмонологов, гастроэнтерологов, физиотерапевтов и врачей других специальностей, имеющих опыт в лечении этого редкого заболевания.

Литература

1. Loscher, W.N Pompe disease in Austria: clinical, genetic and epidemiological aspects / W.N. Loscher [et al] // J Neurol. – 2018. – Vol.265, №1. – P. 159–164. doi:10.1007/s00415-017-8686-6
2. Fukuhara, Yasuyuki A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan / Yasuyuki Fukuhara [et al.] // Mol. Genet. Metab. Rep. – 2018. – № 14 – P.3–9. doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.10.009.
3. Momosaki, Ken Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients / Ken Momosaki [et al] // J. Hum. Genet – 2019. – Vol.64, №8. – P.741–755. doi: 10.1038/s10038-019-0603-7.

4. Никитин, С.С. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациентам с болезнью Помпе / С.С. Никитин, С.И. Куцев, С.В. Михайлова [и др.] // Нервно-мышечные болезни – 2016. – Т. 6, №1. – С. 11–43. doi:10.17650/2222–8721–2016–6–1–11.

5. Desnuelle С. Поздняя форма болезни Помпе: диагностические и терапевтические подходы / С. Desnuelle // Нервно-мышечные болезни. 2012. – № 3. – С. 20–32. doi.org/10.17650/2222–8721–2012–0–3–20–32.

6. Савостьянов К.В., Никитин С.С., Карпачева К.Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии / К.В. Савостьянов, С.С. Никитин, К.Е. Карпачева // Нервно-мышечные болезни. – 2016. – Т.6, №1. – С. 54–62. doi:10.17650/2222–8721–2016–0–6–1–54–62.

7. Llerena Junior, J.C. Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. / J.C. Llerena Junior, O.J. Nascimento, A.S. Oliveira [et al.] // Neuropsiquiatr. – 2016. – V. 74(2). – P. 166–76. doi: 10.1590/0004–282X20150194.

8. Zhang, X.K. Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using tandem mass spectrometry / X.K. Zhang, C.S. Elbin, W.-L. Chuang [et al.]. // Clin. Chem. – 2008. Vol. 54. – P. 1725–1728. doi: 10.1373/clinchem.2008.104711.

9. Bodamer, O.A. Newborn Screening for Pompe Disease / O.A. Bodamer, C.R. Scott, R. Giugliani // Pediatrics – 2017. – V. 140 (Suppl. 1). – S4–S13. doi: 10.1542/peds.2016–0280C.

POMPE DISEASE: MOLECULAR FEATURES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

Pashuk S.N., Stalybka A.S., Krynitskaya K.A., Gusina A.A., Gusina N.B.

Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. Pompe disease is an autosomal recessive disorder caused by acid α -glucosidase (GAA) deficiency, which results in the accumulation of glycogen in lysosomes in multiple tissues, including cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. The gold-standard diagnostic test is acid alpha-glucosidase assay in blood. Identification of two GAA pathogenic variants in-trans is confirmatory. Optimal effectiveness of enzyme replacement therapy hinges on early diagnosis, which is challenging in late-onset form of the disease due to non-specific presentation.

Key words: Pompe disease, lysosomal storage diseases, GAA gene, enzyme replacement therapy.

Поступила 25.07.2019

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Песковская Н.А.¹, Солнцева А.В.², Васильева Н.А.¹

¹*ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,
г. Минск, Республика Беларусь*

²*УО «Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В публикации представлены результаты собственного исследования, в котором дана оценка состояния минеральной плотности костной ткани у детей с синдромом Шерешевского-Тернера в зависимости от возраста, варианта кариотипа, спонтанного или стимулированного начала полового развития. Показано положительное влияние заместительной терапии препаратами эстрогенов на состояние костной ткани при синдроме Шерешевского-Тернера.

Ключевые слова: синдром Шерешевского-Тернера, дети, минеральная плотность костной ткани, эстрогенотерапия, пубертат.

Введение. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) – это хромосомное заболевание, в основе которого лежит наличие одной интактной X хромосомы и полное или частичное отсутствие второй половой хромосомы. Встречается с частотой 1 случай на 2000–2500 новорожденных девочек и является наиболее распространенной хромосомной аномалией, сопровождающейся отсутствием собственного пубертатного развития. Существуют определенные локусы X хромосомы, ответственные за нормальную дифференцировку и формирование яичников (p11.1–11.3 b q1.2–2.1).

Структурные аномалии, повреждающие эти области, приводят к двусторонней гонадной дисгенезии [1]. Для девочек подросткового возраста и женщин с СШТ одной из значимых соматических проблем является нарушение состояния костной ткани. У пациенток с СШТ отмечено частое развитие остеопении и остеопороза, переломы костей [2]. Риск переломов увеличивается с возрастом и связан с более низкой минеральной плотностью костной ткани (МПК). Причинами снижения МПК являются длительный дефицит гормонов (в особенности эстрогенов), аномалии X-хромосомы (гаплонедостаточность SHOX-гена) и другие факторы (например, низкая физическая активность вследствие скелетно-мышечной дисплазии) [3, 4]. Не установлено корреляции между показателями МПК и вариантом кариотипа при СШТ [5].

Дефицит эстрогенов и повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) – основные причины снижения МПК при СШТ. Нормальные показатели половых стероидов в крови повышают активность остеобластов и снижают скорость костного ремоделирования. Это приводит к увеличению МПК и позволяет предотвратить остеопороз [3, 6]. Только у 1/3 пациенток с СШТ отмечен спонтанный пубертат, чаще у девочек с мозаичным вариантом кариотипа. Спонтанное половое развитие при СШТ в большинстве случаев не является полным и не приводит к нормальному и длительному функционированию яичников. Но в литературе описаны случаи спонтанных и повторных беременностей и родов у женщин с СШТ [1,7]. Регулярный менструальный цикл устанавливается только у 6 % подростков со спонтанным началом полового развития. По данным ряда авторов, у девочек с СШТ со спонтанным пубертатом не было нарушено формирование костной массы и отмечена нормальная МПК [8, 9]. Так, в исследовании Carrascosa у подростков и молодых женщин с СШТ и спонтанным началом полового развития установлены нормальные для возраста и пола значения МПК [8]. В группе пациенток, получавших заместительную терапию половыми гормонами, выявлено снижение МПК до уровня остеопении. Авторы предполагают, что для набора пиковой костной массы необходимо нормальное функционирование яичников с рождения.

Большинство пациенток с СШТ нуждается в проведении заместительной терапии препаратами эстрогенов для индукции пубертата и достижения оптимального пика костной массы. Вопрос о сроках и режимах назначения гормональной терапии половыми стероидами при СШТ остается дискуссионным. Результаты исследования Nakamura показали наличие связи между возрастом начала заместительной эстрогенотерапии и объемом МПК. Это указывает на необходимость своевременного начала стимуляции полового созревания у пациенток с СШТ [10].

В соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению СШТ назначение препаратов эстрогенов для улучшения ростового прогноза следует инициировать в возрасте 11–12 лет с учетом костного возраста [1]. Необходимо постепенное увеличение дозы эстрогенов в течение 2–3 лет. До начала эстрогенотерапии, начиная с возраста 11 лет, рекомендовано ежегодное определение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ФСГ для оценки вероятности наступления спонтанного пубертата. При нормальном для возраста уровне гонадотропных гормонов целесообразно динамическое наблюдение. Лечение половыми стероидами начинают

при высоких показателях ЛГ и ФСГ. Для инициации пубертата у девочек с СШТ используют низкодозированные эстрогенсодержащие препараты (эстрадиол валериат, 17 β -эстрадиол, конъюгированные эстрогены). Трансдермальный путь введения является предпочтительным. Стартовую дозу эстрогенов увеличивают каждые 6 месяцев, постепенно достигая терапевтической (через 2–3 года). После появления первой менструации или через 2 года от начала эстрогенотерапии целесообразно для нормального развития матки и молочных желез подключение прогестерона. Длительная монотерапия эстрогенами ассоциирована с риском рака эндометрия.

Цель исследования: оценить состояние МПК у девочек с СШТ в зависимости от стадии полового созревания, спонтанного или индуцированного пубертата, варианта кариотипа.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 69 девочек с СШТ в возрасте от 7 до 18 лет (средний возраст 14,2 \pm 2,61 лет), наблюдающихся в Республиканском эндокринологическом центре. Диагноз СШТ был подтвержден результатами кариотипирования у девочек с характерными особенностями фенотипа в возрасте 8,2 \pm 5,16 лет (0–17 лет). Среди обследуемых 17 пациенток были в допубертате (стадия полового развития по Таннеру I, средний возраст 11,32 \pm 2,25 лет). 52 девочки имели II-V стадию полового развития по Таннеру (средний возраст 15,18 \pm 1,94 лет). Спонтанное начало полового развития отмечено у 13 девочек в возрасте 12,07 \pm 1,66 лет. 39 пациенткам проводилась инициация пубертата с использованием препаратов эстрогенов (эстрадиола валерат в стартовой дозе 0,5 мг/сутки) (средний возраст старта заместительной эстрогенотерапии 13,27 \pm 1,26 лет).

В зависимости от варианта кариотипа выделены 3 группы девочек пубертатного возраста: группа 1 – с кариотипом 45,X (n=27, возраст 15,65 \pm 2,13 лет), группа 2 – с мозаичным кариотипом 45,X/46,XX (n=7, возраст 15,07 \pm 1,66 лет), группа 3 – со структурными аномалиями X хромосомы (n=18, возраст 14,5 \pm 1,7 лет). Контрольную группу составили девочки с нормальным кариотипом, сопоставимые по возрасту (n=25, возраст 15,81 \pm 1,85 лет (p=0,3)). Девочки допубертатного возраста в зависимости от варианта кариотипа также распределены на 3 группы: группа 1 – с кариотипом 45,X (n=12, возраст 11,3 \pm 2,65 лет), группа 2 – с мозаичным кариотипом 45,X/46,XX (n=1, возраст 12,5 лет), группа 3 – со структурными аномалиями X хромосомы (n=4, возраст 11,1 \pm 0,85 лет).

Определение состава общей минерализации костной ткани выполняли методом двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометр «PRODIGY LUNAR», фирма «General Electric Medical Systems» (США)) расчетом МПК (г/см²) всего тела, поясничного отдела позвоночника (совокупная минеральная плотность кости в регионе L1–L4), рук, ребер, правого и левого бедер, костей таза. Программное обеспечение прибора для остеоденситометрии снабжено дополнительными референтными базами – нормативными показателями по полу и возрасту, так называемыми педиатрическими программами. Наличие «детской программы» позволяет объективно сравнивать фактические показатели МПК с соответствующими значениями референтной базы для конкретного возраста девочек. Для оценки полученных результатов использовался Z-критерий, отражающий степень отклонения полученных результатов от нормальных для данного хронологического возраста и пола. Значения Z-критерия менее –2,5 SDS расценивались как остеопороз, а его снижение от –1 до –2,5 SDS – как остеопения.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программного пакета SPSS Statistics 22 и Microsoft Office Excel 2007. Характер распределения определяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Данные приведены в виде M \pm SD (min-max), где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, min – минимальное значение, max – максимальное значение.

Достоверность показателей в выборках оценивали с помощью t-критерия Стьюдента для параметрического распределения и критерия Манна-Уитни при непараметрическом распределении. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа проводили расчет коэффициента корреляции Спирмена (r) и оценивали его статистическую значимость.

Результаты и их обсуждение. При сравнительном анализе состояния МПК в группах пациенток допубертатного и пубертатного возраста получены следующие данные: у 41,2% ($n=7$) пациенток допубертата выявлена остеопения костей всего тела ($Z=-1,5 \pm 0,5$) и поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 ($Z=-1,7 \pm 0,36$), у 1 девочки (вариант кариотипа – мозаицизм 45,X/46,XX) – остеопороз костей всего тела ($Z=-2,8$) и поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 ($Z=-3,1$). 71,4% ($n=5$) случаев остеопении поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 и 85,7% случаев остеопении всего тела наблюдались у девочек с кариотипом 45,X.

В группе пациенток, вступивших в пубертат, остеопения поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 отмечена у 51,9 % девочек ($n=27$, $Z=-1,62 \pm 0,44$), остеопороз – у 9,6 % ($n=5$, $Z=-2,96 \pm 0,64$). Остеопороз одинаково часто встречался у девочек с моносомией X и структурными аномалиями X хромосомы (40 % случаев, $n=2$). 63 % ($n=17$) случаев остеопении поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 выявлено у девочек с моносомией X, 26 % ($n=7$) у девочек со структурными аномалиями X хромосомы и 11 % ($n=3$) – у девочек с мозаицизмом 45,X/46,XX.

Остеопения костей всего тела отмечена у 38,5 % девочек пубертатного возраста ($n=20$, $Z=-1,7 \pm 0,41$), остеопороз – у 7,7% ($n=4$, $Z=-2,62 \pm 0,19$). В 50 % случаев ($n=2$) остеопороз встречался у пациенток со структурными аномалиями X хромосомы, 60 % ($n=12$) случаев остеопении выявлено у пациенток с моносомией X, 35 % ($n=7$) – у подростков со структурными аномалиями X хромосомы.

В группах девочек с разными вариантами кариотипа достоверных различий МПК не установлено как в допубертатном возрасте, так и на фоне стартовавшего полового развития.

В группе девочек с СШТ и спонтанным началом полового развития снижение МПК поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 выявлено в 53,8 % случаев ($n=7$, $Z=-1,9 \pm 0,87$), тогда как в группе со стимулированным пубертатом – у 64,1 % пациенток ($n=25$, $Z=-1,8 \pm 0,62$). Не установлено достоверных различий показателей МПК в группах девочек со спонтанным и стимулированным пубертатом ($0,89 \pm 0,15$ г/см³ vs $0,96 \pm 0,11$ г/см³ ($p=0,11$)).

Выявлено достоверное увеличение показателей МПК исследованных областей у пациенток с СШТ пубертатного возраста в сравнении с группой допубертатных детей: МПК поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 ($0,95 \pm 0,12$ vs $0,76 \pm 0,11$ г/см² ($p < 0,001$)), костей всего тела ($0,83 \pm 0,06$ vs $0,74 \pm 0,07$ г/см² ($p < 0,001$)), ног ($0,96 \pm 0,08$ vs $0,85 \pm 0,11$ г/см² ($p < 0,001$)), рук ($0,71 \pm 0,08$ vs $0,62 \pm 0,04$ г/см² ($p < 0,001$)), позвоночника ($0,87 \pm 0,1$ vs $0,72 \pm 0,09$ г/см² ($p < 0,001$)), костей таза ($0,92 \pm 0,09$ vs $0,81 \pm 0,09$ г/см² ($p < 0,001$)), левого бедра ($0,77 \pm 0,09$ vs $0,71 \pm 0,09$ г/см² ($p=0,019$)), правого бедра ($0,79 \pm 0,09$ vs $0,71 \pm 0,09$ г/см² ($p=0,011$)).

Зарегистрирована прямая зависимость между продолжительностью терапии препаратами эстрогенов у девочек с СШТ и МПК поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 ($r_s=0,48$, $p < 0,01$), костей всего тела ($r_s=0,445$, $p < 0,01$), ног ($r_s=0,39$, $p < 0,025$), ребер ($r_s=0,45$, $p=0,01$), позвоночника ($r_s=0,586$, $p < 0,01$), костей таза ($r_s=0,428$, $p < 0,014$).

При оценке состояния МПК у пациенток с СШТ пубертатного возраста по сравнению с контрольной группой выявлена остеопения со значительным снижением показателей Z-критерия ($-1,2 \pm 0,96$ vs $-0,3 \pm 1,0$ г/см² ($p=0,001$)) и МПК поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 ($0,95 \pm 0,12$ vs $1,12 \pm 0,17$ г/см² ($p < 0,01$)).

Показатели МПК поясничного отдела позвоночника в регионе L1–L4 достоверно отличались от группы контроля как у пациенток со спонтанным пубертатом ($0,89 \pm 0,15$ vs $1,12 \pm 0,17$ г/см² ($p < 0,01$), Z-критерий $-1,18 \pm 1,1$ vs $-0,3 \pm 1,0$ ($p = 0,001$)), так и в группе девочек, получающих заместительную эстрогенотерапию ($0,96 \pm 0,11$ vs $1,12 \pm 0,17$ г/см² ($p = 0,002$), Z-критерий $-1,35 \pm 0,88$ vs $-0,3 \pm 1,0$ ($p = 0,05$)).

Выводы. Согласно результатам исследования установлена высокая распространенность остеопении и остеопороза у пациенток с СШТ как в допубертатном возрасте, так и на фоне стартовавшего полового развития. Достоверное повышение МПК исследованных областей отмечено у пациенток с СШТ пубертатного возраста в сравнении с группой допубертатных детей. У девочек в период пубертата остеопения и остеопороз в поясничном отделе позвоночника в регионе L1–L4 диагностированы достоверно более часто.

Корреляции между показателями МПК и вариантом кариотипа при СШТ не выявлено. Среди случаев остеопении и остеопороза всего позвоночника и поясничного отдела в регионе L1–L4 пациентки с кариотипом 45,X составили более 60 %.

Установлено значительное снижение МПК поясничного отдела позвоночника у девочек пубертатного возраста с СШТ по сравнению со здоровыми детьми. Низкие по сравнению с контрольной группой показатели МПК выявлены как у девочек со спонтанным пубертатом, так и пациенток, получающих заместительную терапию препаратами эстрогенов. Остеопения и остеопороз чаще диагностированы у подростков со стимулированным пубертатом, что может быть обусловлено более поздней по сравнению с возрастом спонтанного пубертата инициацией эстрогенотерапии.

Показано, что длительная эстрогенотерапия достоверно улучшает показатели МПК. В допубертатном возрасте у девочек с СШТ необходима ранняя диагностика остеопении и остеопороза и принятие мер для их профилактики (достаточное потребление кальция, физическая активность).

Литература

1. Gravholt C.H., Andersen N.H., Conway G.S. et al. (2017) Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*, vol. 177, no. 3, pp. G1–G70.
2. Gravholt C.H., Vestergaard P., Hermann A.P., Mosekilde L., Brixen K., Christiansen J.S. (2003) Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey. *Clinical Endocrinology*, vol. 59, pp. 89–96.
3. Bakalov V.K., Bondy C.A. (2008) Fracture risk and bone mineral density in Turner syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.*, vol. 9, pp. 145–51.
4. Ross J.L., Kowal K., Quigley C.A., Blum W.F., Cutler G.B., Crowe B. et al. (2005) The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with leri-weill dyschondrosteosis and turner syndrome. *J Pediatr.*, vol. 147, pp. 499–507
5. Gravholt C.H., Juul S., Naeraa R.W., Hansen J. (1998) Morbidity in Turner syndrome. *Journal of Clinical Epidemiology*, vol. 51, pp. 147–158.
6. Levin V.A., Jiang X., Kagan R. (2018) Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporosis Int.*, vol.29, pp. 1049–55.
7. Bernard V., Donadille B., Zenaty D., Courtillot C., Salenave S. et al. (2016) Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Human Reproduction*, vol. 31, pp. 782–788.
8. Carrascosa A., Gussinyé M., Terradas P., Yeste D., Audí L., Vicens-Calvet E. (2000) Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res.*, vol. 15, no. 10, pp. 2005–10.
9. Emans S.J., Grace E., Hoffer F.A., Gundberg C., Ravnikar V., Woods E.R. (1990) Estrogen deficiency in adolescents and young adults: impact on bone mineral content and effects of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol.*, vol. 76, no. 4, pp. 585–92.
10. Nakamura T., Tsuburai T., Tokinaga A., Nakajima I., Kitayama R., Imai Y., Nagata T., Yoshida H., Hirahara F., Sakakibara H. (2015) Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocrine Journal*, vol.

BONE MINERAL DENSITY STATE IN CHILDREN WITH TURNER SYNDROME

Peskavaya N.A.¹, Solntsava A.V.², Vasilieva N.A.¹

¹*The State Center for Medical Rehabilitation, Minsk, Republic of Belarus*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. Turner syndrome is the most common chromosomal abnormality, occurring in approximately 1 in 2000–2500 newborn girls and accompanied by a lack of own puberty development. Frequent development of osteopenia and osteoporosis, bone fractures is noted at patients with a Turner syndrome. The results of our own study, which estimates the state of bone mineral density in children with Turner syndrome depending on age, karyotype variant, spontaneous or stimulated onset of sexual development are present in the publication. Positive effect of replacement estrogen therapy on bone tissue condition in Turner syndrome is shown.

Key words: Turner syndrome, children, bone mineral density, estrogen replacement, pubertal development.

Поступила 17.09.2019

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОЛНОЙ АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНОЙ БЛОКАДЫ У ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА У МАТЕРИ

Главацкая Е.Н., Прибушения О.В., Венчикова Н.А., Мотюк И.Н.

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

Резюме. Представлены 2 случая пренатальной диагностики полной атриовентрикулярной блокады у плода при беременности у пациенток с болезнью Шегрена. Рассматриваются методы диагностики, позволившие установить диагноз и причину заболевания у плода пренатально.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, атриовентрикулярная блокада, аутоимунные заболевания соединительной ткани, Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB антитела, болезнь Шегрена.

Введение. Врожденная полная атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада III степени) является редким патологическим состоянием, встречающимся с частотой 1:20000 новорожденных [1]. Данная патология плода сопряжена с высоким риском антенатальной и перинатальной гибели (50 %). Чаще всего причинами полной врожденной АВ-блокады являются аутоимунные заболевания (70 %) и структурная патология сердца у плода (25 %). Наиболее частыми врожденными пороками сердца, приводящими к АВ-блокаде являются: корригированная форма транспозиции магистральных сосудов, левопредсердный изомеризм, полная форма атриовентрикулярного канала и др. [1]. Причиной аутоимунного конфликта являются аутоимунные заболевания соединительной ткани у беременной, такие как системная красная волчанка, болезнь Шегрена, реже ревматоидный артрит [2]. Причиной развития АВ-блокады у плода в этом случае является трансплацентарный перенос материнских антител (Anti-Ro/SSA и/или anti-La/SSB) и их скопление в зоне атриовентрикулярного узла, миокарде желудочков и предсердий. Возникающая воспалительная реакция приводит к фиброзу, кальцификации и перерыву проводящих путей в сердце плода. Это подтверждено данными иммуногистологических исследований (наличие воспаления, отложение IgG и комплемента в пораженных органах плода) [3–4]. Причину

избирательной тропности Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB антител к кардиальной ткани объясняют совпадением сердечного онтогенеза плода с увеличением трансплацентарного пассажа материнских аутоантител в плодую циркуляцию, что и определяет развитие АВ-блокады [5]. Полная АВ-блокада возникает вследствие прекращения передачи импульсов возбуждения из предсердий в желудочки сердца, что проявляется в виде брадиаритмии с дискордантным сокращением желудочков и предсердий. Предсердия при этом сокращаются с большей частотой, чем желудочки. Частота сокращения последних может составлять 50 и менее ударов в минуту. Застойная сердечная недостаточность и генерализованная водянка плода, являются осложнениями полной АВ-блокады приводящими к антенатальным потерям.

АВ-блокада развивается у 2 % беременных женщин положительных по Anti-Ro/SSA и/или anti-La/SSB. Риск развития АВ-блокады возрастает до 38 % у женщин, у которых уже есть ребенок с врожденной АВ-блокадой [6]. Наличие клинических проявлений аутоиммунного заболевания у беременной на развитие патологии сердца плода влияния не оказывает. Примерно у половины матерей во время беременности основное заболевание протекает асимптомно. Поражение плода может предшествовать манифестации признаков аутоиммунного заболевания соединительной ткани у матери, клиника которого может развернуться только через несколько месяцев или лет после родов [7]. Но тот факт, что 98 % беременностей у Anti-Ro/SSA и/или anti-La/SSB позитивных женщин заканчиваются рождением здоровых детей говорит о том, что трансплацентарный перенос материнских антител классов Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB является не единственной причиной в патогенезе возникновения АВ-блокады у плода. Существует предположение о наличии неизвестных генетических, материнских, фетальных факторов, а также факторов внешней среды, которые наряду с Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB вносят вклад в формирование АВ-блокады [8]. Многие вопросы патогенеза данного состояния на сегодняшний день остаются до конца не изученными.

Первые проявления заболевания в виде нарастающей брадиаритмии у плода появляются в сроке гестации 16–24 недели, в период, когда материнские антитела активно транспортируются через плаценту. В связи с этим существуют рекомендации еженедельного эхокардиографического мониторинга плодов из группы риска в сроках гестации 16–28 недель [9].

Прогноз для плодов с изолированной АВ-блокадой II степени без материнских Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB антител лучше, чем у плодов с материнскими Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB антителами. Согласно исследованию, в котором были проанализированы семь случаев изолированной АВ-блокады II степени у плода без материнских аутоантител, в шести случаях аритмий из семи после рождения ребенка синусовый ритм восстановился [10]. В то время как при анализе исходов Anti-Ro/SSA и/или anti-La/SSB позитивных беременностей, кардиостимуляторы были имплантированы 22 из 26 рожденных детей [11].

Факторами риска по антенатальным и перинатальным потерям являются: срок гестации менее 20 недель, частота желудочковых сокращений 50 и менее ударов в минуту, нарушение сократительной функции миокарда левого желудочка, водянка плода. Наличие одного и более из этих факторов увеличивает риск неблагоприятных исходов в десять раз. Водянка плода является наиболее неблагоприятным фактором. Смертность у плодов с водянкой составляет 37,5 % случаев, в то время как у плодов без признаков водянки 5 % случаев [11–12].

Влияние лечения стероидами на исход беременности неоднозначно, поскольку исход зависит в первую очередь от наличия и степени сердечной недостаточности. Назначение стероидов беременной женщине не приводит к восстановлению синусового ритма или уменьшению степени АВ-блокады у плода. Однако существуют наблюдения, где описаны случаи уменьшения степени сердечной недостаточности и водянки плода после проведения кортикостероидной терапии [12].

Материалы и методы исследования. Мы приводим описание двух клинических случаев полной АВ-блокады у плодов диагностированной пренатально при Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB позитивных беременностях. Ультразвуковые (УЗ) исследования выполнены на аппаратах Voluson E8 Exspert (GE, США) с использованием трансабдоминального датчика (4–8 МГц) и импульсного доплеровского режима (PW).

Результаты исследования и их обсуждение. Случай 1. Пациентка К. 1985 г.р. обратилась в отделение медико-генетического консультирования УЗ «ГОКПЦ» в июне 2017 года в сроке беременности 21 неделя 5 дней. В 2014 году пациентке был выставлен диагноз: Болезнь Шегрена. Из проведенных исследований: антинуклеарные антитела (ANA) методом IFT титр 1:1550 (положительный), ИФА anti CCP отрицательно, Anti-Ro/SSA 85 ОЕд/мл (положительный), anti-La/SSB 63 ОЕд/мл (положительный). В 2015 году пациентка принимала курсом метилпреднизолон в дозе 2–4 мг в сутки с последующей отменой. Также на протяжении 15 лет пациентка болеет аутоимунным тиреоидитом (АИТ) и принимает левотироксин в дозе 125 мкг. Настоящая беременность вторая. Предыдущая беременность завершилась в 2011 году рождением здорового доношенного ребенка. При текущей беременности первое УЗ исследование выполнено в рамках скрининга первого триместра беременности по выявлению группы высокого риска по синдрому Дауна. Исследование проведено в женской консультации по месту жительства. Риск хромосомной патологии составил 1:4453 – низкий. Величина толщины воротникового пространства (ТВП, NT) была 0,8 мм. Данных за врожденные пороки развития выявлено не было.

Во время проведения УЗ скрининга второго триместра беременности, зарегистрирована выраженная брадикардия у плода. Пациентка была направлена в учреждение здравоохранения УЗ «ГОКПЦ» г. Гродно, где ей было проведено УЗ исследование и эхокардиография плода и выявлено дискордантное сокращение желудочков и предсердий сердца плода. Частота сокращения предсердий составляла до 138 ударов в минуту, желудочков до 50 ударов в минуту. Обнаружено увеличение сердца в размерах, наличие патологического выпота в полости перикарда. По результатам исследования установлен диагноз: беременность 25 недель 5 дней. Полная АВ-блокада у плода. Кардиомегалия. Гидроперикард.

В сроке беременности 26 недель пациентка проходила лечение в ревматологическом отделении с диагнозом: синдром Шегрена с высокой иммунологической активностью, ксеростомия, ксерофтальмия. АИТ, нормотрофная форма. Гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Беременность 26–27 недель. Кардиомегалия, гидроперикард у плода. Полная АВ-блокада у плода. Беременной было назначено лечение метилпреднизолоном в дозировке 8 мг сутки. На наличие Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB антител пациентка повторно не обследовалась. До момента родов пациентка неоднократно находилась на стационарном лечении в УЗ «ГОКПЦ» (3-й уровень оказания медицинской помощи). При направлении беременной в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» (4–уровень оказания медицинской помощи), был выставлен диагноз: беременность 30 недель. Полная АВ-блокада у плода. Кардиомегалия у плода. Вторичная смешанная кардиомиопатия у плода. Болезнь Шегрена у беременной. Гипотиреоз на фоне АИТ, нормотрофический вариант, медикаментозная компенсация. С учетом акушерской ситуации рекомендовано родоразрешение в сроке зрелого плода в перинатальном центре 3-го уровня по месту жительства. До момента родов состояние плода было стабильным, проявлений застойной сердечной недостаточности не отмечалось. Ребенок родился в сроке беременности 267 дней, посредством операции кесарева сечения, с массой тела 3630 гр., оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов. На следующие сутки после рождения ребенок был доставлен в ГУ «РНПЦ детской хирургии» в крайне тяжелом, нестабильном состоянии с частотой сердечных сокращений 35–45 ударов в минуту, артериальным давлением 60–48/30–35 мм.рт.ст. На вторые сутки жизни ребенку был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС).

На шестнадцатые сутки пациент был выписан из хирургического стационара с диагнозом: врожденный кардит с нарушением проводимости: АВ-блокада III степени. Имплантация эпикардального ЭКС. ВПС: дефект межпредсердной перегородки. Нарушение кровообращения (НК) 1–2а.

Случай 2. Пациентка К., 1983 г.р. обратилась в диагностическое отделение ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 22 недели. Настоящая беременность третья. Предыдущие беременности завершились рождением здоровых детей. При текущей беременности первое УЗ исследование в сроке 12 недель 1 день, выполнено в рамках комбинированного скрининга первого триместра по выявлению группы высокого риска по синдромам Дауна, Эдвардса и Патау. Величина ТВП (NT) была 1,3 мм. Риск хромосомной патологии по результатам комбинированного скрининга был низкий, данных за врожденные пороки развития выявлено не было.

Во время проведения УЗ скрининга второго триместра беременности по месту жительства была выявлена выраженная брадикардия у плода, в связи с чем пациентка была направлена для проведения эхокардиографии в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Во время исследования установлена брадиаритмия с дискордантным сокращением желудочков и предсердий. Частота сокращения предсердий составляла 114–148 ударов в минуту, в то время, как частота сокращения желудочков 55 ударов в минуту. По результатам исследования выставлен диагноз: АВ-блокада II–III степени у плода. Пациентка проконсультирована акушером-генетиком. Во время консультирования установлено, что женщина на протяжении десяти лет болеет АИТ. Принимает эутирокс в дозировке 125 мкг. Данных за другую патологию выявлено не было. Поскольку наличие полной АВ-блокады у плода сопряжено с высоким риском аутоиммунного заболевания соединительной ткани у матери, пациентке назначено исследование на Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB антитела, а также ANA антитела. Результаты исследования: Anti-Ro/SSA – 186,27 ОЕд/мл (положительный); anti-La/SSB – 16,1 (отрицательный); ANA 1:3200 (положительный). Учитывая результаты лабораторных исследований и отсутствие клинической симптоматики, врачом ревматологом Республиканского ревматологического центра, выставлен диагноз: Беременность 24 недели. Атриовентрикулярная блокада II–III степени у плода. Болезнь Шегрена (по лабораторным данным) без клинических проявлений. АИТ. Первичный гипотиреоз. Учитывая наличие АВ-блокады у плода, рекомендован прием метипреда в дозе 12 мг в сутки. с последующим снижением дозировки до 8 мг в сутки через две недели. В последующем проведены контрольные УЗ осмотры в 28, 33, 35 недель гестации диагноз остался без изменений. Проявлений сердечной недостаточности у плода выявлено не было. Проведена пренатальная консультация кардиохирурга в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии» для определения тактики ведения новорожденного.

Таким образом, диагноз АВ-блокады у плода в обоих случаях был установлен пренатально, во время проведения УЗ скрининга второго триместра беременности. Манифестация заболевания, как в первом, так и во втором случаях не превысила срок гестации 22 недели. Иммунный генез полной АВ-блокады у плода был подтвержден в обоих наблюдениях. Однако в первом клиническом случае беременность протекала на фоне установленного ранее диагноза болезни Шегрена и определиться с причиной нарушения ритма у плода было менее сложно. Во втором случае, используя уже имеющийся клинический опыт, мы предположили аутоиммунное заболевание у беременной без каких либо клинических проявлений на основании АВ-блокады у плода. Наше предположение подтвердилось лабораторными исследованиями, что позволило назначить лечение и провести медицинскую профилактику тяжелых осложнений в виде гидроперикарда и водянки у плода.

Заключение. Беременность у Anti-Ro/SSA и/или anti-La/SSB позитивных женщин необходимо строго мониторировать с использованием повторных УЗ исследований,

а также проведением эхокардиографии плода начиная с 16–17-й недели гестации. Учитывая тот факт, что нарушения ритма у плода могут предшествовать клинической манифестации заболевания у матери, рекомендуется лабораторное исследование беременной на наличие Anti-Ro/SSA и anti-La/SSB антител. Это необходимо для своевременной диагностики нарушений сердечной деятельности плода, определения дальнейшей тактики ведения беременных, своевременного их родоразрешения и, при необходимости, решения вопроса о терапевтическом и хирургическом лечении новорожденного (имплантации ЭКС).

Литература

1. Hunter, L. E. Simson J.M. Atrioventricular block during fetal life / Hunter, L.E. Simson, J.M. // J. Saudi Heart Assoc.- 2015. Vol. – 27(3), P. 164–178, doi:10.1016/j.jsha.2014.07.001
2. Martinez-Sanchez, N. Obstetric and perinatal outcome in anti-Ro/SSA-positive pregnant women: a prospective cohort study / Martinez-Sanchez, N // Perez-Pinto, S. / Immunol Res. – 2017. -Vol. 65(2), –P. 487–494, doi: 10.1007/s12026-016-8888-5.
3. Litsey, S. E. Maternal connective tissue congenital heart block. Demonstration of immunoglobulin in cardiac tissue / Litsey, S.E. Noonan, J.A. // N Engl J Med. – 1985. – Vol. Jan 10;312(2). – P. 98–100, doi: 10.1056/NEJM198501103120206.
4. Lee, L. A. Cardiac immunoglobulin deposition in congenital heart block associated with maternal anti-Ro autoantibodies / Lee, L. A. Coulter, S. // Am J Med. – 1987/ – Vol. Oct;83(4). – P. 793–6.
5. Kosheleva, N. M. Neonatal lupus / Kosheleva, N. M. Alekberova, Z. S. // Modern Rheumatology Journal. – 2015. – Vol. 9(4). – P. 92–97, doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-92-97.
6. Jaegg, i E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants / Jaegg, i E. Laskin, C. Hamilton, R. // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55(24). – P. 2778–2784.
7. DeNoble, A. E. Controversies in the Management of Isolated Congenital Atrioventricular Block / DeNoble, A. E. Kuller, J. A // Obstet Gynecol Surv. – 2015. – Vol. Aug;70(8). – P. 518–23, doi: 10.1097/OGX.0000000000000208
8. Sonneson, S. E. Factors influencing fetal cardiac conduction in anti-Ro/SSA-positive pregnancies / Sonneson, S. E. Hedlund, M. // Rheumatology (Oxford). – 2017. – Vol. Oct 1;56(10). – P. 1755–1762, doi: 10.1093/rheumatology/kex263.
9. Evers, P. D. Prenatal heart block screening in mothers with SSA/SSB autoantibodies: Targeted screening protocol is a cost-effective strategy / Evers, P. D. Alsaied, T. // Congenit Heart Dis. – 2019. – Vol. Mar; 14(2)/ – P. 221–229? doi: 10.1111/chd.12713.
10. Chang, Y. L. Perinatal outcome of fetus with isolated congenital second degree atrioventricular block without maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies / Chang, Y. L. Hsieh, P. C. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2005. – Vol. Oct 1; 122(2). – P. 167–71.
11. Fesslova, V. The impact of treatment of the fetus by maternal therapy on the fetal and postnatal outcomes for fetuses diagnosed with isolated complete atrioventricular block / Fesslova, V. Vignati, G. // Cardiol Young. – 2009. -Vol. Jun; 19(3). – P. 282–90, doi: 10.1017/S1047951109004053.
12. Ellison, H. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients / Ellison, H. Sonesson, S. E. // Circulation. – 2011. -Vol. Nov 1; 124(18). – P. 1919–26, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.041970.

PRENATAL DIAGNOSIS OF COMPLETE ATRIOVENTRICULAR BLOCK IN FETUS DURING PREGNANCY COMPLICATED BY SJOGREN'S SYNDROME

Glavackaya E. N., Pribushenya O.V., Venchikova N.F., Motsiuk I. N.

Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. We are presenting two cases of prenatal diagnosis of complete atrioventricular block in fetus of patients with Sjogren's syndrome. We have reviewed the methods of diagnostics leading to diagnosis and identification of disease cause in fetus.

Key words: prenatal diagnostics, atrioventricular block, autoimmune connective tissue diseases, maternal autoantibodies anti-Ro/SSA and La/SSB, Sjogren's syndrome.

Поступила 13.09.2019

АНЕВРИЗМА ВНУТРИБРЮШНОЙ ЧАСТИ ВЕНЫ ПУПОВИНЫ: ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА

Прибушения О.В.

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

Резюме. В статье рассмотрены литературные данные по проблеме врожденной мальформации сосудов пуповины и описаны собственные клинические наблюдения пренатальной диагностики аневризмы внутрибрюшной части пупочной вены установленной в 34 недели гестации, а также случай диагностики расширения сосудов брюшной части пуповины, выявленные при патоморфологическом исследовании плода с врожденными аномалиями развития.

Ключевые слова: врожденная мальформация, сосуды пуповины, аневризма вены пуповины, пренатальная диагностика.

Введение. Врожденные аномалии сосудов пуповины относятся к редко встречающимся порокам и их частота не превышает 0,2–1,0 % от всех пренатально установленных случаев наследственной и врожденной патологии [1]. Наиболее частой патологией сосудов пуповины является единственная артерия пуповины, встречается персистирующая правая пупочная вена, патология впадения пуповины, истинные узлы и различные варианты дилатации пуповины. Нормальный диаметр пуповины составляет 1–2 см и может быть больше при сахарном диабете у беременной, водянке плода, гемолитической болезни новорожденного или при внутриутробной гибели плода. К другим причинам расширения пупочного канатика относятся гемангиомы, гематомы и кисты пуповины, аномалии урахуса и аномалии сосудов пуповины, такие как варикозное расширение вены пуповины и аневризмы артерий и вены пуповины.

Мы представляем клиническое наблюдение пренатально установленной аневризмы вены пуповины у плода в 34 недели беременности. Беременность завершилась родами в 38 недель путем кесарева сечения. А также представим собственное наблюдение аневризмы пуповины установленное при патоморфологическом исследовании плода с синдромом Дауна.

Материалы и методы исследования. Ультразвуковое исследования (УЗИ) выполнены на аппарате VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансвагинального датчика 7 МГц.

Патоморфологическое исследование плодов весом менее 500 г проводилось в научно-исследовательской лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». При проведении морфологического исследования плода 1-го триместра беременности из соскоба извлекали все части плода с использованием стереомикроскопа SM–20. Возраст плода определялся по длине стопы и наличию первичных центров оксификации в кистях и стопах. Изображения получали с помощью цифровой камеры «DC3-420TH», установленной на стереомикроскопе и снабженной измерительным устройством.

Описание клинических наблюдений. Клиническое наблюдение 1. Беременная Б., 33 лет обратилась в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в связи с выявлением при плановом скрининговом осмотре в 33 недели кисты брюшной полости (печени) у плода. Беременность вторая, первая завершилась родами через естественные родовые пути здоровым плодом. Генеалогический анамнез не отягощен. Данная беременность наступила с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Выполнялась индукция овуляции и инсеминация спермой мужа в связи с вторичным бесплодием у супругов.

При плановых УЗИ в 12 и 20 недель патологических отклонений и особенностей не выявлено.

При сроке гестации 34 недели 3 дня проведено УЗИ, в ходе которого установлено, что плод соответствует 35 неделям гестации. В брюшной полости плода на уровне впадения пуповины определяется округлое эхонегативное образование с четкими ровными контурами в диаметре 22 мм. При проведении доплерометрического исследования определяется активный кровоток венозного характера. Отдельно визуализируется желудок и мочевой пузырь плода. Кровоток в сосудах пуповины не нарушен. В заключении выставлен диагноз врожденной мальформация внутрибрюшной части сосудов пуповины и рекомендован контроль через 1 неделю.

При ультразвуковом контроле в сроке гестации 35 недель 4 дня, плод выглядел на 37 недель 1 день по фетометрии. Структурных аномалий развития у плода не выявлено. В брюшной полости у плода определяется кистозное образование размерами 29x28x29 мм (рисунок 1).

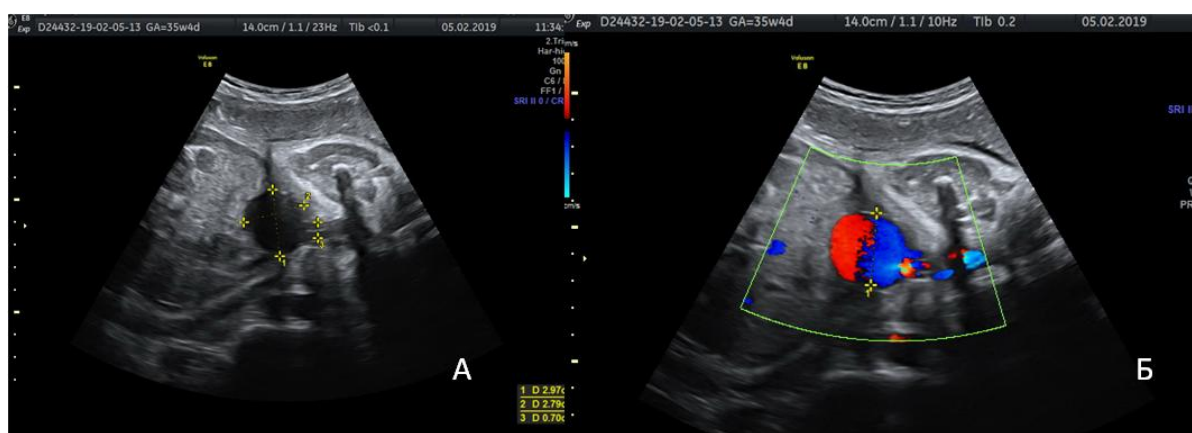


Рисунок 1 – А – косой срез брюшной полости плода в 35 недель 4 дня. Определяется округлое эхонегативное образование размерами 29 мм в диаметре. Б – изображение аневризмы пуповины при доплерометрическом исследовании

При доплерометрии кровоток венозный со скоростью 26,7 см/с. Кровоток в сосудах пуповины и венозном протоке без особенностей (рисунок 2).



Рисунок 2 – Изображение результатов доплерометрического исследования сосудов плода. А – изображение кривой кровотока в пуповине. Б – изображение кривой кровотока в венозном протоке. В – кровоток в аневризме пупочной вены

Проведено медико-генетическое консультирование по результатам исследования. Риск по множественным врожденным порокам развития оценен в 7 % (низкий), по системным порокам развития – 10 %, по антенатальной гибели плода – 3 %, по интранатальной гибели плода – 10–12 % (средний). В целом прогноз для жизни

и здоровья плода определен как благоприятный. Учитывая клиническую картину и данные литературы, рекомендовано родоразрешение путем кесарева сечения в доношенном сроке беременности. Беременность завершилась согласно плану в 39 недель гестации новорожденным мальчиком массой 3560 с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. При ультразвуковом осмотре брюшной полости новорожденного установлено: пупочная вена прослеживается на всем протяжении, диаметром от 7 до 11 мм. Патологических изменений в печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, селезенке, печени и мочевом пузыре не выявлено. При УЗИ сердца и сосудов выявлено – врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки в средней трети на фоне аневризмы размерами 4 мм (до 6 мм при цветном доплеровском картировании) с умеренным лево-правым шунтом. Дилатация правых отделов сердца. Ребенок выписан под наблюдение участкового педиатра и кардиолога.

Клиническое наблюдение 2. Патоморфологическое исследование плода прерванного по медико-генетическим показаниям в связи с диагностированным при УЗИ омфалоцеле у плода. Установлен патологоанатомический диагноз: синдром Дауна, ВПС, атриовентрикулярный канал, полная форма, омфалоцеле, варикозное расширение вены пуповины. Кариотип плода 47, XY+21. При осмотре выявлено, что плодовый отрезок пуповины длиной 21 см, отечный 38 мм в диаметре, пупочное кольцо расширено за счет грыжевого выпячивания, содержащего петли пуповины. Интраабдоминальная часть вены пуповины расширена и составляет 15,6x18,6 мм. Плацентарный конец пуповины имеет обычный диаметр 10 мм.

Результаты исследования и обсуждение. Следует отметить, что все авторы указывают на ограниченное число наблюдений патологии внутрибрюшной части пупочной вены. Обсуждая расширение или увеличение диаметра вены, нужно помнить, что в норме, диаметр вены увеличивается с 3 мм в 15 недель гестации до 8 мм к моменту родов. В случае обнаружения кистозного образования в брюшной полости плода на уровне впадения пуповины можно предполагать патологию сосудов (варикозное расширение вены пуповины и аневризма вены пуповины) которое следует дифференцировать при помощи доплерометрии от кист холедоха, печени, урахуса и мезентериальных кист. Как показывает наше наблюдение первичным диагнозом при направлении в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» был диагноз кисты печени.

Первое упоминание кисты брюшной полости в диаметре 8,5 см, которое оказалось тромбозом варикозно расширенной вены пуповины было в 1985 году [2]. В дальнейшем описания аналогичных наблюдений с тромбозом и без него встречаются в литературе. В большинстве случаев, данная патология сочеталась с иными аномалиями или особенностями у плода, такими как кардиомегалия, дисплазия почек, дилатация нижней полой вены, многоводие [3, 4]. Наше второе клиническое наблюдение также показывает сочетание врожденных аномалий, синдрома Дауна с расширением внутрибрюшной части вены пуповины.

Описаны изолированные случаи варикозного расширения вены пуповины, однако летальность при такой патологии составила 44 % и при патологоанатомическом исследовании в одном из пяти наблюдений установлен синдром Дауна [5]. Однако авторы указывают, что и размер расширения, и прогноз беременности зависит от срока гестации на момент манифестации патологии [1].

Аневризма внутрибрюшной части вены пуповины составляет 4 % от всех аномалий пуповины и приводит к антенатальной гибели плода в 4–5 % случаев [6].

Описаны также аневризмы артерий пуповины, но они, как правило, локализируются экстраабдоминально, чаще в месте инсерции пуповины в плаценту и сочетаются с хромосомными заболеваниями у плода, прежде всего с синдромом Эдвардса [7–9]. Во всех описанных клинических наблюдениях родоразрешение проведено операцией кесарева сечения в связи с высоким риском разрыва аневризмы, сердечной недостаточностью и признаками циркуляторных нарушений в связи

с депонированием крови в аневризме. Акушерская тактика предполагает динамические ультразвуковые осмотры, профилактику синдрома задержки развития плода и родоразрешение путем кесарева сечения в сроке гестации 32–34 недели [10, 11].

В нашем первом клиническом наблюдении также была выбрана тактика оперативного родоразрешения, для минимизации интранатальных рисков для плода.

Заключение. Таким образом, как показывает анализ литературы и собственные клинические наблюдения, несмотря на редкость, врачи пренатальной диагностики и врачи-генетики сталкиваются с патологическим расширением сосудов внутрибрюшной части пуповины. При оценке прогноза для жизни и здоровья плода необходимо учитывать, что данная патология часто сочетается с иными пороками развития и исход зависит от срока манифестации. Можно предположить, что ранние проявления расширения сосудов внутрибрюшной части пуповины являются неблагоприятным прогностическим критерием.

Литература

1. Moore, L. A. Abnormalities of the intra-abdominal fetal umbilical vein: reports of four cases and a review of the literature / Moore, L. A. Toi, D. Chitayat, // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 1996. – Vol 7 (1)./ – P. 21–5.
2. Fuster, J.S. Giant dilatation of the umbilical vein / Fuster, J.S. Benasco, C. Saad // *J Clin Ultrasound.* – 1985. – Vol. 13 (5). – P. 363–5.
3. Estroff, J.A. Fetal umbilical vein varix: sonographic appearance and postnatal outcome / Estroff, J.A. Benacerraf, B.R. // *J Ultrasound Med.* – 1992. – Vol 11 (3). – P. 69–73.
4. Jeanty, P. Fetal and funicular vascular anomalies: identification with prenatal US. *Radiology.* – 1989. – Vol. 173 (2). – P. 367–70.
5. Mahony, B.S. Varix of the fetal intra-abdominal umbilical vein: comparison with normal. *J Ultrasound Med.* – 1992. – Vol 11 (2). – P. 73–6.
6. Giannubilo, S.R. Fetal Intra-abdominal Umbilical Vein Aneurysm. *Obstet Gynecol Surv.* – 2017. – Vol. 72 (9). – P. 547–552.
7. Berg, C. Prenatal diagnosis of umbilical cord aneurysm in a fetus with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 17 (1). – P. 79–81.
8. Sepulveda, W. Umbilical artery aneurysm: prenatal identification in three fetuses with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 21 (3). – P. 292–6.
9. Weber, M. A. Third trimester intrauterine fetal death caused by arterial aneurysm of the umbilical cord. *Pediatr Dev Pathol.* – 2007. – Vol. 10 (4). – P. 305–8.
10. Doehrman, P. Umbilical artery aneurysm: a case report, literature review, and management recommendations. *Obstet Gynecol Surv.* – 2014. – Vol. 69 (3). – P. 159–63.
11. Matsuki, R. Management strategy of umbilical artery aneurysm complicated by cardiac anomaly: case study and literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 30 (15). – P. 1809–1812.

ANEURYSM OF THE INTRA-ABDOMINAL PART OF UMBILICAL VEIN: PRENATAL DIAGNOSIS AND OBSTETRIC MANAGEMENT

Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Pribushenya O.V.

Summary. The article discusses the literature on the problem of congenital malformation of the umbilical cord vessels and describes its own clinical observations of the prenatal diagnosis of aneurysm of the umbilical vein established at 34 weeks of gestation, as well as cases of diagnosis of vasodilatation of the abdominal umbilical cord, revealed during pathomorphological examination of fetuses with congenital malformations.

Key words: congenital malformation, umbilical cord vessels, umbilical vein aneurysm, prenatal diagnosis.

Поступила 18.09.2019

КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВАЯ ТЕРАТОМА: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОГНОЗ

Прокопеня Н.С., Сухарев С. А., Говорухина О. А.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр детской хирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлен ретроспективный анализ диагностики и хирургического лечения пациентов с крестцово-копчиковыми тератомами. Представлен диагностический алгоритм, а также определены оптимальные сроки хирургического лечения. В хирургической технике особое значение уделено пластике тазового дна для обеспечения оптимального косметического и функционального результата. В статье даны рекомендации по срокам наблюдения и методам обследования детей после оперативного лечения по поводу крестцово-копчиковой тератомы с момента выписки ребенка из хирургического стационара.

Ключевые слова: крестцово-копчиковая тератома, пресакральный компонент, пластика тазового дна.

Введение. Тератома – это опухоль, растущая из клеток эмбриона. Чаще всего локализуется в крестцово-копчиковой области и является достаточно редким видом опухоли, встречающимся с частотой 1:40000 новорожденных частота встречаемости у девочек намного выше, чем у мальчиков (3:1).

По своему течению и прогнозу они могут быть расценены как порок развития (ряд авторов относит тератомы к категории опухолей в связи с наличием в них незрелых эмбриональных тканей). Согласно морфологической классификации, выделяют 3 вида тератом: 1) зрелые тератомы; 2) незрелые тератомы; 3) злокачественные тератомы. Американская Академия Педиатрии выделяет 4 типа крестцово-копчиковой тератомы (ККТ): тип I – преобладают внешние повреждения, опухоль, покрытая кожей с минимальным пресакральным компонентом, выступает из области промежности; тип II – преобладает наружная опухоль со значительным пресакральным компонентом и распространением кнаружи; тип III – превалирует пресакральный компонент и наружное распространение; тип IV – пресакральная опухоль без наружного компонента [1, 2].

Обычно тератомы диагностируются сразу при рождении в виде большого образования в крестцовой области. Однако в настоящее время чаще всего диагноз устанавливается при антенатальном ультразвуковом исследовании (УЗИ), где большинство случаев выявляют в сроки от 22 до 34 недель беременности [1, 3]. Дополнительно необходимо тщательное исследование позвоночника плода для исключения миеломенингоцеле, а также поиск других врожденных аномалий. Тератома имеет характерную локализацию в области промежности [1, 3, 4].

Опухоль может иметь громадные размеры, форма опухоли бывает самой разнообразной. Кожа над опухолью может быть не изменена, а может иметь эмбриональные рубцы и расширенные ветвистые сосуды, иногда резко истончена и мацерирована, с выраженным венозным рисунком. Пальпаторно удается выявить неоднородность опухоли: наличие плотных и мягких участков, места с флюктуацией (кисты). Опухоль безболезненна при пальпации. Опухоль, располагаясь в области крестца и ягодиц, переходит на промежность, сдвигая ее кпереди, оттесняя анус и половые органы вниз и вперед. Основание тератомы широкое, четко не определяется, уходит под ягодичные мышцы. При наружно-внутреннем расположении опухоли узлы ее прощупываются в толще ягодиц, обычно асимметрично. Располагаясь между копчиком и прямой кишкой, опухоль сдавливает органы промежности, но не прорастает их. Копчик бывает смещен кзади, а крестец практически всегда нормальный [2, 3, 4, 5].

Рентгенологический метод имеет большое значение для диагностики в комплексе клинического обследования новорожденного с ККТ. Необходимо выполнить рентгенографию грудной клетки, живота и малого таза для определения степени распространенности опухоли, выявления сопутствующей патологии или метастазов. При рентгенологическом исследовании тератомы в ней могут быть обнаружены различные включения. Определяемые на снимках участки обызвествления или костные включения делают диагноз несомненным. Следует обратить внимание на форму дужек пояснично-крестцовых позвонков – наличие дефекта в них позволяет заподозрить спинномозговую грыжу [1, 2].

Ультразвуковое исследование тератомы необходимо для оценки структуры образования (кистозное или солидное), его распространенности, степени васкуляризации, вовлечения прилежащих органов. УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография дают возможность установить связь опухоли с окружающими тканями [1, 3, 5, 6, 8].

Ангиография. Данное исследование проводится для определения источников кровоснабжения тератомы (как правило это средние и латеральные крестцовые артерии, ягодичные ветви внутренней подвздошной артерии, ветви глубокой артерии бедра). На ангиограмме можно увидеть выраженную сосудистую сеть с артериовенозными шунтами, извитыми расширенными венами [1].

Пальцевое исследование через прямую кишку позволяет уточнить расположение и протяженность новообразования. Используют также другие исследования, а именно: ирригоскопию, цистоскопию для исключения поражения мочевого пузыря, колоноскопию [1, 3].

Величина альфа-фетопротеина на первом месяце жизни не имеет прогностического значения, однако после операции (удаление опухоли с резекцией копчика) сохраняющееся его высокое значение можно расценивать, как маркер рецидива опухоли или ее злокачественности. Прогностически имеет значение не столько абсолютная величина альфа-фетопротеина, сколько его градиент до и после операции [1, 2, 3, 4, 6].

Дифференциальный диагноз чаще всего приходится проводить со спинномозговой грыжей. Нормальная функция конечностей и тазовых органов ребенка говорит против спинномозговой грыжи. Кроме того, в отличие от грыжи, напряжение тератомы не усиливается при плаче ребенка, надавливание на опухоль не вызывает взбухание родничка.

Лечение тератомы хирургическое, его сроки определяются клиническим течением заболевания, но принцип здесь только один – операция нужна как можно раньше, потому как, опухоль, диагностированная после 2 месяцев жизни ребенка, имеет большой риск малигнизации. После 6 месяцев процент малигнизации опухолей приближается к 80 %, и, к сожалению, при озлокачествлении последней практически не удается добиться выздоровления [1, 3].

Оперативное лечение заключается в удалении опухоли вместе с копчиком и в пластике мышц тазового дна [1, 3, 7].

Цель работы: анализ хирургического лечения детей с крестцово-копчиковыми тератомами (ККТ) в ГУ «Республиканском научно-практическом центре детской хирургии» (РНПЦДХ) за последние 24 года.

Материалы и методы исследования. В РНПЦДХ г. Минска находился на лечении 71 пациент с ККТ с 1994 г. по 2018 г. Соотношение детей женского 54 (76,2 %) и мужского пола 17 (23,8 %) составило 3:1.

При УЗИ беременных женщин основным симптомом ККТ являлось увеличение размеров матки за счет собственно тератомы или многоводия. В зоне крестца плода определялась гетерогенная масса, состоящая из мягких тканей, кистозных образований и многочисленных сосудов.

В РНПЦДХ разработан протокол обследования пациентов с ККТ, который включает в себя: УЗИ (органов брюшной полости и тератомы), КТ (МРТ) (органов брюшной полости и тератомы), Rg (ОБП, ОГК и костей таза), анализ крови на альфа-фетопротеин.

С 2011 года всем детям было выполнено КТ и МРТ. Анализ крови на альфа-фетопротеин в настоящее время проводится также у всех пациентов.

Результаты исследования и обсуждение. Антенатально диагноз установлен был в 62 % случаев, у 12 % детей ВПР при ультразвуковом исследовании (УЗИ) не был выявлен, у остальных данные об антенатальном УЗИ отсутствовали. В РНПЦДХ дети поступали в первые недели жизни, только 6 пациентов поступили в возрасте 2 месяцев (3 ребенка), 6 месяцев (1 ребенок), 10 месяцев (1 ребенок) и в 14 месяцев (1 ребенок, который после установления диагноза переведен в ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии» (РНПЦДОГИ) для лечения).

По распространению ККТ выявлено 57 (80 %) пациентов, которые относились к типам I и II, 9 пациентов (13 %) с типом III, и только у 5 (7 %) детей был IV тип.

У 22 детей были множественные врожденные пороки развития. Чаще встречались аномалии развития костей таза и позвоночника (10 %), врожденная патология почек (11 %), ВПС (7,5 %), неврологическая патология (5 %).

69 пациентов были прооперированы. Всем детям была выполнена радикальная операция – удаление опухоли с резекцией копчика и пластикой тазового дна.

Техника операции. Положение ребенка на операционном столе на животе. Разрез кожи в виде перевернутой буквы V с вершиной в проекции копчика. Если опухоль распространяется в краниальном направлении в ретроперитонеальное пространство, то может понадобиться и абдоминальный доступ для мобилизации верхней части тератомы (2 случая). Опухоль отделялась тупо и остро от ягодичных мышц, копчик был пересечен и удален вместе с опухолью. Затем производилась реконструкция тазового дна и ушивание раны. Определялись остатки леваторной петли и центральная часть подшивались к передней поверхности крестца. Отдельными узловыми швами ушивались все мышцы и фасция. Именно эти начальные фасциальные швы определяют положение ануса. В связи с этим данный этап реконструкции выполнялся с особой осторожностью и тщательностью, чтобы обеспечить хороший функциональный и косметический результат.

В послеоперационном периоде жалоб на недержание мочи и стула не отмечалось. После хирургического лечения дети направлялись к онкологам и осматривались ежемесячно в течение первых 3 месяцев после операции. Затем один раз в 3 месяца в течение года. Пациенты наблюдались в течение 5 лет. При каждом осмотре проводилось ректальное исследование (с целью не пропустить рецидив), УЗИ (органов брюшной полости и послеоперационной области). Определялся уровень альфа-фетопротеина (всем пациентам) и рентгенограмма грудной клетки (по показаниям), чтобы выявить отдаленные метастазы и возможный рецидив опухоли.

Из 71 пациентов умерло – 3 (4,2 %), у этих детей морфологически при первичной операции была незрелая опухоль.

Выводы:

1. Если при УЗИ плода выявлена ККТ, то необходимо женщину направить на консультацию в РНПЦДХ для решения вопроса о сохранении беременности и выборе учреждения для родоразрешения.

2. Если родился ребенок с ККТ, то необходима консультация детского хирурга.

3. Пациентов следует переводить в РНПЦ ДХ г. Минска в первые дни жизни после стабилизации состояния.

4. Необходимо раннее оперативное вмешательство при тератоме во избежание ее озлокачествления.

5. После хирургического лечения все пациенты должны наблюдаться совместно детским хирургом и онкологом.

Литература

1. Детская хирургия / Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. – 1 е изд. на русском языке. – ООО «Паритет-М», 1999. – 195 с.
2. Altman R.P., Randolph J.G., Lilly J.R. Sacrococcygeal teratoma // American Academy of Paediatrics Surgical Section Survey – 1973. – J. Pediatr. Surg. 9. P. 389–398
3. Атлас детской оперативной хирургии / под ред. П.Пури, М.Гольварта – М: МЕД пресс-информ – 2009. – 451–458 с.
4. Ein S.H., Mancor K, Adyemi SD (1985) Malignant sacrococcygeal teratoma – endodermal sinus, yolk sac tumor – in infants and children: a 32-year review // J. Pediatr. Surg. – 1985. – Vol. 20. P. 473–477.
5. Pringle K.C., Wfeiner C., Soper R.T. et al Sacrococcygeal teratoma. Fetal Ther. –1987.–Vol. 2. P.80–87.
6. Smith B., Passaro E., Clatworthy H.W. The vascular anatomy of sacrococcygeal teratomas: its significance in surgical management. Pediatr. Surg. –1961. – Vol. 49. P. 534–539.
7. Оперативная хирургия с топографической анатомией детского возраста / Исаков Ю.Ф., Лопухин Ю.М.- Москва «Медицина», 1977.- 612 с.
8. Гераськин А.В., Дронов А.Ф., Смирнов А.Н. Детская колопроктология: Руководство для врачей. М.: Контэнт – 2012 – с. 582–590.

SACROCCOCCYGEAL TERATOMA: DIAGNOSIS, TREATMENT, PROGNOSIS

Prokopenya N. S., Sukharev S. A., Govorukhina O. A.

*GU «Republican Scientific and Practical Center of pediatric surgery»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article presents a retrospective analysis of the diagnosis and surgical treatment of patients with sacrococcygeal teratomas. The diagnostic algorithm is presented and the optimal terms of surgical treatment are determined. In surgical technique, special attention is paid to pelvic floor plastic surgery to ensure optimal cosmetic and functional results. The article provides recommendations on the timing of observation and methods of examination of children after surgical treatment for sacrococcygeal teratoma from the moment of discharge of the child from the surgical hospital

Key words: sacrococcygeal teratoma, presacral component, pelvic floor plastic surgery.

Поступила 15.10.2019

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГАСТРОШИЗИСА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Севковский И.А., Свирский А.А., Аверин В.И. Лазарева М.М.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр Детской хирургии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Приведены результаты лечения гастрошизиса по Бьянчи у новорожденных, гестационный возраст которых к моменту операции составлял 29–40 недель, масса тела была 1100–3500 г. После успешного вправления гастрошизиса антибактериальную терапию осуществляли в течение 14–21 дня. Длительность парентерального питания была такой же продолжительности. Энтеральное кормление начинали на 10–14 день. Наш опыт использования у 24 пациентов метода Бьянчи позволяет рекомендовать этот способ для лечения гастрошизиса у детей без сопутствующих аномалий развития. Метод не применяют у пациентов с пороками развития и некрозом кишечника.

Ключевые слова: гастрошизис, метод Бьянчи, висцеро-абдоминальная диспропорция.

Введение. Гастрошизис – врожденный порок развития, который без хирургического лечения не совместим с жизнью. Анатомическим субстратом порока является дефект передней брюшной стенки, располагающийся чаще справа от нормально сформированной пуповины. Через дефект эвентрируют петли кишечника, иногда и другие органы брюшной полости (желудок, петли тонкой и толстой кишки, матка с придатками), печень всегда остается в ее пределах. При этом встречается различная степень висцеро-абдоминальной диспропорции, определяющая вариант хирургического пособия. Выживаемость при гастрошизисе без сопутствующих пороков в последние годы составляет 100%.

Как правило, гастрошизис изолированный порок, который, однако, может сочетаться с другими аномалиями кишечника (мальротация, атрезия и др.), а также с крипторхизмом.

К факторам риска, повышающим вероятность возникновения гастрошизиса, можно отнести критически молодой возраст матери, переносенные ею инфекционные заболевания, курение, наркоманию и прочие факторы, способствующие как гипотрофии плода, так и тератогенезу. Гастрошизис у новорожденных от матерей, куривших во время беременности, встречается в 2 раза чаще по сравнению с некурящими матерями [1].

Порок формируется между 5 и 8 неделями эмбрионального развития. На четвертой неделе беременности боковые складки тела движутся в сторону живота и сливаются по срединной линии, образуя переднюю брюшную стенку. Неполное слияние является причиной эвентрации петель кишечника через образовавшуюся расщелину [2, 3].

Гастрошизис обычно диагностируют пренатально при ультразвуковом скрининге на 13–14 неделе беременности. При этом отмечают неровные контуры дефекта, отсутствие париетальной брюшины на эвентрированных органах, расположение на некотором расстоянии от пупочного канатика. Уровень альфа-фетопротеина всегда повышен. В случае подтверждения диагноза беременная получает направление на госпитализацию в родильный дом нашей клиники.

Мнение разных авторов по поводу вида родоразрешения различаются. Одни считают кесарево сечение предпочтительным из-за снижения риска дополнительного инфицирования плода. Другие склоняются к родам естественным путем, мотивируя это меньшей травматичностью [4, 5, 6, 7].

При рождении ребенка с диагнозом «гастрошизис» мероприятия в родильном доме представляют собой первый этап предоперационной подготовки и включают в себя:

- стандартные манипуляции в родильном зале;
- респираторную поддержку по необходимости;
- инфузионную терапию из расчета физиологической потребности через периферическую вену с постановкой назогастрального зонда для декомпрессии желудка;

- сразу после рождения нижнюю половину тела ребенка вместе с выпавшим кишечником следует погрузить в стерильный пластиковый мешок, который завязывают под мышками, что позволяет снизить испарение жидкости, потери тепла и риск септических осложнений;

- вызов специализированной бригады для экстренного перевода в отделение реанимации новорожденных ГУ «РНПЦ детской хирургии».

В 1998 г. А. Bianchi и А. Dickson сообщили о разработанном ими щадящем способе лечения пациентов с гастрошизисом, у которых погружение кишечника было выполнено без общей анестезии, седации и анальгезии [4, 5].

После публикации метод А. Bianchi стали использовать многие исследователи. Созвучное современным тенденциям стремление использовать минимально травматичные методы в хирургии новорожденных побудило нас внедрить в практику лечения гастрошизиса методику Бьянчи, несколько модернизировав анестезиологическое пособие.

Материалы и методы исследования. Лечение гастрошизиса по Бьянчи было проведено 24 пациентам с декабря 2006 г. по октябрь 2019 г. Гестационный возраст к моменту операции составлял от 29 до 40 недель, масса тела от 1100 до 3500 г (2630±550 г). У одного пациента выявлен сопутствующий порок – атрезия толстой кишки, потребовавший резекции толстой кишки и выведения илеостомы.

Результаты исследования и обсуждение. Детей к операции гастрошизиса методом Бьянчи готовили в отделении интенсивной терапии. Успех лечения определяется в существенной мере правильной подготовкой ребенка. У нас она предусматривала:

- обеспечение адекватного температурного режима, что достигалось помещением ребенка на специальный столик с регулируемым подогревом;

- катетеризация периферических сосудов с непрерывной инфузией растворов декстрозы и хлорида натрия;

- катетеризация перидурального пространства через каудальный или нижегрудной доступ с уровнем стояния катетера Th V–L I. В катетер непрерывно титровали 0,125% раствор бупивакаина со скоростью 0,2 мл/кг/час;

- внутривенное введение профилактической дозы антибиотика.

Предоперационная подготовка продолжалась не более 1 ч. За это время наступала стабилизация общего состояния ребенка, нарушенного в процессе транспортировки в ГУ «РНПЦ детской хирургии».

В операциях участвовали два хирурга. Один из них накладывал на край дефекта 3 лигатуры нитью 2/0 и осуществлял нежную тракцию за пупочный канатик и лигатуры, благодаря чему брюшная стенка без труда поднималась вверх. Второй хирург с той же аккуратностью тщательно отмывал кишечник от содержимого и постепенно вправлял его в брюшную полость. Степень и объем погружения кишки регулируются стабильностью функций дыхания и гемодинамики. Среднее время, необходимое для погружения, составило 30 мин. (20–50 мин.). Пупочный канатик удалялся после легирования сосудов, а дефект передней брюшной стенки ушивали послойно с формированием кожного пупка.

После успешной процедуры антибактериальную терапию продолжали в течение 14–21 дня. Длительность парентерального питания также составила 2–3 недели

и включала применение белковых препаратов и жировых эмульсий в объеме 125–130 кал/кг/сутки. Энтеральное кормление начинали на 10–14 сутки при появлении перистальтики кишечника и качественно/количественном изменении отделяемого по назогастральному зонду. Продолжительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии была от 14 до 40 дней. Показанием к переводу в хирургическое отделение являлся перевод ребенка на полное энтеральное питание с усвоением предложенного возрастного объема и наличие самостоятельного, регулярного стула.

Косметический результат был отличным, пупочная область не отличалась от формы пупка нормально развитых детей, что совпадает с наблюдениями других авторов.

Прогноз при лечении гастрошизиса (без сопутствующих пороков) по Бьянчи составляет 100%. В первые месяцы у оперированных детей обычно наблюдаются нарушения переваривания и абсорбции белков, жиров и углеводов, которые нормализуются после 6 месяцев.

Выводы. Наш опыт лечения 24 пациентов позволяет рекомендовать метод Бьянчи для лечения гастрошизиса у детей без сопутствующих аномалий развития, находящихся в стабильном состоянии, не нуждающихся в респираторной поддержке. Метод не применяют у больных с пороками развития и некрозом кишечника. Нами видоизменен способ анальгезии и тракции передней брюшной стенки за дополнительные лигатуры.

Критерием перехода к иным способам лечения является возникновение сердечно-легочного дистресса в процессе погружения или после его окончания, либо выявление сопутствующих пороков развития кишечника.

Литература

1. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2009. – 1168с. – С. 314–317
2. Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Подкаменев А.В. и др. // Дет. хир. – 2005. – № 2. – С.10–11.
3. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия // СПб., Хардфорд. – 1996. – Т. 2. – С. 234.
4. Bianchi A., Dickson A. P. // J. Pediatr. Surg. –1998. – Vol. 33.- P. 1338–1340.
5. Bianchi A., Dickson A. P. // J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 37. – P. 1334–1336.
6. Караваева С.А., Баиров В.Г., Немилова Т.К. и др. Лечение гастрошизиса // Детская хирургия. – 1998. – № 3. – С. 5.
7. Современная стратегия хирургического лечения новорожденных с гастрошизисом / Б.Н. Бисалиев, Н.А. Цап // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №7 (85). – С. 117–122.

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF GASTROSHISIS IN NEWBORNS

Sevkovsky I.A., Svirsky A.A., Averin V.I., Lazareva M.M.

*SI Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery,
Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. The results of treatment of gastroschisis according to Bianchi in infants whose gestational age at the time of surgery was 29–40 weeks, body weight was 1100–3500 g. After successful reduction of gastroschisis, antibacterial therapy was carried out for 14–21 days. The duration of parenteral nutrition was the same duration. Enteral feeding was started on day 10–14. Our experience of using the Bianchi method in 24 patients allows us to recommend this method for the treatment of gastroschisis in children without concomitant developmental anomalies. The method is not used in patients with malformations and intestinal necrosis.

Key words: gastroschisis, Bianchi method, viscero-abdominal imbalance.

Поступила 15.10.2019

СИНДРОМ КОККЕЙНА

Сокольник В.П.

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

Резюме. Синдром Коккейна – это рецессивно наследуемое, мультисистемное заболевание, характеризующееся задержкой роста, повышенной фоточувствительностью и прогрессирующими неврологическими расстройствами. Синдром Коккейна связан с нарушением репарационных процессов в клетках. Для лучшего понимания патогенеза данного заболевания в этой работе мы провели анализ данных относительно его молекулярных предпосылок.

Ключевые слова: синдром Коккейна, пигментная ксеродерма, ERCC.

Введение. Синдром Коккейна (Cockayne syndrome, CS) был впервые описан офтальмологом Е. Соскауне в 1936 году у брата и сестры с олигофренией, низкорослостью, резким дефицитом массы тела, снижением слуха, эритематозным дерматитом, и рядом изменений на глазном дне [1]. В настоящее время минимальными диагностическими признаками считают: низкорослость, старческое лицо, пигментную дегенерацию сетчатки, микроцефалию, снижение слуха, умственную отсталость, повышенную чувствительность кожи к солнечному свету. Отмечают также мышечные и скелетные аномалии. Тип наследования аутосомно-рецессивный. У мальчиков почти постоянно отмечают крипторхизм и гипоплазию яичек. Важным признаком является наличие неврологической симптоматики (весьма полиморфной). Витальный прогноз определяется выраженностью кахексии. Средняя продолжительность жизни 12.5 лет. Причиной смерти являются сопутствующие инфекционные заболевания [1–2]. Пациенты с синдромом Коккейна имеют также тяжёлые реакции на лечение метронидазолом, приводящие к повреждению печени. Некоторые клиницисты на основании тяжести клинических проявлений и времени манифестации подразделяют данный синдром на три типа – тип I, тип II и тип III. Однако эти различия не всегда явные, и другие врачи полагают, что признаки и симптомы отражают скорее тяжесть проявлений, чем различные типы заболевания. Первые две формы заболевания рассматривают как классические. Синдром Коккейна тип I манифестирует в первый год жизни, дефицит веса более выражен, чем дефицит роста. Наблюдается атрофия подкожного жира, приводящая к сморщенному, птицеподобному, прогероидному лицу. Микроцефалия также развивается, обычно ко второму году жизни. У детей образуются контрактуры больших суставов, которые приводят к появлению типичной позы. Руки, особенно кисти, а также ступни ног непропорционально большие, наблюдается множественный кариес. Психо-моторное развитие также замедляется. При синдроме Коккейна типа II задержка роста наблюдается при рождении. Отмечают разительную потерю подкожного жира либо его отсутствие вовсе. Быстро развиваются контрактуры и кифоз. Гипотония имеется изначально, за которой следует появление спастического тетрапареза. Наблюдается гипомиелинизация, возможна гипоплазия мозжечка и ствола мозга. Кальцификация базальных ганглиев является частым признаком [Vanderver A., Wolf N. I. 2017; цит. по 3]. Синдром Коккейна тип III – это наиболее лёгкая форма заболевания, для которой характерен нормальный рост на протяжении пренатального и постнатального периода. Симптомы заболевания проявляются в детском возрасте либо у взрослых людей.

В большинстве случаев причиной классических форм синдрома являются мутации в генах ERCC6 либо ERCC8, которые известны также как CSB и CSA соответственно [4–6]. Белки, кодируемые этими генами, вовлечены в репарацию повреждений ДНК, вызванных ультрафиолетовыми лучами, токсическими веществами,

радиацией и свободными радикалами. У людей с синдромом Коккейна репарация ДНК нарушена, чем можно объяснить их повышенную чувствительность к солнечному свету. Однако не ясно, каким образом мутации в этих генах ведут к другим признакам синдрома, хотя и предполагается, что такая реализация имеет место [4]. Первичный дефект метаболизма также неизвестен. Отмечено, что клиническая симптоматика имеет много общего с лейкодистрофиями, и некоторые исследователи классифицируют CS как вариант болезни Пелицеуса – Марцебахера (Pelizaeus – Merzbacher), которая относится к группе лейкодистрофий [Maertens P., Dyken P. R. 2007; цит. по 3, 7]. Эта группа заболеваний обусловлена нарушением метаболизма миелина и сопровождается диффузной пролиферацией клеток микроглии в белом веществе головного мозга [8]. Следующие аномалии нервной системы характерны для CS: мозг маленький, белое вещество атрофично, отмечают частое наличие кальцификатов в бледном шаре и мозжечке. Может встречаться диффузная пролиферация астроцитов причудливой формы. Периферическая нервная система также вовлечена – имеется сегментная демиелинизация с сохранением аксональных цилиндров [Maertens P., Dyken P. R. 2007; цит. по 3]. Кроме этого имеют место атрофия зрительных нервов, дегенерация сетчатки и др. поражения глазного яблока; снижение слуха, вплоть до полной глухоты [7]. Для CS характерно также поражение и других систем, что отличает его от лейкодистрофий.

Цель работы: для лучшего понимания патогенеза CS провести анализ данных относительно его молекулярных предпосылок.

Результаты исследования и обсуждение. К настоящему времени обнаружены мутации как минимум в шести генах, которые, по-видимому, могут приводить к синдромальному комплексу аномалий, имеющих место при CS. Две генетические группы изолированы при классической форме заболевания: CSA (Cockayne syndrome type A) и CSB (Cockayne syndrome type B). В этой группе мутации найдены в генах ERCC8 и ERCC6 соответственно. Ещё один класс пациентов характеризуется сходством по клиническим особенностям с пигментной ксеродермией (Xeroderma pigmentosum, XP). XP – это аутосомно-рецессивное заболевание. У людей, страдающих им, нередко развивается рак кожи под действием солнечных лучей. Клинически данная группа заболевания классифицирована как XP/CS и встречается крайне редко. В этой группе мутации были найдены в 4-х генах (XPB, XPD, XPG и XPF) [9]. Ниже мы приведём краткие характеристики данных генов.

ERCC6 (CSB). Название гена: ERCC excision repair 6, chromatin remodeling factor. В литературе встречается и другие его названия, например, excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 6 protein [10], он известен также под другими символами: ARMD5; CKN2; COFS; ERCC6_HUMAN; RAD26 [5, 10, 11].

Идентифицировано более 80 мутаций в гене ERCC6, приводящих к синдрому Коккейна. Однако механизм, посредством которого эти мутации приводят к данному заболеванию, изучен недостаточно [12].

ERCC6-ген кодирует белок массой 168-kDa, состоящий из 1493-х аминокислот. Этот белок принадлежит к семейству аденозинтрифосфотаз SNF2/SWI2. В центральной части белка находится аденозинтрифосфотазный домен (ATPase), включающий в себя 7 консервативных геликазных мотивов. По обе стороны этого домена расположены ядерные сигнальные последовательности. В N-терминальной области содержится «кислый» домен, а в C-терминальной – домен UBD (ubiquitin-binding domain). Домен UBD является высоко консервативным у некоторых видов млекопитающих и отсутствует у дрожжевого гомолога Rad 26. Функционально домен UBD может быть заменён доменом UBA2 из дрожжевого гетерологичного белка Rad 23 [12–14]. Предполагается, что белок, кодируемый геном ERCC6, вовлечён в ДНК-репарацию, а также в регуляцию структуры хроматина, транскрипцию, аутофагию и апоптоз [15]. Мутантный белок препятствует репарации ДНК и не может содействовать генной

транскрипции. А это в свою очередь реализуется в нарушении клеточных функций, что, в конечном счёте, приводит к гибели клеток во многих органах и тканях. Однако, не ясно, каким образом мутации в гене ERCC6 являются причиной всего разнообразия проявлений этого состояния. Так, по крайней мере, одна мутация в нём, Arg77Ter (R77X), приводит к синдрому UV-sensitive (синдром чувствительности к ультрафиолету) [4].

ERCC8 (CSA). Название гена: ERCC excision repair 8, CSA ubiquitin ligase complex subunit. Другие встречающиеся названия: excision repair cross-complementation group 8; excision repair cross-complementing rodent repair deficiency, complementation group 8 [6].

Более 30 мутаций, которые могут приводить к синдрому Коккейна, идентифицировано в этом гене. Клинически они проявляются разнообразием признаков, включая микроцефалию, задержку развития, ярко выраженное замедление роста, повышенную чувствительность к солнечному свету [6].

Белок является компонентом убиквитин лигазного комплекса, функция которого в процессах эксцизионной репарации, сопряжённой с транскрипцией (TC-NER), остаётся не окончательно выясненной. Считается, что лучшим гомологом этого гена у дрожжей является Rad 28, который не требуется для эксцизионной репарации, сопряжённой с транскрипцией, у этих организмов. Однако, Ercc8 абсолютно необходим для данного процесса в клетках млекопитающих. Предполагается, что для должного осуществления механизма TC-NER необходима интеграция функций Ercc8 и Ercc6, у которого имеется домен UBD [13].

По крайней мере одна из известных мутаций – Trp 361Cys (W361C) – вызывает повышенную фоточувствительность без других признаков синдрома Коккейна [6].

ERCC3 (XPB). Название гена: ERCC excision repair 3, TFIIH core complex helicase subunit. Другие символы гена: RAD25; ERCC3_HUMAN; TFIIH 89kDa subunit; TFIIH p89.

Ген ERCC3 кодирует белок, который входит в состав транскрипционного комплекса TFIIH. Этот комплекс белков задействован в процессах транскрипции и механизме репарации поврежденной ДНК, названной NER (nucleotide excision repair). Исследователи полагают, что мутации в гене ERCC3 могут способствовать развитию XPB/CS. Считается, что это относительно лёгкое заболевание, однако, другие авторы указывают на то, что для ответа на вопрос о тяжести XPB/CS требуются дополнительные наблюдения. Для пациентов этой группы характерны неврологические проблемы. Среди других особенностей отмечают экстремальную чувствительность к солнечному свету, увеличенный риск рака кожи, низкорослость, потерю слуха, плохую координацию, и интеллектуальная неспособность. Кроме того, мутации в этом гене могут приводить к таким заболеваниям как пигментная ксеродерма и трихотриодистрофия [4, 9].

ERCC2 (XPD). Название гена: ERCC excision repair 2, TFIIH core complex helicase subunit. Ген известен и под другими названиями, например, excision repair cross-complementation group 2; basic transcription factor 2 80kDa subunit [4].

ERCC2-белок, также как и ERCC3, является существенной частью комплекса TFIIH. Мутации в этом гене могут приводить к нарушению транскрипции, репарации либо и того и другого, что, по-видимому, детерминируется местом расположения генного повреждения. Клинические признаки XP/CS у этого заболевания могут проявляться как у взрослых людей, так и у младенцев [3, 9, 16].

ERCC5 (XPG). Название гена: ERCC excision repair 5, эндонуклеаза. Другие символы этого гена: COFS3; ERCC5–201; ERCM2; UVDR; XPGC.

Этот ген кодирует задействованную в NER эндонуклеазу, которая специфична к одноцепочечной ДНК. Белок является ко-фактором ДНК-гликозилазы, которая удаляет оксидизированные пиримидины из ДНК, а также он задействован в транскрипции. Мутации в гене ERCC5 обнаружены у пациентов с пигментной

ксеродермой, мозго-глазо-лице-скелетным синдромом 3, а также у лиц, сочетающих клинические признаки пигментной ксеродермы и CS [4].

ERCC4 (XPF). Название гена: ERCC excision repair 4, endonuclease catalytic subunit. Другие символы: ERCC11; FANCC; RAD1; XFEPS [4].

Белок, кодируемый геном ERCC4, образует комплекс с белком ERCC1. Этот комплекс имеет отношение к 5'-инцизии в процессе NER. Белок XPF вовлечен также в гомологическую рекомбинацию. Мутации обнаружены у пациентов с пигментной ксеродермой, прогероидным синдромом, а также у лиц, сочетающих клинические признаки пигментной ксеродермы, CS, и анемии Фанкони [9].

Как уже было отмечено выше, XP/CS являются очень редко встречающимися нейродегенеративными заболеваниями, которые сочетают в себе клинические признаки XP и CS, и характеризуются повышенной чувствительностью к солнечному свету, интеллектуальной несостоятельностью, различного рода неврологическими аномалиями, контрактурами, нарушением моторных функций, потерей слуха, офтальмологическими особенностями, снижением продолжительности жизни и др. Отмечено, что рак кожи также может иметь место, что не характерно для классических форм CS. Подробно с диагностическими критериями для XP/CS можно ознакомиться в работе V. Natale и H. Raquer [9]. В таблице 1 приведены суммарные данные по молекулярным предпосылкам синдрома Коккейна.

Таблица 1 – Гены, мутации в которых обнаружены у пациентов с синдромом Коккейна

Клинико-генетическая классификация	HGNC ID [17]	Символ гена [17]	Хромосомная локализация [17]
CSA	3439	ERCC8	5q12.1
CSB	3438	ERCC6	10q11.23
XPB/CS	3435	ERCC3	2q14.3
XPD/CS	3434	ERCC2	19q13.32
XPG/CS	3437	ERCC5	13q33.1
XPF/CS	3436	ERCC4	16p13.12

Примечание: CSA – синдром Коккейна тип А; CSB – синдром Коккейна тип В; XPB/CS – пигментная ксеродерма группа В/синдром Коккейна; XPD/CS – пигментная ксеродерма группа D/синдром Коккейна; XPG/CS – пигментная ксеродерма группа G/синдром Коккейна; XPF/CS – пигментная ксеродерма группа F/синдром Коккейна; HGNC – HUGO Gene Nomenclature Committee.

Выводы. Таким образом, по мнению многих исследователей при синдроме Коккейна основные генетические дефекты реализуются в несостоятельности механизмов репарации ДНК. Показано также, что ERCC-белки, имеющие отношение к данному процессу, участвуют в образовании разнообразных комплексов, которые играют существенную роль не только в механизмах репарации, но задействованы и в других фундаментальных процессах в клетках, таких, например, как регуляция структуры хроматина, ядерной и митохондриальной транскрипции, аутофагии и апоптоза [14, 15, 18]. Возможно, молекулярно-биоинформационные технологии в сочетании с исследованиями в области цитогенеза и клеточного функционирования позволят связать воедино уже выявленные изменения в генах ERCC, чтобы понять всё ещё недопонятый в патогенетическом смысле синдром Коккейна, и в будущем приведут к пониманию того, как использовать подобные мутации применительно к прогностическим и лечебным целям.

Литература

1. Лазюк Г.И. с соавт. Наследственные синдромы множественных врождённых пороков развития. Москва, «Медицина». 1983. 204 с.
2. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. ТНИ КМК, Авторская Академия. Москва. 2007. 447 с.
3. ScienceDirect Topics [<https://www.sciencedirect.com/>]
4. Genetic Home Reference [<https://ghr.nlm.nih.gov/>]
5. Genetic Home Reference. 2019. 8.1. [<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ERCC6>]
6. Genetic Home Reference. 2019. 8.1. [<https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ERCC8>]
7. Калмин О.В., Калмина О.А. Аномалии развития органов и частей тела человека. «Феникс», Ростов-на-Дону. 2016. 591 с.
8. Недзьведь М.К. с соавт. Перинатальная патология человека. Минск, «Высшая школа». – 2012. – 575 с.
9. Natale V., Raquer H. Xeroderma pigmentosum-Cockayne syndrome complex // Orphanet J. Rare Diseases. – 2017. – Vol.12, N.65. DOI 10.1186/s13023-017-0616-2.
10. Wheeler D., Srinivasan M., Egholm M. et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing // Nature. – 2008. – Vol. 452. – P. 872–877.
11. Human Genome. Nature Collections. 2006. June 1. 305c.
12. Kou Y., Shboul M., Wang Z. et al. Novel frame shift mutation in ERCC6 leads to a severe form of Cockayne syndrome with postnatal growth failure and early death // Medicine. –2018. – Vol. 97, N. 33. (e11636).
13. Anindya R., Mari P.O., Kristensen U. et al. A ubiquitin-binding domain in Cockayne syndrome B required for transcription-coupled nucleotide excision repair // Mol. Cell. –2010. –Vol. 38, N. 5. – P. 637–648.
14. Lake R.J., Fan H.Y. Structure, function and regulation of CSB: a multi-talented gymnast // Mech. Ageing Dev. –2013. – Vol. 134. – P. 202–211.
15. Malik S., Bhaumik S. R. Regulation of active genome integrity and expression by Rad26p // Nucleus. – 2014. – Vol. 5, N 6. – P. 520–526.
16. Broughton B.C., Thompson A.F., Harcourt S.A. Molecular and cellular analysis of the DNA repair defect in a patient in xeroderma pigmentosum complementation group D who has the clinical features of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome // Am. J. Hum. Genet. –1995. – Vol.56. – P. 167–174.
17. Hugo Gene Nomenclature Committee (<https://www.genenames.org/>)
18. Le May N., Egly J.M., Coin F. True lies: The double life of the nucleotide excision repair factors in transcription and DNA repair // J. Nucleic Acids. – 2010. – Vol. 9. ID 616342.

COCKAYNE SYNDROME

Sokolnik V.P.

Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. Cockayne syndrome (CS) is a recessively inherited multisystem disorder characterized by growth failure, cutaneous photosensitivity, progressive neurologic impairment, and CNS hypomyelination. CS is a disorder of DNA repair. To a better understanding of CA pathogenesis, we summarize the current knowledge about molecular basis of this disorder.

Key words: Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum-CS, ERCC.

Поступила 30.07.2019

ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ЯИЧНИКОВ

Солонович Н.Г.¹, Савочкина Ю.В.², Прибушена О.В.³

¹УЗ «Городской эндокринологический диспансер»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Министерство здравоохранения Республики Беларусь

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

Резюме. Проведена оценка анамнестических, антропометрических, лабораторных и инструментальных данных у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. Нами установлено, что 68,7 % наших пациенток не имели в анамнезе родов, хотя средний возраст женщин составил 32 (30–36) года. При данной патологии женщин отмечается уменьшение линейных размеров матки и объемов обоих яичников, значительное повышение уровней гонадотропинов. Наблюдалось наличие сопутствующей эндокринологической патологии, такой как гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, метаболический синдром.

Ключевые слова: синдром истощения яичников (ПНЯ), бесплодие, заместительная гормональная терапия.

Введение. Согласно клиническим рекомендациям 2016 года Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – клинический синдром, основным проявлением которого является прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет, характеризующийся нарушением менструальной функции (олиго/аменорея), повышением уровня гонадотропинов и снижением концентрации эстрадиола. Так же для этого синдрома специфичны вегетососудистые проявления [1]. Частота возникновения спонтанной ПНЯ составляет 1 % среди женщин в возрасте до 40 лет и 0,1 % среди женщин в возрасте до 30 лет [2]. Манифестируя в репродуктивном возрасте, ПНЯ является одной из причин эндокринного бесплодия. В структуре эндокринного бесплодия частота встречаемости гипергонадотропной гипострогенной ановуляции составляет примерно 5 % [3]. Развитию ПНЯ могут способствовать ряд факторов: генетические (аномалии набора хромосом или мутации некоторых генов) [4]; наследственная предрасположенность (ферментопатии); ятрогенные (травматические при хирургических вмешательствах, лучевые, химические повреждения); аутоиммунные нарушения [5]; действие инфекционно-токсических агентов при воспалительных процессах; прием антимиотических и цитотоксических препаратов; психогенные факторы и факторы внешней среды, а также нарушения структуры гонадотропинов и/или их действия [6].

К маркерам яичниковой недостаточности относятся: аменорея, повышение концентрации уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови более 40 Ед/л при двухкратном исследовании с интервалом в 4 недели. При ультразвуковом (УЗ) сканировании выявляется уменьшение размеров матки и яичников, снижение количества фолликулов вплоть до полного их отсутствия.

Лечение пациенток с ПНЯ направлено на коррекцию уровня эстроген дефицитного состояния и связанных с ним клинических проявлений. Методом выбора является длительная заместительная гормональная терапия (ЗГТ) до возраста естественной менопаузы, позволяющая успешно корректировать симптомы гормональных нарушений.

При отсутствии либо несвоевременном лечении женщины с ПНЯ входят в группу риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, остеопороза, когнитивных нарушений [7]. Примерно 50 % женщин с ПНЯ с момента обращения к врачу и до момента постановки правильного диагноза посещают более 3 врачей [8]. Это приводит к поздней диагностике и несвоевременном назначении ЗГТ и потери времени для реализации репродуктивной функции. Таким образом, существует необходимость в оптимизации подходов диагностического процесса и обеспечении своевременной патогенетической терапии женщин с преждевременной овариальной недостаточностью и необходимость в преемственности работы с врачами отделений вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) для своевременного забора материала и криоконсервации ткани яичников либо проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Цель исследования: оценить состояние репродуктивной системы пациенток с ПНЯ по данным лабораторно-клинических методов, проанализировать структуру сопутствующей патологии и эффективность применения ЗГТ.

Материалы и методы исследования. За период с декабря 2017 г. по июнь 2019 г. в Городской эндокринологической диспансер обратились 32 женщины репродуктивного возраста от 18 до 40 лет, которым был установлен диагноз ПНЯ. После подписания информированного согласия все пациентки были включены в группу исследования.

Основным критерием постановки диагноза ПНЯ являлись: уровень ФСГ в сыворотке крови более 40 МЕ/л, определяемый в соответствии с критериями Европейского общества репродукции и эмбриологии человека ESHRE, 2016, дважды с 4-недельным интервалом, эпизодическая или стабильная аменорея у женщин моложе 40 лет и клинические проявления дефицита эстрогенов. Необходимо отметить, что на момент обращения в Городской эндокринологической диспансер предварительный диагноз ПНЯ был поставлен только 24 женщинам. При этом только 7 из 32 пациенток (21 %) получали гормональное лечение по поводу ПНЯ на момент первичного обращения. ЗГТ (эстрадиол и дидрогестерон) исследуемые пациентки получают от одного месяца до 18 лет.

Обследование включало опрос в соответствии со структурой международного регистра ПНЯ с оценкой семейного и репродуктивного анамнеза, длительности и истории заболевания, характера получаемого лечения. Проводилась оценка антропометрических данных с вычислением индекса массы тела (ИМТ). Вычисляли его путем деления массы тела в килограммах на квадрат роста в метрах ($ИМТ = \text{кг}/\text{м}^2$). Всем пациенткам было проведено УЗ исследование органов малого таза с использованием аппарата «Acuson X300» (Япония) с вагинальным датчиком 7,5 МГц. Лабораторные анализы включали исследование ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, тестостерона методом иммуноферментного анализа, с использованием автоматического фотометра для микропланшет Cobas 6000 (ROCHE DIAGNOSTICS, Германия). Определение наличия остеопороза выполнялось на аппарате костной денситометрии.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст пациенток составил 32 (30–36) года; средний рост 164 (160–169) см, средний вес 60 (52–69) кг, средний возраст начала менархе 14 (13–15) лет, возраст матери на момент рождения пациентки был 27 (25–30) лет, возраст отца составил – 30 (26–35) лет. Полученные данные не отличаются от общепопуляционных.

Мы также проанализировали средний возраст начала ЗГТ, который был 27 (19–33) лет. При анализе показателей репродуктивной функции нами установлено, что 11 женщин (34 %) в анамнезе имели беременности, и у 10 (31 %) беременности

закончились родами. При этом одни роды в анамнезе были у 9 (28 %) пациенток, 2 родов – у 1 (3 %), 3 родов в анамнезе имела 1 женщина (3 %) и 1 женщина (3 %) указала на неразвивающуюся беременность. Одна из 32 женщин имела успешную попытку ЭКО с донорской яйцеклеткой. Таким образом, 22 пациентки (68,7 %) не реализовали свою детородную функцию.

При оценке гормонального статуса были получены следующие данные: уровень ФСГ в сыворотке крови – 64,41(36,57–84,12) мМЕ\мл, ЛГ – 38,01 (25–52) мМЕ\мл, ТТГ – 2,52 (1,28–3,81) мкМЕ\мл, пролактин – 341,32 (227,70–398,95) мкМЕ\мл, тестостерон – 0,17 (0,11–0,26) нг/мл. Полученные данные гормонов ФСГ и ЛГ согласуются с синдромом ПНЯ, остальные имеют средние нормальные значения, характерные для здоровых пациентов.

Для исключения гипогонадизма проведена оценка размеров матки и яичником по данным УЗ исследования. Средний размер длины матки составил – 40,52 (36–46) мм, ширины матки – 31,64 (28–37) мм, передне-задний размер – 35,98 (27–43) мм. Средний объем правого яичника оказался – 3,3 (1,4–4,4) см³, левого яичника – 3,0 (1,2–4,2) см³. В норме длина матки в репродуктивном возрасте в среднем равна 4–7 см, ширина 4,5– 6 см, передне – задний размер 3–4,5 см. Размер яичников составил: длина от 2 до 3 см, передне-задний размер 1,5–2,5 см объем яичников от 5 до 10 мм³. Следовательно, полученные данные свидетельствуют об уменьшении линейных размеров матки и яичников.

Из сопутствующей соматической патологии встречались заболевания щитовидной железы. Так, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) был выявлен у 1 женщины (3 %) с ПНЯ, гипотиреоз – у 1 (3 %). Метаболический синдром обнаружен у 5 пациенток (15 %), Повышение массы тела – у 3 (9 %) пациенток. ИМТ в среднем составил 22,3 (19,6–24,8) кг/м². Остеопения выявлена – у 4 (12 %) пациенток.

Общепринятая терминология и стандартизированные диагностические критерии позволяют специалистам достичь взаимопонимания при диагностике и лечении ПНЯ. Несколько лет назад предлагались такие варианты, формулировки диагноза, как «преждевременная менопауза», «гипергонадотропная аменорея», «гипергонадотропный гипогонадизм», тем не менее они не нашли признания в современной медицине. Термин «преждевременная недостаточность яичников» (premature ovarian failure – POF) максимально точно передает физиологическую суть происходящих нарушений.

Частота ПНЯ в популяции составляет 1,5 %, при этом в структуре вторичной аменореи – до 10 % [9]. Несмотря на большое количество проводимых в данной области исследований, этиология первичной ПНЯ в большинстве случаев остается неизвестной [10, 11].

Для больных с ПНЯ характерно развитие вторичной аменореи в сочетании с клиническими проявлениями дефицита половых гормонов в виде приливов, снижения либидо, уrogenитальная атрофия и связанная с ней сексуальная дисфункция, повышение утомляемости, раздражительности, нарушения сна, депрессии, снижения работоспособности, бесплодие. Следует исключить иные причины олиго-/аменореи и субфертильности, такие как: нарушение функции щитовидной железы, патологическую гиперпролактинемию, гипоталамическую (гипогонадотропную) аменорею, неклассические формы синдрома поликистозных яичников и врожденную гиперплазию коры надпочечников, маточную аменорею.

ЗГТ при ПНЯ является терапией выбора. Установленный диагноз ПНЯ, вне зависимости от наличия или отсутствия симптомов дефицита эстрогенов, является показанием для непрерывного применения заместительной эстроген-гестагенной терапии до возраста естественной менопаузы, после чего необходимо уменьшить дозу гормонального препарата [12]. Терапия направлена на коррекцию эстрогендефицитного состояния и обусловленных им клинических проявлений и так же является основной составляющей первичной профилактики остеопороза, сердечно-сосудистой патологии,

мочеполовых дисфункций [13, 14]. Однако, данный метод лечения не приводит к восстановлению функциональной активности овариальной ткани, и имеет ограничения у женщин группы риска развития венозной тромбозной и рака молочных желез [15]. Для большинства пациентов с ПНЯ актуальна возможность восстановления репродуктивной функции. Экзогенные эстрогены оказывают положительное влияние на овуляцию и фертильность. Однако, по-видимому, овуляция происходит только если сывороточные концентрации ФСГ подавлены до значений менее 15 МЕ/л. Терапия гонадотропинами неэффективна в достижении овуляции, а агонисты гонадотропин-рилизинг гормона не увеличивают частоту наступления овуляции. Поэтому терапия синдрома ПНЯ представляет большие трудности, особенно при первичной ПНЯ, причина которой в большинстве случаев неизвестна. Несмотря на то, что на сегодняшний день недостаточно данных по вопросам безопасности различных видов ЗГТ у женщин с ПНЯ, данные о рисках ЗГТ, использовавшейся для лечения симптомов патологического климакса у женщин с естественной менопаузой, нельзя экстраполировать на женщин с ПНЯ. Исследования последних лет подтверждают отсутствие повышенного риска рака молочной железы на фоне непрерывного приема ЗГТ женщинами с ПНЯ до возраста естественной менопаузы [16]. Продолжает изучаться вопрос эффективности, безопасности, дозирования и путей введения ЗГТ при ПНЯ. В соответствии с рекомендациями ESHRE, 2016, и Европейского общества по менопаузе и андропаузе (European Menopause and Andropause Society, EMAS), 2010, пациенткам с ПНЯ могут быть рекомендованы различные виды циклической ЗГТ в зависимости от индивидуальных особенностей и выбора женщины [17, 18]. Согласно данным исследований, 17-бета-эстрадиол является более предпочтительным вариантом для заместительной эстрогенной терапии при ПНЯ, чем этинилэстрадиол или конъюгированные эстрогены [19]. Следует отметить, что применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) так же возможно, но не рекомендовано в качестве длительного лечения при ПНЯ, так как КОК содержат большее количество половых стероидов, чем необходимо для физиологического замещения. У некоторых женщин, использующих КОК при ПНЯ, проявляются вегето-сосудистые симптомы во время недельного перерыва приема таблеток, как следствие не полного замещения гормонов при обычном режиме 3+1 неделя. Кроме того, в отличие от ЗГТ в КОК используются синтетические эстрогены, имеющие большую биологическую активность. Женщинам, не планирующим беременность, должен быть рекомендован барьерный метод контрацепции, так как прием КОК при ПНЯ не обеспечивает достаточного контрацептивного эффекта, возможно, вследствие увеличения уровня гонадотропинов при этом заболевании [20]. Применение трансдермальных форм эстрогенов предпочтительнее, по сравнению с пероральным приемом, что в свою очередь позволяет обеспечить более гибкий режим дозирования и индивидуальные потребности женщины. Трансдермальные эстрогены не подвергаются пресистемному метаболизму в печени. При их применении более высокие уровни циркулирующего эстрадиола достигаются при назначении более низкой терапевтической дозы, что приводит к меньшему количеству циркулирующих метаболитов эстрогенов [21]. Несмотря на многообещающие результаты экспериментальных исследований [22], на сегодняшний день не существует методов с доказанной эффективностью, позволяющих восстановить функцию яичников и фертильность при ПНЯ. Единственным надежным путем реализации репродуктивной функции для женщин с ПНЯ на данный момент является применение ЭКО с донацией ооцитов [23]. Известно, что в 50 % случаев при ПНЯ случаются спонтанные флюктуации уровней гонадотропинов с восстановлением функции яичников. В 5–10 % случаев наблюдается спонтанное восстановление фертильности и даже наступление беременности. Объяснения этого явления, как и возможности его прогнозировать, пока нет.

Заключение: В соответствии с результатами проведенного исследования овариальной недостаточности у женщин, можно сделать вывод, что данная патология встречается у женщин молодого возраста, которые не успели реализовать репродуктивную функцию. Так, 68,7 % наших пациенток не имели в анамнезе родов, хотя средний возраст женщин составил 32 (30–36) года. При данной патологии у исследуемой группы женщин отмечается уменьшение линейных размеров матки и объемов обоих яичников, значительное повышение уровней гонадотропинов. Наблюдалось наличие такой сопутствующей патологии как гипотиреоз, АИТ, метаболический синдром, остеопения.

Таким образом, ранняя диагностика и своевременно назначенное лечение дают женщине возможность улучшить качество жизни и реализовать репродуктивную функцию.

Литература

1. Webber, L. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. – 2016 – Vol. 31(5). – P.926–37.
2. Bachelot, A. Long-term Outcome of Ovarian Function in Women With Intermittent Premature Ovarian Insufficiency / Bachelot, A. Nicolas, C. Bidet, M. // *Clin Endocrinol*. – 2017. – Vol. 86(2). – P.223–228.
3. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) / Российское общество акушеров-гинекологов – 2018.
4. Fortuño, C. Genetics of primary ovarian insufficiency: a review / Fortuño, C. Labarta, E. // *J Assist Reprod Genet*. – 2014. – Vol. 31(12). – P.1573–85
5. Ayesha, Jha, V. Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases / Ayesha, Jha, V. Goswami, D. // *J Clin Diagn Res*. – 2016. – Vol. 10(10). – P. 10–12. 10.7860/JCDR/2016/22027.8671 Epub 2016 Oct 1
6. Позднякова, А. А. Новое в лечении бесплодия при преждевременной недостаточности яичников / А. А. Позднякова, Н. А. Жахур, М. Б. Ганичкина, Л. А. Марченко // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – Vol. 7. – С. 26–32.
7. Vujovic S., Brincat M., Erel T., Gambacciani M., Lambrinoudaki I., Moen M.H. et al. EMAS position statement: Management women with premature ovarian failure // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 67. – P. 91–93.
8. Коваленко, И.И. Характеристика пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью по данным госпитального регистра. / И.И. Коваленко, И. Н. Данусевич, Я. Г. Надеяева, Л. М. Лазарева, А.В. Аталян, Л.В. Сутурина // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – № 11 (часть 1) – С. 53–5.
9. Радзинский, В.Е. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников. / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец, О. С. Побединская // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2015;3:126–136.
10. Якимова, А.В. Клинический случай: синдром истощения яичников после лактационной аменореи / А.В. Якимова, А.П. Надеев, К. Ю. Макаров // *Фундаментальные исследования*. 2013; 7(3):670–674.
11. Vujovic, S. Premature ovarian insufficiency: current point of view. *Maturitas*. – 2015. – Vol. 81.1. – P. 108.
12. Татарчук, Т.Ф. Преждевременная недостаточность яичников: синдром или диагноз. Клиническая лекция / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. Н. Тутченко // *Репродуктивная эндокринология*. – 2017. – N 2. – С. 16–22.
13. Langrish, J. P. Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure / Langrish, J. P. Mills, N.L. Bath, L. E. // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 53. P. 805–11.
14. Lokkegaard, E. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy / Lokkegaard, E. Jovanovic, Z. Heitmann, B. L. // *Maturitas*. – 2006. – Vol. 53. – P. 226–33.
15. Kalu, E. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges / Kalu, E. Panay, N. // *Gynecol. Endocrinol*. – 2008. – № 24 (5). – P. 273–279.
16. Soares, P.M. Cabello, C. Magna, L.A. Breast density in women with premature ovarian failure or postmenopausal women using hormone therapy: analytical cross-sectional study / Soares, P.M. Cabello, C. Magna, L.A. // *Sao Paulo Med J*. – 2010. – Vol. 128. – P. 211–4.
17. Эстрогены: монография / под ред. В.П. Сметник. М.: Практическая медицина. –2012. – С. 176.
18. Webber, L. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction*. – 2016. Vol. 31.5. – P. 926–37.

19. Webber, L. Anderson, R. A. Davies M. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review/ Webber, L. Anderson, R. A. Davies M. // Human Reproduction Open. – 2017. – P. 1–11.
20. Чеботникова, Т.В. Преждевременная недостаточность яичников: мнение экспертов Текст. / Т.В. Чеботникова // Вестник репродуктивного здоровья. 2007. – № 3. – С. 22 – 32.
21. Crofton, P.M. Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover / Crofton, P.M. Evans, N. Bath, L.E. // Clin Endocrinol. – 2010. – Vol. 73. – P. 707–14.
22. Silvestris, E. D'Oronzo, S. Cafforio, P Perspective in infertility: the ovarian stem cells / Silvestris, E. D'Oronzo, S. Cafforio, P // J Ovarian Res. – 2015. doi: 10.1186/s13048-015-0184-9
23. Webber, L. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Human Reproduction. – 2016. – Vol. 31.5. – P. 926–37.

EVALUATION OF LABORATORY INDICATORS AND CONDITION OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM OF PATIENTS WITH SPONTANEOUS PREMATURE OVARIAN FAILURE

Solonovich N.G., Savochkina Y.V., Pribushenya O.V.

Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus

Summary. Anamnestic, anthropometric, laboratory and instrumental data were evaluated in women with premature ovarian failure. We found that 68,7 % of our patients did not have a history of childbirth, although the average age of women was 32 (30–36) years. With this pathology of women, there is a decrease in the linear dimensions of the uterus and volumes of both ovaries, a significant increase in the levels of gonadotropins. The presence of concomitant endocrinological pathology such as hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, metabolic syndrome was observed.

Keywords: spontaneous premature ovarian failure (POF), infertility, replacement of ovarian steroid hormones.

Поступила 18.07.2019

СЛУЧАЙ ИЗОЛИРОВАННОГО СМЕЩЕНИЯ ХРУСТАЛИКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ МУТАЦИЕЙ P.ARG545CYS В ГЕНЕ FBN1

Сталыбко А.С., Гусина А.А., Пашук С.Н., Криницкая К.А., Гусина Н.Б.

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

Резюме. В статье представлен клинический случай врожденного смещения хрусталика. При анализе гена FBN1 у пробанда детектирована нуклеотидная замена с.1633C>T (p.Arg545Cys, rs730880099).

Ключевые слова: подвывих хрусталика, синдром Марфана, FBN1

Введение. Подвывих хрусталика – это состояние, характеризующееся неправильным положением или смещением хрусталика с его естественного местоположения. Структурами для поддержания хрусталика в его естественном положении являются цинновы связки, которые представляют собой микрофибриллярные структуры, не связанные с эластином, но имеющие общие антигенные детерминанты с эластин-ассоциированными микрофибриллами [1]. Распространенность заболевания составляет 6:100000 случаев [2]. Осложнениями

врожденного смещения хрусталика являются аномалии рефракции и снижение остроты зрения вплоть до амблиопии, повышение внутриглазного давления и вторичная глаукома, косоглазие, а также катаракта и отслойка сетчатки. В случаях, когда подвывих хрусталика не связан с травмой, его смещение часто ассоциируется с системными заболеваниями, такими как синдром Марфана, синдром Вейля-Марчесани или гомоцистинурия. [3]. Кроме того, дислокация хрусталика может быть изолированным состоянием, которое наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу [4]. В течение длительного времени наиболее частой причиной нетравматического подвывиха хрусталика считали мутации в гене FBN1. Мутации в этом гене также являются причиной синдрома Марфана. Синдром Марфана представляет собой аутосомно-доминантное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется патологией со стороны сердечно-сосудистой системы, скелета и глаз. На данный момент описано более 3000 мутаций в гене FBN1. Дислокацию хрусталика при синдроме Марфана фиксируют в 60–80 % случаев[5,6].

Цель работы: установить этиологию наследственного заболевания у пробанда с врожденным смещением хрусталика.

Материалы и методы исследования. В качестве биологического материала использовали образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов крови методом солевой экстракции по стандартному протоколу. Анализ нуклеотидной последовательности гена FBN1 осуществляли методом прямого секвенирования экзонов и прилежащих последовательностей интронов на автоматическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems). Для проведения амплификации экзонов гена FBN1 для детекции нарушений нуклеотидной последовательности использовались пары олигонуклеотидных праймеров, предложенные G. Nijbroek и соавт. [7].

Для оценки патогенности выявленной мутации использовали сведения открытых баз данных (Varsome, ClinVar, UMD-database) и актуальные Гентские критерии[8].

Результаты исследования и обсуждение. Пробанд, женского пола, 1976 г.р., с рождения наблюдается у окулиста в связи с подвывихом хрусталиков, атрофией зрительного нерва. В возрасте 8 лет пациентке проведена операция по удалению хрусталика, в 16 лет имплантирован искусственный хрусталик.

К врачу-генетику пациентка направлена во время беременности для уточнения прогноза потомства. При обследовании в возрасте 39 лет: рост 176 см, масса 77 кг, окружность головы 57 см, верхние конечности слегка удлиненные, незначительная гипермобильность локтевых суставов, удлиненные стопы, варикозное расширение вен. Деформации грудной клетки и позвоночника отсутствуют. При аускультации – тоны сердца ритмичные. При эхокардиографии диаметр аорты не увеличен.

При сборе семейного анамнеза выяснилось, что у отца пробанда и сестер матери отца был диагностирован подвывих хрусталиков. В возрасте 62 лет отцу пациентки было выполнено оперативное вмешательство в связи с расширением аорты. У дочерей пробанда от первого (сibs 1) и от второго брака (сibs 2) также констатирован подвывих хрусталика. У sibса 2 при эхокардиографии выявлена дилатация аорты. Все нарушения, выявленные у родственников пробанда, подтверждены инструментальными методами (осмотром окулиста и эхокардиографией). Родословная семьи пробанда представлена на рисунке 1.

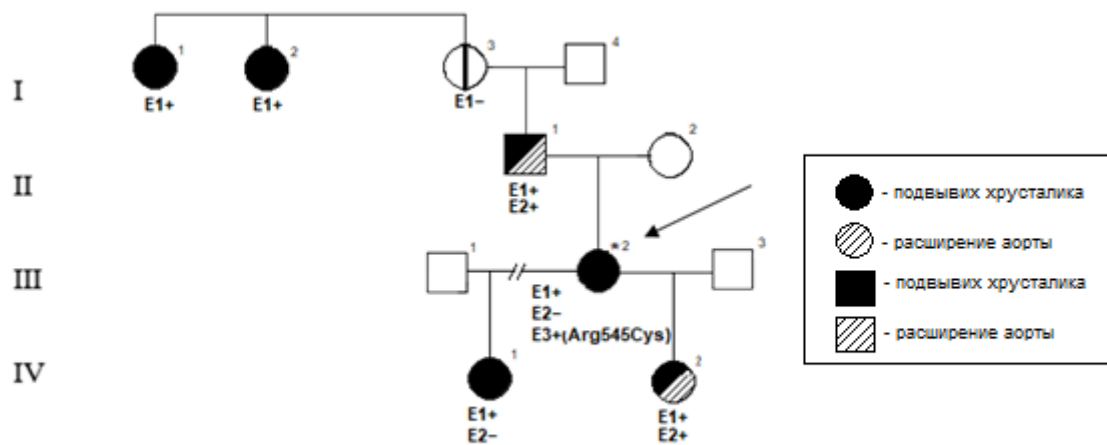
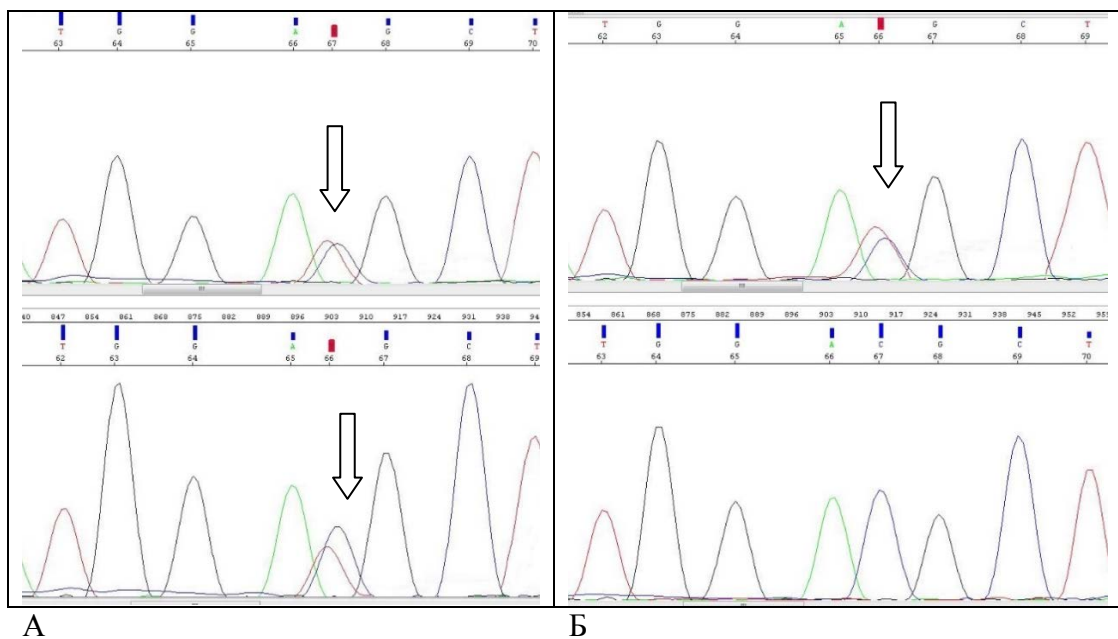


Рисунок 1 – Родословная семьи пробанда с врожденным смещением хрусталика

В результате молекулярно-генетического исследования гена *FBN1* была идентифицирована нуклеотидная замена в положении с. 1633C>T (p.Arg545Cys, rs730880099) в гетерозиготном состоянии, что представлено на рисунке 2.



Примечание: А – на верхней дорожке результаты секвенса образца сибса 1, на нижней дорожке результаты секвенса образца сибса 2 (мутация отмечена стрелкой); Б – на верхней дорожке результаты секвенса образца пробанда (мутация отмечена стрелкой), нижняя дорожка – контрольный образец

Рисунок 2 – Сиквенограмма образца с патогенной миссенс-мутацией с.1633C>T (p.Arg545Cys) в гене *FBN1* в гетерозиготном состоянии

Обнаруженный вариант зарегистрирован в открытых базах данных как патогенный. В соответствии с Гентскими критериями от 2010 г миссенс-мутации, элиминирующие или создающие дополнительные остатки цистеина, также классифицируются как патогенные. Таким образом, на основании анамнеза, клинических проявлений и результатов молекулярно-генетического исследования мы классифицировали заболевание у пробанда как синдром Марфана (унаследованное заболевание). Нам не удалось получить образцы ДНК от всех родственников

пациентки, однако, мы полагаем, что ее отец и сестры матери отца также страдают синдромом Марфана и являются носителями мутации p.Arg545Cys.

Белок *fbn1* имеет доменную организацию и включает 47 EGF-подобных (epidermal growth factor-like) доменов из которых 43 обладают способностью связывать кальций (cbEGF-like, calcium-binding EGF), 7 ТВ (TGF β -bindingprotein-like) доменов, 2 гибридных домена (hybrid). Кроме того, имеются N- и C-терминальные пропептиды (propeptides), домен FUN (fibrillin unique N-terminus), мотив 2-Cys и пролин обогащенный участок [9].

Из всех мутаций, которые были идентифицированы в гене *FBN1* около 60% представляют собой миссенс-мутации, большинство из которых (78%) локализованы в cbEGF-подобных доменах. В каждом из 43 доменов cbEGF имеется шесть высоко консервативных остатков цистеина (C1–C6), которые образуют три дисульфидные связи: C1–C3, C2–C4, C5–C6. Эти связи обеспечивают поддержание определенной конформации белка и усиливают связывание с кальцием. При связывании кальция молекула *fbn1* становится более устойчивой к протеолитической деградации [10]. Мутации, приводящие к замене остатка цистеина на другую аминокислоту, являются наиболее частой причиной синдрома Марфана [11].

У нашей пациентки замена C>T в положении 1633 приводит к замещению остатка аргинина на цистеин в кодоне 545, в четвертом cbEGF-подобном домене. Появление остатка цистеина модифицирует расположение третьей дисульфидной связи в домене и тем самым оказывает влияние на его вторичную структуру. Замены аргинина на цистеин могут сопровождаться нарушением формирования дисульфидных связей, изменением расстояния между водородными связями, снижением или увеличением отрицательного электростатического потенциала, что сопровождается нарушением формирования α -спирали. В итоге синтезируется мутантный белок с аномальными функциями, молекулы которого неправильно взаимодействуют между собой и с другими белками внеклеточного матрикса, что ведет к его дезорганизации. [12, 13]

Замены аргинина на цистеин – весьма распространенный тип мутаций, поскольку кодоны этих аминокислот отличаются лишь одной буквой. Мутация p.Arg545Cys впервые была описана Hayward и соавторами в 1997 г. и является одной из первых мутация, описанных при синдроме Марфана [13]. Эту мутацию в дальнейшем обнаруживали и другие авторы [2, 6, 12, 13, 14, 15], т.е. кодон 545 является своего рода «горячей точкой» в гене *FBN1*.

На начале 2002 года Comeglio и соавторы идентифицировали 9 нуклеотидных замен аргинина на цистеин, в гене *FBN1*, у пациентов с синдромом Марфана. Авторы отметили, что в 7 случаях данные замены вызывали только изолированный подвывих хрусталика, кроме того, 5 из них находились в первых 15 экзонах. Исследователи предположили, что такие мутации проявляются изолированным смещением хрусталика и чаще всего локализуются в первых 15 экзонах [16]. Однако в последующем такие мутации были описаны и в других экзонах гена *FBN1* [5, 6, 12, 15].

Мы изучили сведения о мутациях гена *FBN1*, содержащиеся в открытых базах данных (dbSNP, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>, UMD, <http://www.umd.be/FBN1/>) и обнаружили, что в настоящее время в гене *FBN1* зарегистрировано 37 нуклеотидных замен аргинина на цистеин, которые распределены по всей длине гена. Клинические проявления этих мутаций отнюдь не исчерпываются изолированным подвывихом хрусталика и включают признаки системного вовлечения соединительной ткани, а также, сердечно-сосудистый фенотип (расширение/ расслоение аорты, пролапс митрального клапана, недостаточность митрального и аортального клапанов, кардиомиопатия), что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Мутации, вызывающие замену аргинина на цистеин в гене FBN1

№	Мутация	Экзон	Фенотип
1	p.Arg5Cys	1	Нет данных
2	p.Arg62Cys	2	Синдром Марфана, изолированный подвывих хрусталика
3	p.Arg122Cys	4	Синдром Марфана, доминантный подвывих хрусталика, подвывих хрусталика, арахнодактилия, высокий рост, расслоение аорты
4	p.Arg232Cys	6	Нет данных
5	p.Arg233Cys	6	Нет данных
6	p.Arg240Cys	6	Синдром Марфана, изолированный или аутосомно-доминантный подвывих хрусталика
7	p.Arg332Cys	9	Нет данных
8	p.Arg344Cys	9	Синдром Марфана
9	p.Arg464Cys	11	Синдром Марфана
10	p.Arg485Cys	11	Синдром Марфана с аутосомно-рецессивным типом наследования
11	p.Arg545Cys	13	Синдром Марфана, изолированный подвывих хрусталика, сердечно – сосудистый фенотип
12	p.Arg609Cys	14	Нет данных
13	p.Arg627Cys	15	Синдром Марфана, расслоение/расширение аорты
14	p.Arg650Cys	15	Синдром Марфана, расслоение/расширение аорты
15	p.Arg743Cys	18	Нет данных
16	p.Arg954Cys	24	Синдром Марфана, расслоение/ расширение аорты
17	p.Arg974Cys	24	Синдром Марфана, изолированный или аутосомно-доминантный подвывих хрусталика, сердечно-сосудистый фенотип
18	p.Arg976Cys	24	Нет данных
19	p.Arg1075Cys	26	Синдром Марфана
20	p.Arg1137Cys	27	Нет данных
21	p.Arg1170Cys	28	Синдром Марфана
22	p.Arg1388Cys	33	Нет данных
23	p.Arg1428Cys	34	Нет данных
24	p.Arg1469Cys	35	Синдром Марфана
25	p.Arg1530Cys	37	Синдром Марфана, изолированный или аутосомно - доминантный подвывих хрусталика, расслоение/ расширение аорты
26	p.Arg1632Cys	39	Нет данных
27	p.Arg1820Cys	44	Нет данных
28	p.Arg1832Cys	44	Нет данных
29	p.Arg1840Cys	44	Сердечно – сосудистый фенотип
30	p.Arg1850Cys	45	Нет данных
31	p.Arg1915Cys	46	Синдром Марфана, расслоение/ расширение аорты
32	p.Arg2108Cys	51	Синдром Марфана
33	p.Arg2150Cys	52	Сердечно – сосудистый фенотип
34	p.Arg2242Cys	54	Нет данных
35	p.Arg2306Cys	56	Нет данных
36	p.Arg2576Cys	62	Синдром Марфана, расслоение/ расширение аорты
37	p.Arg2680Cys	63	Аутосомно-рецессивный синдром Марфана, сердечно-сосудистый фенотип

Кроме того, описаны две такие мутации у пациентов с синдромом Марфана с аутосомно-рецессивным типом наследования [17].

На основании собственных наблюдений мы пришли к заключению, что у носителей мутации p.Arg545Cys заболевание может проявляться изолированным

смещением хрусталика (пробанд, сибс 1, сестры матери отца пробанда) или сочетаться с расширением аорты (отец пробанда, сибс 2). При этом возраст появления признаков патологии сердечно-сосудистой системы может быть различным: у дочери пробанда дилатация аорты выявлена в 3 года, а у отца – в 60 лет. Кроме того, отсутствие характерных симптомов синдрома Марфана у матери отца пробанда позволяет предположить, что вариант р.Arg545Cys может иметь неполную пенетрантность.

Аналогичные данные приводят и другие авторы. В частности Li и соавт. описали большую семью из Китая, у 9 из 26 членов которой был диагностирован синдром Марфана. При секвенировании гена FBN1 у 11 членов этой семьи идентифицирована мутация р.Arg545Cys. Исследователи выделили три кардинально различных фенотипа в пределах семьи: дислокацию хрусталика у 9 членов, расслоение аорты у одного и отсутствие клинических проявлений – у 8-летней девочки. Авторы предположили, что либо у этой пациентки симптомы синдрома Марфана появятся позже, либо этот случай следует трактовать, как проявление неполной пенетрантности мутации р.Arg545Cys [6]. Katsuragi и соавторы сообщили о случае острого расслоения аорты (тип Стэнфорда В), который произошел у женщины на 34-й неделе беременности. У этой пациентки не было обнаружено других признаков синдрома Марфана, однако, была идентифицирована мутация р.Arg545Cys. Авторы пришли к заключению, что этот вариант может проявляться исключительно расширением аорты [14]. Наличие скелетных деформаций для носителей р.Arg545Cys, по-видимому, не характерно: ни у нашей пациентки, ни в доступных нам источниках литературы нет упоминаний о наличии скелетных деформаций у носителей этого варианта [2, 6, 12, 13, 14, 15].

Сообщения о неполной пенетрантности мутаций в гене FBN1 редки. В частности Zhang и соавторы сообщили о 6-летнем мальчике, у которого был диагностирован подвывих хрусталика [18]. У его матери выявили только миопию. Однако оба пациента оказались носителями мутации р.Arg650Cys. Deng и соавторы обнаружили в одной семье мутацию р.Arg2680Cys, носительство которой ассоциировалось с развитием изолированного смещения хрусталика. При этом у 3 из 6 идентифицированных носителей мутации признаков подвывиха хрусталика не было [12].

Выводы. Мутации в гене FBN1 – частая причина врожденного смещения хрусталика. Нам удалось идентифицировать мутацию р.Arg545Cys у пациентки с изолированным подвывихом хрусталика, а также у двух ее дочерей. Фенотипические проявления выявленного варианта также включают расширение аорты. Наличие скелетных деформаций для носителей р.Arg545Cys не характерно. Мутация р.Arg545Cys может иметь неполную пенетрантность, что весьма редко наблюдается при повреждениях гена FBN1.

Литература

1. Chandra, A. [et al.]. A genotype-phenotype comparison of ADAMTSL4 and FBN1 in isolated ectopia lentis / Chandra, A. [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2012. – Vol. 53 (8). – P. 4889–4896.
2. Overwater, E. [et al.]. NGS panel analysis in 24 ectopia lentis patients; a clinically relevant test with a high diagnostic yield / Overwater, E. [et al.] // Eur. J. Med. Genet. – 2017. – Vol. 60 (9). – P. 465–473.
3. Ahram, D. [et al.]. A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis / Ahram, D. [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 84 (2). – P. 274–8.
4. Neuhann, T. M. [et al.]. A homozygous microdeletion within ADAMTSL4 in patients with isolated ectopia lentis: evidence of a founder mutation / Neuhann, T. M. [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2011. – Vol. 52 (2). – P. 695–700.
5. Chandra, A. [et al.]. Molecular pathogenesis and management strategies of ectopia lentis / Chandra, A. [et al.] // Eye – 2014. – Vol. 53 (8). – P. 162–168.
6. Li, Y. [et al.]. A FBN1 mutation association with different phenotypes of Marfan syndrome in a Chinese family / Li, Y. [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2016. – Vol. 460. – P. 102–106.
7. Nijbroek, G. [et al.]. Fifteen novel FBN1 mutations causing Marfan syndrome detected by heteroduplex analysis of genomic amplicons / Nijbroek, G. [et al.] // Am J. Hum. Genet. – 1995. – Vol. 57 (1). – P. 8–21.

8. Loeys, B. L. [et al.]. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / Loeys, B. L. [et al.] // J Med Genet. – 2010. – Vol.47. – P. 476–485.
9. Robinson, P.N. [et al.]. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies / Robinson, P.N. [et al.] // Hum. Mutat. – 2002. – Vol.20. – P. 153–161.
10. Micheal, S. [et al.]. Identification of a novel FBN1 gene mutation in a large Pakistani family with Marfan syndrome / Micheal, S. [et al.] // Mol. Vis. – 2012. – Vol.18 – P. 1918–1926.
11. Martínez-Quintana, E. [et al.]. Novel Marfan Syndrome-Associated Mutation in the FBN1 Gene Caused by Parental Mosaicism and Leading to Abnormal Limb Patterning / Martínez-Quintana, E. [et al.] // Mol. Syndromol. – 2017. – Vol. 8(3) – P. 148–154.
12. Deng, T. [et al.]. Late-onset bilateral lens dislocation and glaucoma associated with a novel mutation in FBN1 / Deng, T. [et al.] // Mol. Vis. – 2008. – Vol.14 – P. 1229–1233.
13. Hayward, C. [et al.]. Mutation screening of all 65 exons of the fibrillin-1 gene in 60 patients with Marfan syndrome: Report of 12 novel mutations / Hayward, C. [et al.] // Hum. Mutat. – 1997. – Vol.10(4) – P. 280–289.
14. Katsuragi, S. [et al.]. Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy / Katsuragi, S. [et al.] // J. Perinatol. – 2013. – Vol.33 – P. 484–485.
15. Jin, C. [et al.]. Novel FBN1 mutations associated with predominant ectopia lentis and marfanoid habitus in Chinese patients / Jin, C. [et al.] // Mol. Vis. – 2007. – Vol.13 – P. 1280–1284.
16. Comeglio, P. [et al.]. Identification of FBN1 gene mutations in patients with ectopia lentis and marfanoid habitus. / Comeglio, P. [et al.] // Br J Ophthalmol. – 2002. – Vol.86 – P. 1359–1362.
17. de Vries, BB. [et al.]. Homozygosity for a FBN1 missense mutation: clinical and molecular evidence for recessive Marfan syndrome / de Vries, BB. [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol.15(9) – P. 930–935.
18. Zhang, L. [et al.]. Early onset ectopia lentis due to a FBN1 mutation with non-penetrance / Zhang, L. [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2015. – Vol.167 – P. 1365–1368.

THE CASE OF ISOLATED ECTOPIA LENTIS ASSOCIATED WITH A MUTATION P.ARG545CYS IN FBN1

Stalybka A.S., Gusina A.A., Pashuk S.N., Krynskaya K.A., Gusina N.B.

Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child» Minsk, Republic of Belarus

Summary. The paper presents a clinical case of ectopia lentis. Analysis of FBN1 gene detected a pathogenic missense mutation c.1633C>T (p.Arg545Cys, rs730880099).

Key words: ectopia lentis, Marfan syndrome, FBN1.

Поступила 21.08.2019

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОБРАЗОВАНИЙ МАЛОГО ТАЗА ПЛОДА И ТЕРАТОМ КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВОЙ ОБЛАСТИ

Тихоненко И.В.¹, Бучель Ю. Ю.²

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

²ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье приведен анализ ультразвуковой и МРТ-картины образований малого таза плода. Описаны дифференциально-диагностические признаки кист яичников и крестцово-копчиковых тератом с внутритазовым компонентом.

Ключевые слова. Пренатальная диагностика, ультразвуковое исследование, МРТ, образования малого таза плода, кисты яичников, крестцово-копчиковые тератомы.

Введение. Образования малого таза составляют около 10 % всех образований плода, визуализируемых при ультразвуковом скрининге. Дифференциальный диагноз при этом зависит от пола плода [1]. Образования кистозной структуры у девочек могут представлять собой опухоли крестцово-копчиковой области или кисты яичников. Пренатальное ультразвуковое исследование (УЗИ) дает возможность обнаружения объемного образования. Однако часто невозможно установить, из какого органа оно исходит. Яичники плода даже в III триместре беременности малы в размерах и не поддаются визуализации, не всегда можно проследить связь с нижними отделами позвоночника при крестцово-копчиковых тератомах (ККТ).

Кисты яичников – наиболее часто пренатально диагностируемые образования малого таза. Фактором, способствующим их формированию, считается влияние плацентарных гормонов на яичники плода [2, 3].

Кистозные образования в малом тазу плода расцениваются как кисты яичников при визуализации анэхогенного образования округлой или овальной формы, с четкими ровными контурами, находящегося латеральнее мочевого пузыря, при нормальном эхографическом изображении органов мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта и установлении женского пола плода. Сложность диагностики, казалось бы, простой патологии, вызвана несколькими причинами. В процессе эмбриогенеза яичники локализуются на уровне дна матки, а из-за слабости связок они могут быть подвижными, с движениями преимущественно по вертикали, и располагаться они могут как в нижних, так и в верхних этажах брюшной полости; возможна их локализация по средней линии. Кроме того, некоторые кисты имеют немалые размеры относительно размеров таза плода и могут частично или полностью располагаться в брюшной полости. Диагноз кисты яичника, как правило, предположительный, ставится посредством исключения другой патологии [4, 5].

Частота ККТ 1:40000 родов, соотношение плодов женского и мужского полов 3–4:1. Возникают они из передней поверхности крестца или копчика из мультипотентных эмбриональных клеток узла Хенсона. Наиболее сложными для диагностики считаются ККТ III (преимущественно внутритазовая опухоль) и IV (полностью внутренняя опухоль) типов в связи с затруднениями их визуализации, диагностируются они часто поздно, после того, как становятся злокачественными и симптомными. Злокачественные опухоли составляют 7–13% ККТ. Риск злокачественности выше в ККТ IV типа. Этим объясняется важность проведения дифференциальной диагностики с другими образованиями малого таза, имеющими более благоприятный прогноз [3, 6–9].

Образование неоднородной солидной или солидно-кистозной структуры расценивается как крестцово-копчиковая тератома, когда при УЗИ определяется его связь с крестцом и/или копчиком. До 15 % этих опухолей имеют кистозную структуру. ККТ III и IV типов практически полностью локализуются в малом тазу, что затрудняет их дифференциальную диагностику с другими образованиями малого таза. При кистозном строении опухоли определяется одно/многокамерное анэхогенное образование с толстыми стенками, при смешанном визуализируются и плотный, и жидкостной компонент. Однако, такая эхографическая картина иногда схожа с картиной кист яичников [10, 11].

Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) определяет в ККТ многочисленные сосуды и артерио-венозные шунты. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) анализируются костные структуры и топика образования. Однако МРТ также обладает не 100 %-й информативностью [1, 12].

При диагностике кистозного образования в малом тазу плода надо ответить на вопросы: из какого органа исходит образование, какой наиболее вероятный диагноз, есть ли воздействие на смежные органы [1, 13]. Важность своевременной диагностики и дифференциальной диагностики кист яичников и ККТ обусловлена различным

течением, прогнозом, исходами и тактикой ведения, а также необходимостью максимально полно и понятно проконсультировать семейную пару и оптимально разработать систему мониторинга беременности и маршрутизации пациентки.

Цель исследования: проанализировать ультразвуковую и МРТ-картины образований малого таза плода с целью выявления дифференциально-диагностических признаков кист яичников и крестцово-копчиковых тератом с внутритазовым компонентом.

Материалы и методы исследования. Объект исследования – 49 плодов с кистами яичников и 5 – с ККТ III-IV типов. УЗИ проводилось на УЗ-сканере «Voluson E8» трансабдоминальным датчиком 5–9 МГц, МРТ – на аппарате Philips Ingenia 1,5 Т. Проведен анализ ультразвуковых и МРТ-характеристик выявленных образований, их эволюция и осложнения беременности. Обработка данных проведена с помощью программы Statistica 10,0.

Результаты исследования и обсуждение. Средний срок диагностики кист яичников плода составлял 33,2 (28,3–36,3) недели беременности, что согласуется с данными мировой литературы о выявлении этой проблемы в III триместре гестации, хотя есть сообщения о диагностике в 12,1 недель беременности [14].

Согласно эхографической картине, среди кист яичников выделяют простые (анэхогенные однокамерные образования округлой или овальной формы с тонкими стенками) и сложные (образования неоднородной структуры с толстыми стенками, содержащие гиперэхогенные включения или перегородки). Сложная структура кист повышает настороженность в отношении перекрута яичника или кровоизлияния в кисту [15]. К сложным кистам мы отнесли образования с наличием эхогенной взвеси, с границей раздела взвесь/жидкость, с эхогенным компонентом, а также многокамерные. К кистам сложной структуры относились 14 (28,6 %). По данным публикаций в PubMed и MEDLINE, кисты сложной структуры у плодов встречаются в 20–32 % случаев [16, 17]. 9 (18,4 %) образований достигали размеров ≥ 5 см. Диаметр менее 2 см имели 10,2 % кист, все они были простыми. Кровоток в описываемых образованиях практически не определялся. Многокамерными были 3 (6,1 %) образования. Кистозные образования локализовались латерально от мочевого пузыря в 16 (32,7 %) случаях, хотя считается, что кисты яичников преимущественно обнаруживаются сбоку от мочевого пузыря [18]. К сроку родов спонтанному регрессу подверглись 8 (16,3 %) образований, размеры 7 (14,3 %) кист увеличились, 6 (12,2 %) – уменьшились. По данным Comparetto C. et al. (2005), Dimitraki M. et al. (2012), частота регресса кист яичников колеблется от 5,9 % до 50 %.

6 плодам была выполнена МРТ, кисты яичников визуализировались как округлые однородные гиперинтенсивные в T2 и гипоинтенсивные в T1 взвешенных изображениях (ВИ) образованиях, с четким ровным контуром, правильной формы. В ККТ же, напротив, определялась неоднородная структура, высокоинтенсивный T1-сигнал, предполагающий наличие жира, T1-гипоинтенсивный сигнал, свидетельствующий о наличии кистозного компонента, и T2-гипоинтенсивный сигнал от кальцификатов при смещении ануса кпереди и определении изменений крестцово-копчикового отдела позвоночника [12, 19].

Средний срок выявления копчиково-крестцовых тератом III-IV типов составил 29,6 (25–36) недель. В момент обнаружения опухоли максимальный ее размер превышал 5 см в 2 (40 %) случаях, при динамическом наблюдении отмечался рост 3 (60 %) ККТ. Капсулу толщиной более 1,5 мм имели 4 (80 %) образования, многокамерным было 1 (20 %) образование, солидный компонент определялся в 3 (60 %) случаях, гиперэхогенные включения визуализировались в 4 (80 %), интенсивную васкуляризацию имели 2 (40 %) опухоли, неоднородность структуры отмечалась в 4 (80 %) образований, взвесь визуализировалась в 3 (60 %) случаях. ККТ смещала мочевой пузырь у 3 (60 %) плодов.

Течение беременности осложнилось многоводием в 20 %, гидронефрозом в 40 %, асцитом в 20 %. Эти осложнения описаны в 5–43 % [9, 20].

Оценка значимости ультразвуковых признаков, определяемых при кистах яичников и ККТ, позволила установить наиболее значимые дифференциально-диагностические признаки, с помощью которых можно относить образование малого таза плода к крестцово-копчиковой тератоме (таблица 1).

Таблица 1 – Наиболее значимые дифференциально-диагностические признаки крестцово-копчиковых тератом

УЗ-признак	ОР*	95 % ДИ**
Толстая капсула	39,2	5,4–286,4
Визуализация гиперэхогенных включений	32,0	4,2–241,3
Солидный компонент	25,5	6,6–99,2
Интенсивная васкуляризация	17,3	5,8–52,0
Гидронефроз	17,3	5,8–52,0
Смещение мочевого пузыря	14,7	3,2–68,2
Асцит плода	13,3	5,2–33,9
Наличие взвеси	12,0	2,5–57,9
Неоднородность структуры	9,5	1,1–78,5
Увеличение размеров	6,6	1,3–34,4

Примечание: * ОР – относительный риск, * 95 % ДИ – 95 % доверительный интервал

Так, образование имеет относительный риск (ОР) являться крестцово-копчиковой тератомой 39,2 (95 % ДИ 5,4–286,4) при визуализации утолщенной капсулы, 32,0 (95 % ДИ 4,2–241,3) при наличии гиперэхогенных включений в его структуре, 25,5 (95 % ДИ 6,6–99,2) при выявлении солидного компонента, по 17,3 (95 % ДИ 5,8–52,0) при обнаружении интенсивного кровотока в образовании и при осложнении состояния плода гидронефрозом, 14,7 (95 % ДИ 3,2–68,2) при смещении мочевого пузыря, 13,3 (95 % ДИ 5,2–33,9) при выявлении жидкости в брюшной полости плода. Визуализация взвеси в образовании малого таза плода повышает риск наличия ККТ в 11 раз, неоднородность структуры – в 8,5 раз, увеличение его размеров при динамическом наблюдении – в 5,6 раза.

Визуализация образования вблизи мочевого пузыря не была характерна только для кист яичников, а наличие нескольких камер в образовании повышало риск того, что оно будет ККТ, в 2,1 раза; размер образования более 5 см при выявлении повышал этот риск в 1,6 раза, однако, при $p < 0,005$. Визуализация кальцификатов, а также смещение образованием окружающих структур описаны в качестве дифференциально-диагностических признаков. Но некоторые тератомы III-IV типов могут быть небольшими, не сдавливать соседние органы, и иметь кистозную или солидно-кистозную структуру и нетипичную локализацию [9, 21–23].

ККТ при МРТ имели отличные от кист яичников характеристики в виде гиперинтенсивных-T1 и гипоинтенсивных-T2 ВИ сигналов, смещения ануса кпереди и изменений крестцово-копчикового отдела позвоночника.

Выводы. Наиболее значимыми дифференциально-диагностическими признаками, с помощью которых можно относить образование малого таза плода к крестцово-копчиковой тератоме, можно считать визуализацию утолщенной капсулы, гиперэхогенные включения и наличие солидного компонента, неоднородность структуры, интенсивный кровоток в образовании, смещение мочевого пузыря и осложнения в виде гидронефроза и асцита.

Литература

1. Archontaki, S. Cystic masses and pseudomasses in the fetal pelvis: a differential diagnosis based on fetal MRI and US finding / S. Archontaki, Y. Vial, R. Meuli, L. Alamo // Poster N. C-1788. Congress: ECR 2014. Lausanne/CH. DOI: 10.1594/ecr2014/C-1788.
2. Fetal Abdominal Cysts. American Pediatric Surgical Association. Prenatal Counseling. Series Congenital. 2018. 8 P.
3. Tsikhanenka, I. Fetal Tumours. In: Twining's Textbook of Fetal Abnormalities, 3d Edition / Ed. A.M. Coady, S. Bower. Elsevier, 2014. P. 535–550.
4. Moore K.L., Persaud T., Torchia M. Urogenital system. In: Moore K.L. The developing human: clinically oriented embryology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders. 2011. P. 245–286.
5. Açikgöz, A.S. Fetal Abdominal Cysts: Prenatal Diagnosis and Management / A.S. Açikgöz, A. Tüten, B. Bulut, M. Öncül, S. Eskalen et al. // Gynecol Obstet (Sunnyvale). – 2015. Vol. 5. P. 319.
6. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. 11th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer, 2010. P. 63.
7. Yadav, A. Sacrococcygeal Teratoma: A Case Report with Its Embryological Basis / A. Yadav, M. Yadav, S. Jain // International Journal of Scientific Study. – 2014. Vol. 2 (6). P. 131–133.
8. Altman, R.P. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey – 1973 / R.P. Altman, J.G. Randolph, J.R. Lilly // J. Pediatr. Surg. – 1974. Vol. 9. P. 389–398.
9. Shalini, Sinha Neonatal Sacrococcygeal Teratoma: Our Experience with 10 Cases / Sinha Shalini, Kumar Sarin Yogesh, and P. Deshpande Vidyanand // J. Neonatal Surg. – 2013. Vol. 2 (1). P. 4.
10. Демидов, В.Н. Эхографическая характеристика крестцово-копчиковых тератом (клинические наблюдения) / В.Н. Демидов, Н.В. Машинец // Пренатальная диагностика. – 2008. Т. 7(2). С. 110–116.
11. Тихоненко И.В. Пренатальная диагностика образований малого таза. I. Крестцово-копчиковая тератома. Обзор литературы // Пренатальная диагностика. – 2019. Т. 18(2). С. 111–119.
12. Dedushi K., Kabashi S., Mucaj S., Ramadani N., Hoxhaj A., Shatri J., Hasbahta G. Magnetic Resonance Imaging Verification of a Case of Sacrococcygeal Teratoma // World J. Oncol. 2016. V. 7(4). P. 81–84.
13. Курлович И.В., Чуканов А.Н., Тихоненко И.В., Семенчук В.Л., Бучель Ю.Ю., Ващилина Т.П., Виктор С.А. Метод диагностики врожденных пороков развития пищеварительной системы плода // Инструкция по применению № 115–1118. Минск, 2018. 8 с.
14. Husen M., Schut P.C., Neven A.C.H., Yousoufi N., de Graaf N., Sloots C.E.J., Eggink A. J. Differences in Origin and Outcome of Intra-Abdominal Cysts in Male and Female Fetuses // Fetal Diagn Ther. 2019. V. 10. P. 1–9.
15. Dong Wook Kwak, Yong Seok Sohn, Sei Kwang Kim, In Kyu Kim, Yong Won Park, and Young Han Kim. Clinical Experiences of Fetal Ovarian Cyst: Diagnosis and Consequence // J Korean Med Sci. 2006. V. 21(4). P. 690–694.
16. Godinho A. B., Cardoso E., Melo M. A., Gonçalves M., Da Graça L. M. Ultrasonographic diagnosis of fetal ovarian cysts: Five cases in five years // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2008. V. 21(12). P. 875–879.
17. Tyraskis A., Bakalis S., Scala C., Syngelaki A., Giuliani S., Davenport M., David A.L., Nicolaidis K., Eaton S., De Coppi P. A retrospective multicenter study of the natural history of fetal ovarian cysts // J Pediatr Surg. 2018. V. 53(10). P. 2019–2022.
18. Chang-Yu Tu. Ultrasound and differential diagnosis of fetal abdominal cysts // Exp Ther Med. 2017. V. 13(1). P. 302–306.
19. Martin C., Darnell A., Escofet C., Duran C., Pérez V. Fetal MR in the evaluation of pulmonary and digestive system pathology // Insights Imaging. 2012. V. 3(3). P. 277–293.
20. Hedrick H.L., Flake A.W., Crombleholme T.M. Sacrococcygeal teratoma: prenatal assessment, fetal intervention, and outcome // J. Pediatr. Surg. 2004. V. 39. P. 430–438.
21. Alalfy M., Elebrashy A., Azmy O., Elgazzar A., Zakaria A., Gaafar H., Hussen S., Abbassy A., Seifeleslam, Hassan H., Magdi E., Husney A., Hasanen M., Karoura M., Abdalmordy S., Kotby A., Ezz M., El Guindi W. Review article: prenatal diagnosis and management of sacrococcygeal teratoma, a review of literature // Obstetrics & Gynecology International Journal. 2019. V.10(1). P. 47–49.
22. Roopali D. Nikumbh, Dhiraj B. Nikumbh, Sudhir Singhavi. Histological and embryonic overview of sacrococcygeal teratoma: a six year retrospective study // International Journal of Anatomy and Research. 2016. V. 4(1). P. 2108–2113.
23. Yoon H.M., Byeon S.J., Hwang J.Y., Kim J.R., Jung A.Y., Lee J.S., Yoon H.K., Cho Y.A. Sacrococcygeal teratomas in newborns: a comprehensive review for the radiologists // Acta Radiol. 2018. V. 59(2). P. 236–246.

PRENATAL DIAGNOSTICS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FETAL PELVIC LESIONS AND SACROCOCCYGEAL TERATOMAS

Tsikhanenka I.¹, Buchel Yu.²

¹*The 1st City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus*

²*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child», Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Authors analyzed ultrasound and MRI-features of fetal pelvic lesions and defined those features which help to differentiate ovarian cyst from sacrococcygeal teratomas with internal component.

Keywords. Prenatal diagnostics, ultrasound examination, MRI, fetal pelvic lesions, ovarian cysts, sacrococcygeal teratomas.

Поступила 31.07.2019

КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТА С РЕКОМБИНАНТНОЙ ХРОМОСОМОЙ REC(10)DUP(10P)INV(10) В КАРИОТИПЕ

Хурс О.М.¹, Румянцева Н.В.¹, Зимовина Т.С.¹, Зобикова О.Л.¹,
Мальчук Л.В.², Бусько М.М.³

¹*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь*

²*УЗ «Брестский областной родильный дом», г. Брест, Республика Беларусь*

³*УЗ «Брестская детская областная больница», г. Брест, Республика Беларусь*

Резюме. Представлено наблюдение пациента с редкой структурной аномалией – рекомбинантной хромосомой rec(10)dup(10p)inv(10)(p13q26.3). Описан фенотип при комбинированном хромосомном дисбалансе – частичных трисомии 10p13→pter и моносомии 10q26.3→qter, и проведен сравнительный анализ с подобными описанными в литературе случаями. Продемонстрировано доминирующее влияние на фенотип трисомии 10p. Выявленные аномалии развития структур головного мозга (агенезия мозолистого тела и гипоплазия червя мозжечка) расширяют спектр описанных клинических проявлений при данной хромосомной патологии. Показано, что пациенты с таким хромосомным дисбалансом имеют благоприятный витальный прогноз при тяжелой задержке развития, которая определяет раннюю инвалидизацию.

Ключевые слова: перичентрическая инверсия, рекомбинантная хромосома 10, дупликация, делеция, хромосомная болезнь.

Введение. Протяженные перичентрические инверсии хромосомы 10 являются редкими структурными аномалиями. В мировой литературе описано порядка двух десятков случаев таких хромосомных aberrаций, большинство из которых семейные наблюдения [1, 2]. Наиболее часто регистрируются инверсии с точками разрыва в прицентромерном сегменте короткого (p) плеча и терминальном сегменте длинного (q) плеча – inv(10)(p11.2q26) [1].

Наличие в кариотипе протяженной перичентрической инверсии хромосомы 10 может приводить к формированию в результате проходящего в мейозе кроссинговера гамет, несущих два типа рекомбинантной (rec) хромосомы 10. Вследствие этого в репродуктивном анамнезе носителей инверсии отмечаются спонтанные аборты

и рождение детей с комбинированным хромосомным дисбалансом. Процент несбалансированных гамет зависит от размера инверсии. В случаях значительной длины инвертированного сегмента по отношению к длине всей хромосомы повышается вероятность рождения жизнеспособного больного потомства.

Рекомбинантная хромосома $rec(10)dup(10p)$ характеризуется наличием дупликации (избытка) участка р-плеча в сочетании с делецией (утратой) части q-плеча хромосомы 10. Такая структурная перестройка клинически проявляется множественными врожденными пороками развития, черепно-лицевыми дисморфиями (ЧЛД), умственной отсталостью [1].

Генетическая гетерогенность перичентрических инверсий хромосомы 10 (разная локализация точек разрывов, спорадические и унаследованные формы дисбаланса), вариабельность клинических проявлений $rec(10)$ определяют актуальность изучения «кариотип-фенотип» корреляций.

Представляем новое наблюдение рекомбинантной хромосомы 10.

Цель исследования. Проанализировать цитогенетические и фенотипические данные пациента с комбинированным хромосомным дисбалансом, обусловленным наличием в кариотипе рекомбинантной хромосомы 10, для повышения качества ранней диагностики хромосомных болезней.

Материалы и методы исследования. Пробанд – мальчик, обследованный в связи с врожденными аномалиями и задержкой развития. Динамическое наблюдение с оценкой клинического статуса осуществлялось в течение 5-летнего периода.

Использованы клиничко-генеалогический и инструментальный методы (УЗИ, ЭхоКГ, ЭЭГ, КТ). Оценка антропометрических данных проводилась с использованием программы ВОЗ «Anthro (2009)», «AnthroPlus (2009)». Выполнены стандартный цитогенетический анализ (GTG-banding) кариотипов пациента и матери, молекулярно-генетическая диагностика субтеломерных регионов хромосом (MLPA P036 E-3, MRC-Holland).

Результаты исследования и обсуждение. Семейный анамнез: родители пробанда молодые (19 лет), здоровы, брак не родственник. Первая беременность завершилась спонтанным абортom в 1 триместре (цитогенетический анализ abortивного материала не проводился).

Фенотип пациента. Беременность пробандом вторая, протекала с умеренным многоводием в третьем триместре. По данным УЗИ в сроке гестации 34 недели у плода визуализировались УЗ признаки гидроцефалии. Ребенок родился в сроке 40 недель через естественные родовые пути с оценкой по шкале Апгар 6/8 баллов. Показатели физического развития новорожденного соответствовали средним популяционным значениям: масса тела 3 190 г (32,5 centile), длина тела 51 см (72 centile), окружность головы 35 см (66,4 centile). В раннем неонатальном периоде отмечалась пролонгированная желтуха, не связанная с конфликтом по группе крови и Rh-фактору (группа крови ребенка В(III), Rh+, матери – АВ(IV), Rh+).

Первичная медико-генетическая консультация (МГК) проведена в возрасте 2 недель в связи с врожденными аномалиями развития и неврологическими нарушениями (диффузная гипотония, гипорефлексия). Комплекс ЧЛД включал брахицефалию, эпикант, монголоидный разрез глазных щелей, широкое запавшее переносье, короткий нос с широкой спинкой и открытыми кпереди ноздрями, длинный гладкий фильтр, тонкие губы, рот с опущенными книзу углами, умеренную микрогению, дисморфичные низкопосаженные ротированные кзади ушные раковины, короткую шею. При осмотре отмечены широкая грудная клетка с сосковым гипертелоризмом, брахимезофалангия и клинодактилия мизинцев, единственная сгибательная складка на ладонях, короткие 1 пальцы стоп с дорсальным вставлением, неполная синдактилия 2–3 стоп.

По данным нейросонографии установлено расширение желудочковой системы, правосторонняя киста сосудистого сплетения размером 1,8x1,7 мм, агенезия

мозолистого тела. При проведении ЭхоКГ выявлена фетальная коммуникация (ООО) и малая аномалия развития сердца (ДХЛЖ). Пороков развития органов брюшной полости, патологии тазобедренных суставов не обнаружено.

При клиническом осмотре в возрасте 1 года определялись тяжелая задержка моторных навыков (не сидит, не ползает, не стоит, неуверенно держит голову в положении лежа на животе) и нейropsychического развития (за предметами не прослеживает, не выделяет «свои-чужие», произносит отдельные звуки). В возрасте 1 года 4 месяцев манифестировал судорожный синдром в виде пароксизмальных приступов, регистрирующихся 2–4 раза в сутки, резистентный к терапии.

При МГК пациента в возрасте 5 лет 4 месяцев отмечены микроцефалия (окружность головы 48 см, <3 centile), ожирение (масса тела 30 кг, >97 centile, +3,33 SDS) при нормальном показателе роста (114 см, 67,4 centile). Наблюдалась глубокая задержка психического и речевого развития (не говорит, обращенную речь не понимает, родных не различает, мочеиспускание и дефекацию не контролирует). Моторные навыки крайне ограничены: самостоятельно переворачивается, сидит с опорой, не стоит, не ходит. Неврологические расстройства включали мышечную гипотонию, судорожный синдром, положительный рефлекс Бабинского.

По данным КТ головного мозга установлены внутренняя гидроцефалия, гипоплазия червя мозжечка. На ЭЭГ определялись диффузные изменения коркового ритма, гипсаритмия.

При осмотре отмечались множественные лицевые дисморфии: брахицефалия, ретракция височных областей, низкая линия роста волос на висках, круглое лицо, полные щеки, прогнатия, множественный кариес, верхние резцы разрушены с темным налетом, короткая шея. По данным УЗИ выявлены гепатомегалия, особенности формы желчного пузыря, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

Кариотип пациента. При проведении стандартного цитогенетического исследования в кариотипе ребенка был обнаружен дополнительный хромосомный материал на длинном плече хромосомы 10: 46,XY,add(10)(q26) неизвестного происхождения. По результатам молекулярно-генетического анализа субтеломерных регионов хромосом установлено, что дополнительный хромосомный материал является частью р-плеча хромосомы 10. В кариотипе пробанда выявлена рекомбинантная хромосома 10: 46,XY,rec(10)dup(10p)inv(10)(p13q26.3).

Мать имеет нормальный набор хромосом – 46,XX. Установить характер возникновения хромосомной аномалии у ребенка (спорадическая либо унаследованная) не представляется возможным, поскольку отец недоступен для цитогенетического исследования.

Таким образом, в кариотипе пациента имеет место двойной хромосомный дисбаланс: частичная трисомия 10p13→pter, и частичная моносомия 10q26.3→qter. С учетом размера aberrантных сегментов очевидно, что доминирующей формой дисбаланса у пробанда является частичная трисомия 10p.

В мировой литературе опубликовано четыре наблюдения пациентов с рекомбинантной хромосомой rec(10)dup(10p) в кариотипе и аналогичными точками разрывов (p13, q26) при образовании исходной перичентрической инверсии хромосомы 10 [3, 4, 5, 6]. Анализ клинических признаков пробанда и трех ранее описанных случаев представлен в таблице (фенотип пациента в работе Lee C-S. и соавт. [6] отсутствует).

К общим проявлениям данной хромосомной патологии – rec(10)dup(10p)inv(10)(p13q26), относятся микроцефалия, выраженная задержка психоречевого и моторного развития. В двух случаях (в том числе собственное наблюдение) отмечен судорожный синдром.

Вместе с тем, наш пациент имел ожирение при нормальном росте, тогда как у трех описанных ранее детей (и при большинстве форм аутосомного дисбаланса) отмечается задержка физического развития. Во всех четырех случаях не обнаружены пороки

развития сердца и мочевыделительной системы, у трех ранее представленных пациентов выявлены аномалии развития половой системы [3, 4, 5].

Среди общих лицевых дисморфий отмечаются эпикант (2/4), широкое переносье (3/4), короткий нос с широкой спинкой (3/4), микро/ретрогения (3/4), рот с опущенными книзу углами (3/4), низкопосаженные дисморфичные ушные раковины (3/4). Короткая шея описана в двух из четырех случаев, в том числе у пробанда.

Таблица – Сравнительная характеристика фенотипов пациентов с кариотипом rec(10)dup(10p)inv(10)(p13q26)

	[3]	[4]	[5]	Пробанд
Наследование rec(10)	pat	mat	не установлено	не установлено
Пол	М	Ж	М	М
Срок гестации	в срок	н.и.	н.и.	40 недель
Возраст при осмотре	9 мес*	12 мес	12 лет	5 лет 4 мес
Антропометрические данные:				
при рождении				
масса (кг (centile))	2,720	н.и.	н.и.	3,190 (32,5)
рост (см (centile))	н.и.	н.и.	н.и.	35 (66,4)
ОГ (см (centile))	н.и.	н.и.	н.и.	51 (72)
при осмотре				
масса (кг (centile))	6,120 (<3)	6,800 (<3)	(3)	30,0 (>99)
рост (см (centile))	66 (<3)	71 (<3)	(3)	114 (67,6)
ОГ (см (centile))	42 (<3)	43,5 (<3)	(3)	48 (<3)
Микроцефалия	+	+	+	+
Задержка психического развития/ умственная отсталость	+	+	+(тяжелая)	+(тяжелая)
Задержка речевого развития	н.и.	н.и.	речь отсутствует	отдельные звуки
Задержка моторного развития	н.и.	н.и.	нарушение походки	+(тяжелая)
Мышечная гипотония	+	+	+	+
Судороги	н.и.	н.и.	+	+
Расщелина неба	высокое арковидное небо	+	н.и.	-
Короткая шея		+		++
Аномалии кистей/стоп	косолапость	клинодактилия	н.и.	клинодактилия/ дорсальное вставление 1-х пальцев, синдактилия 2-3
Аномалии гениталий	гипоплазия пениса	гипоплазия больших половых губ	крипторхизм	-
ВПС	-	-	н.и.	ООО, редукция
ВПР головного мозга	+(КТ)	-(МРТ)	н.и.	+(УЗИ, КТ)
ВПР почек	-	-	н.и.	-

Примечание: ОГ – окружность головы, н.и. – нет информации, ВПР – врожденный порок развития, ВПС – врожденный порок сердца, * – летальный исход в 10 месяцев.

Расщелина неба, являющаяся характерным признаком dup(10p), по мнению ряда исследователей ассоциирована с дубликацией сегментов 10p11–p12 [7]. Данный порок развития отсутствовал у нашего пробанда, имеющего меньший размер дублицированного участка (10p13→pter), однако был установлен в наблюдении Mihci E. и соавт. [4].

К клинически значимым признакам dup10p13–pter, общим для двух пациентов (в том числе собственное наблюдение), можно отнести пороки развития головного мозга. В случае, представленном Nomoto N. и соавт. были диагностированы тяжелые атрофические изменения головного мозга, умеренная вентрикуломегалия, гипоплазия мозжечка [3]. Сходство отмечается по двум аномалиям: вентрикуломегалии и патологии развития мозжечка. Нарушения формирования мозолистого тела и мозжечка, выявленные у нашего пробанда, были ранее описаны также при dup10p большего размера в двух наблюдениях: Tritto A.T. и соавт. при кариотипе rec(10)(dup)(10p)inv(p11.2q25.2)mat – гипоплазия мозжечка, отсутствие полости прозрачной перегородки [8], и Bedeschi M.F. и соавт. при кариотипе rec(10)(dup)(10p)inv(p11.2q26)mat – агенезия мозолистого тела [9].

Очевидно, что для проведения корректного фенотипического анализа необходимо дальнейшее накопление клинико-цитогенетических данных пациентов с rec(10)dup(10p).

Отсутствие тяжелых пороков внутренних органов определяет относительно благоприятный витальный прогноз. Однако задержка психического, речевого и моторного развития, отмеченная у всех информативных по возрасту носителей rec(10)dup(10p)inv(10)(p13q26), является ведущим фактором ранней инвалидизации пациентов.

Заключение. Фенотипический спектр редкого комбинированного хромосомного дисбаланса dup(10)(p13pter)/del(10)(q26qter) характеризуется преимущественно общими проявлениями хромосомной патологии и фенотипическими признаками дубликации 10p. Выявленные у пробанда пороки развития головного мозга (агенезия мозолистого тела, гипоплазия червя мозжечка) расширяют спектр описанных клинических проявлений у пациентов с такой хромосомной перестройкой.

Точный диагноз может быть установлен только при проведении цитогенетического, а при необходимости дополнительного молекулярно-генетического исследований.

Представленное наблюдение демонстрирует, что пациенты с данным хромосомным дисбалансом имеют благоприятный витальный прогноз при тяжелой задержке развития, которая в свою очередь определяет ограничение в социальной адаптации и раннюю инвалидизацию. Семьи носителей inv(10)(p13q26) имеют высокий риск рождения больного потомства и нуждаются в проведении пренатальной диагностики.

Литература

1. An unusual de novo duplication 10p/deletion 10q syndrome: The first case in Korea / B-Y. Lee [et al.] // J. Genet. Med. – 2015. Vol.12 №1. – P. 49–56.
2. Relatives with opposite chromosome constitutions, rec(10)dup(10p)inv(10)(p15.1q26.12) and rec(10)dup(10q)inv(10)(p15.1q26.12), due to a familial pericentric inversion / Z. Ciuladaite [et al.] // Cytogenet. Genom. Res. – 2014. – Vol.144. – P. 109–113.
3. Nomoto, N. A partial 10p trisomy: 46,rec(10),dup p,inv(10)(p13q26) pat / N. Nomoto, O. Nagauchi // Jpn. J. Hum. Genet. – 1979. – Vol.24 №3. – P. 165.
4. Subtelomeric rearrangements of dysmorphic children with idiopathic mental retardation reveal 8 different chromosomal anomalies / E. Mihci [et al.] // Turk. J. Pediatr. – 2009. – Vol. 51. P. 453–459.
5. Delineation of a recombinant chromosome 10, trisomic for 10p and monosomic of 10q, using aCGH: a case report and review of the literature / N. Yachelevich [et al.] // Abs. of 16th Annual Clinical Genetics Meeting, Tampa, Florida, 25–29 March 2009 / Am. Coll. Med. Genet. – 2009. – P. 105.
6. Application of subtelomere FISH to characterize the subtle abnormality of chromosome 10 / C-S. Lee [et al.] // J. Assoc. Genet. Techn. – 2005. – Vol.31 №3. – P. 144.

7. Chromosome 10p11.2–p12.2 duplication: report of a patient and review of the literature / A. Megarbane [et al.] // Am. J. Med. Genet. – 2001. – Vol. 104. – P. 204–8.

8. Recombinant chromosome 10 presenting as a prenatal central nervous system abnormality / A.T. Tritto [et al.] // Prenat. Diagn. – 2009. – Vol. 29. – P. 986–988.

9. Agenesis of the Corpus Callosum: Clinical and Genetic Study in 63 Young Patients / M.F. Bedeschi [et al.] // Pediatr. Neurol. – 2006. – Vol. 34. – P. 186–193.

CLINICAL AND CYTOGENETIC CHARACTERIZATION OF RECOMBINANT CHROMOSOME REC(10)DUP(10P)INV(10) CASE

**Khurs O.M.¹, Rumiantseva N.V.¹, Zimovina T.S.¹,
Zobikova O.L.¹, Malchuk L.V.², Busko M.M.³**

¹*Republican medical centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

²*Brest regional maternity hospital, Brest, Republic of Belarus*

³*Brest regional pediatric hospital, Brest, Republic of Belarus*

Summary. We present phenotypic and cytogenetic characterization of a rare recombinant chromosome $rec(10)dup(10p)inv(10)(p13q26.3)$ in a boy. The clinical features were compared with previous reports on similar cases. The patient had a few clinical anomalies of trisomy 10p: severe intellectual and motor disability, microcephaly, facial dysmorphism, brain anomalies and seizures.

Keywords: pericentric inversion, recombinant chromosome 10, duplication, deletion, chromosome disease.

Поступила 19.09.2019

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне, соответствовать тематике сборника и содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с одинарным межстрочным интервалом в 1-м экземпляре. Для всего текста публикации использовать шрифт Times New Roman размером 12 пунктов, абзацный отступ (красная строка) 1 см, с выравниванием по ширине, межстрочный интервал одинарный, без установки автоматического переноса, все поля по 25 мм.

3. Объем статьи, включая рисунки, таблицы, библиографический список литературы до 5 страниц формата А4.

4. Статья должна быть изложена на русском, белорусском или английском языке.

5. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

6. Заглавие статьи печатается с выравниванием по центру без точек в конце и включает:

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ – ПЕЧАТАЕТСЯ ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ БЕЗ СОКРАЩЕНИЙ ЖИРНЫМ ШРИФТОМ

фамилии и инициалы авторов – указываются ниже строчными буквами жирным шрифтом

название учреждения,

город, страна – указываются на следующей строке курсивом нежирным шрифтом

7. После заглавия приводится резюме на русском, белорусском или английском языке. Текст резюме должен содержать краткую информацию (до 10 строк) о результатах публикуемой работы, отражать, что нового несет в себе работа в сравнении с другими известными по тематике публикациями. После резюме печатаются ключевые слова (не более 5).

8. Текст статьи печатается с обязательным выделением следующих разделов: **введение**, содержащее краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулированную и обоснованную **цель** работы; основная часть: **материалы и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы**; библиографический список (**литература**). В разделе «материал и методы исследований» обязательно сообщать о соблюдении правил работ с использованием экспериментальных животных (для экспериментальных исследований), а также указать использованные методы статистической обработки данных.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. Таблицы, графики и диаграммы располагаются после их первого упоминания. Их содержание должно соответствовать цифрам, приведенным в тексте. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия. Оформление таблиц, графиков и диаграмм должно соответствовать требованиям ВАК Республики Беларусь. Каждая

таблица должна иметь краткий заголовок, который состоит из слова «Таблица», ее порядкового номера и названия, отделенного от номера знаком тире. Заголовок следует помещать над таблицей слева, без абзацного отступа.

11. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть высокого качества и выполнены в цветах, хорошо различимых при черно-белой печати. Количество графического материала должно быть минимальным и пронумеровано последовательно арабскими цифрами. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски материала. Графики и диаграммы, выполненные в табличном редакторе Excel, должны быть внедрены в текст статьи с возможностью их дальнейшего редактирования, не следует удалять из файла Excel страницы с исходными данными для графика или диаграммы. Графики должны быть выполнены на белом фоне. Пояснительные данные помещают под фотографией, графиком, рисунком, схемой, а со следующей строки – слово "Рисунок", номер и наименование иллюстрации, отделяя знаком тире номер от наименования. Точку в конце нумерации и наименований иллюстраций не ставят. Не допускается перенос слов в наименовании рисунка. Использование страниц альбомного формата не допускается.

12. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический список литературы (не более 10), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.–2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи (не более 25), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте и приводятся в квадратных скобках (например: [1] или [1, 2]).

13. После «библиографического списка» печатается название статьи, фамилии авторов, название учреждения с указанием города и страны, резюме (100–150 слов) и ключевые слова на английском языке. Буквального соответствия русского и английского рефератов не требуется.

14. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

15. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

16. Обязательно предоставление материалов в электронном виде с соблюдением вышеуказанных правил. Файл должен иметь формат MS Word (*.DOC). Название файла должно содержать фамилию и инициалы первого автора и первые два слова названия статьи на русском языке (например, Сидоров ИИ_Способ получения.doc). Иллюстрации предоставляются дополнительно на отдельных файлах: графики и диаграммы – в табличном редакторе Excel с исходными данными и возможностью их дальнейшего редактирования, фотографии и рисунки – в формате файлов JPG или TIF с разрешением 300 dpi (8-бит, оттенки серого).

17. Поступившие в редакцию статьи направляются на рецензирование профильным специалистам. Основным критерием целесообразности публикации является новизна и информативность статьи. Если по рекомендации рецензента статья возвращается на доработку, то переработанная рукопись вновь рассматривается редакционной коллегией, при этом датой поступления считается день получения редакцией ее окончательного варианта.

18. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи без искажения основного содержания статьи.

19. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин.

20. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

Научное издание

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Сборник научных трудов
Основан в 2008 году

Выпуск 12
В авторской редакции
Ответственный редактор *Д.В. Остроушко*
Компьютерная верстка *Д.П. Синявский*

Подписано в печать __.12.2019. Формат 60x84/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 55,53. Уч.-изд. л. 41,87.

Тираж 115 экз. Заказ ____.

Выпущено по заказу ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

Полиграфическое исполнение:
общество с ограниченной ответственностью «Медисонт».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№ 1/142 от 09.01.2014.
№ 2/34 от 23.12.2013.
ул. Тимирязева, 9, 220004, Минск.
www.medisont.by

Для записей

Для записей

Для записей

Для записей

Для записей

Для записей

Для записей