

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 10**

Минск  
2017

В настоящем сборнике научных трудов представлены публикации, посвященные актуальным проблемам акушерства, гинекологии, педиатрии, неонатологии и медицинской генетики. Сборник включен в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки, научные направления – акушерство и гинекология, педиатрия, генетика ([www.vak.org.by/list01-2017](http://www.vak.org.by/list01-2017)). В сборнике особое внимание уделяется инновационным технологиям медицинской профилактики, диагностики, лечения, направленным на снижение материнской, перинатальной и младенческой смертности, детской инвалидности, заболеваемости детей и женщин, распространенности наследственных и врожденных болезней в популяции Беларуси. Рассматриваются современные аспекты патологии неонатального периода, кардиологии, неврологии, пульмонологии и других медицинских проблем детского возраста, популяционные частоты и генетические основы наследственных заболеваний.

Сборник адресован врачам акушерам-гинекологам, неонатологам, педиатрам, генетикам и другим врачам специалистам, а также организаторам здравоохранения, научным работникам и студентам медицинских университетов.

**Редакционная коллегия:**

*Вильчук К.У.*, канд. мед. наук, доцент (председатель),  
*Улезко Е.А.*, д-р мед. наук, доцент (заместитель председателя)

**Редакционный совет:**

*Шишко Г.А.*, д-р мед. наук, профессор,  
*Парамонова Н.С.*, д-р мед. наук, профессор,  
*Михалевич С.И.*, д-р мед. наук, профессор,  
*Ильина Е.Г.*, д-р мед. наук,  
*Давыденко О.Г.*, д-р биол. наук, профессор,  
член-корреспондент НАН Беларуси,  
*Пересада О.А.*, д-р мед. наук, профессор,  
*Девялтовская М.Г.*, д-р мед. наук,  
*Прибушения О.В.*, канд. мед. наук, доцент,  
*Гнедько Т.В.*, канд. мед. наук, доцент,  
*Курлович И.В.*, канд. мед. наук,  
*Наумчик И.В.*, канд. мед. наук

# СОДЕРЖАНИЕ

## **АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ .....9**

Акулич Н.С., Савицкая В.М., Минич М.И.  
АПОПЛЕКСИЯ ЯИЧНИКА: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ,  
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ .....9

Барановская Е.И., Лосицкая О.А., Войтехович Ю.А.  
ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ..... 11

Вербицкий В.С., Вербицкая М.С., Доронина О.К., Можейко Л.Ф., Шилова С.Д., Барановская Е.И.  
СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦИСТОЦЕЛЛЕ В СОЧЕТАНИИ С ЭЛОНГАЦИЕЙ  
ШЕЙКИ МАТКИ..... 14

Верес И.А.  
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ  
ПОСЛЕРОВОДОГО ЭНДОМЕТРИТА ..... 17

Ещенко А.В., Савочкина Ю.В., Сушкова О.С., Виланская С.В.  
ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ  
СИНДРОМОМ.....23

Жуковская С.В., Можейко Л.Ф.  
АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН И ЭСТРАДИОЛ–ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ  
СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ  
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.....27

Зновец Т.В.  
ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С ЖЕНЩИН  
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА..... 30

Кажина М.В.  
КРУПНЫЙ ПЛОД В СИСТЕМЕ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ ..... 35

Курбат Е.А., Разина С.А.  
ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ В ГРОДНО И ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ..... 36

Курлович И.В., Савочкина Ю.В., Семенчук В.Л., Ващилина Т.П.  
АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ  
ПЛАЦЕНТ У ЖЕНЩИН С ОТСЛОЙКОЙ ХОРИОНА В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ ..... 39

Курлович И.В., Белуга М.В., Zubовская Е.Т., Митрошенко И.В., Демидова Р.Н.,  
Юркевич Т.Ю., Овчинникова Л.Ф.  
АНАЛИЗ ДАННЫХ МОРФОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ  
ПОЛОСТИ МАТКИ И РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО  
ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ  
РАННИХ СРОКОВ .....42

Курлович И.В., Савочкина Ю.В., Белуга М.В., Дашкевич Э.В., Демидова Р.Н., Матач Е.А.,  
Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Митрошенко И.В., Ткачев А.В.  
ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С НОСИТЕЛЬСТВОМ ПРОТРОМБОГЕННЫХ  
МУТАЦИЙ.....46

Курлович И.В., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Самуйленок Е.М. ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ .....	51
Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Колесникова Т.А. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ.....	59
Лемешевская Т.В. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ .....	61
Лысенко О.В., Рождественская Т.А. ПОСЛЕДСТВИЯ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ГИНЕКОЛОГИИ – РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН? .....	67
Маликова Л.И., Янович Л.В. ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МАТКИ В СОВРЕМЕННОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....	70
Марковская Т.В., Михалевич С.И., Силява В.Л., Недень Л.Ч., Якутовская С.Л., Мардас А.В., Русецкая В.М., Шантар Н.Н., Сегень Ж.Л., Марковская К.С. ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ .....	75
Милош Т.С. МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КОРРЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТОВАРИЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА .....	80
Милош Т.С., Янушко Т.В., Сайковская В.Э., Качук Н.В., Кузьмич И.И., Юшкевич Н.Я. ОПЫТ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ .....	84
Милош Т.С., Зверко В.Л., Разина С.А., Ступакевич М.Б., Кашко Л.И., Ленец Е.А. РОЛЬ ОФИСНОЙ ГИСТЕРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ .....	87
Михалевич С.И., Васильева Е.О., Недень Л.Ч., Андреева Н.Л. КРИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМИОМЕТРИЯ .....	89
Мурза Т.А. РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В ФОРМИРОВАНИИ БЕСПЛОДНОГО БРАКА.....	92
Никитина Е.В., Гуляева Л.С., Васильева Л.Н., Стефанович В.Т. РЕТРОХОРИАЛЬНЫЕ ГЕМАТОМЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ.....	96
Павловская М.А., Гутикова Л.В., Гриб А.К., Костяхин А.Е., Кулешова Л.В., Величко М.Г. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА .....	98
Пересада О.А., Верес И.А., Гошкевич Е.А., Тимошенко Т.И., Бурчик Р.С. ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА МЕТРОНИДАЗОЛА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА .....	101

Прибушеня О.В., Курочкин А.А. ОЦЕНКА ПЛАЦЕНТАЦИИ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ЭКСПЕРТНЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ.....	106
Протасевич Т.С., Шейбак Л.Н. АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ У МАТЕРЕЙ И БИОГЕННЫЕ АМИНЫ СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	112
Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Комарова Ю.Ю., Лагуто С.Н., Стасевич С.М. ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОД РОДОВ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ.....	114
Семенцова С.В., Сурова Н.А., Станько Д.Э. КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ СУБИНВОЛЮЦИИ МАТКИ У РОДИЛЬНИЦ С ПРИМЕНЕНИЕМ УФОК И ВЛОК.....	117
Солонко И.И., Скрягина Е.М., Пересада О.А. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ..	119
Солонко И.И., Авчинко В.П. ТУБЕРКУЛЕЗ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	121
Тамилина Ю.С., Вербицкий В.С. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ .....	124
<b>НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ .....</b>	<b>128</b>
Адамчук М.С., Каганович М.С., Пушкарева Л.В. ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	128
Артюшкевич А.С., Руман Г.М., Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Караневич А.И. ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА. ОПЫТ МИНСКОЙ ОБЛАСТНОЙ ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ .....	131
Бовбель И.Э., Сукало А.В., Шишко Ю.А., Зубова А.С. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI У ДЕТЕЙ .....	133
Вильчук К.У., Симченко А.В., Девятковская М.Г., Шалькевич О.В., Крамко Д.А. ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ.....	136
Волкова М.П., Микляева Н.Н. СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ, ИМЕВШИХ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.....	139
Волкова О.А. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	141
Гнедько Т.В., Белуга М.В., Ковшун Д.С., Берестень С.А., Мезян С.М. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИИ .....	143
Гнедько Т.В., Берестень С.А. ИНФЕКЦИОННАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ .....	147

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Ковшун Д.С. МЕДИЦИНСКИЕ РЕСУРСЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ НЕДОНОШЕННЫМ ДЕТЯМ В Г. МИНСКЕ ЗА 2015–2016 ГОДЫ .....	152
Гнедько Т.В., Ковшун Д.С. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОРГАНИЗАЦИИ И ПОДДЕРЖКИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.....	156
Горбач Л.А. МАССА ТЕЛА У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ .....	160
Горбач Л.А. РИСК ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФАКТОРАМИ .....	165
Горбач Л.А. ОСОБЕННОСТИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	171
Горбачевский П.Р. ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ В УТРЕННЕЙ ПОРЦИИ МОЧИ ВЕЩЕСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАМНЕОБРАЗОВАНИЕ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА.....	177
Девялтовская М.Г., Крамко Д.А., Винокурова И. А., Терещенко Ж.В. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ .....	180
Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Марацкая Н.В., Бучель Ю.Ю., Симченко А.В., Шумская Н.В., Крамко Д.А. ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.....	183
Девялтовская М. Г. РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО И ГИПОКСИЧЕСКОГО ФАКТОРОВ В МЕХАНИЗМАХ ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.....	186
Журавлева Л.Н., Новикова В.И. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПНЕВМОНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ .....	189
Зубовская Е.Т., Гнедько Т.В., Бовбель И.Э., Митрошенко И.В., Мартинкевич Л.А., Вильчук В.К., Блыга З.В. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ СОДЕРЖАНИЯ БИЛИРУБИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	193
Капура Н.Г., Гнедько Т.В. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И ГОСПИТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	197
Капура Н.Г., Гнедько Т.В. СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....	202
Парамонова Н.С., Карчевский А.А., Кривецкий Д.С. ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ХЕЛИКОБАКТЕР ПИЛОРИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЖЕЛУДОЧНОЙ ДИСПЕПСИИ .....	206

Лашковская Т.А., Гузаревич В.Б., Пугач Д.И., Блоцкая О.В. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕМОФИЛИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ.....	211
Ломако С.В, Шишко Г.А., Миронов Л.Л. ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ПАРАМЕТРЫ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И УРОВЕНЬ ИНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ.....	213
Лысенко И.М., Косенкова Е.Г., Баркун Г.К. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕАЛИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.....	216
Милош Т.С., Гутикова Л.В., Курбат Е.А. РОЛЬ ДЕТСКОГО ГИНЕКОЛОГА В ВЫЯВЛЕНИИ ФАКТОРОВ РИСКА, ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ....	220
Пальцева А.И., Сеница Л.Н., Пестерняк Ю.А., Зверко В.Л., Пономаренко С.М. ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ .....	222
Парамонова Н.С., Сеница Л.Н. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	225
Пискун Т.А., Прилуцкая В.А., Ануфриева Т.В., Головач А.В. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО АППЕТИТА У ДЕТЕЙ .....	230
Попова О.В., Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Кудина Е.В., Жигало Н.М., Тарасюк Л.И. ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ КОРРЕКЦИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ.....	233
Прилуцкая В. А., Сукало А.В., Скрипленок Т.Н., Павловец М.В. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА.....	237
Ринейский В.С., Михайлова В.И., Лазарчик И.В., Зайцев Д.В., Ерёмина Е.А., Жерносек В.Ф., Ненартович И.А. ГАЛАКТОЗЕМИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ .....	241
Титова Н.Д., Жерносек В.Ф., Лазарчик И.В., Безручко И.В., Мельниченко А.И. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К БЫТОВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	243
Томчик Н.В., Ляликов С.А. АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УДЛИНЕНИЕМ ИНТЕРВАЛА QT У ДЕТЕЙ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА .....	246
Умарова Л.Н., Ишниязова Н.Д., Салихова К.Ш., Абдурахманова Х.Р. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПОГРАНИЧНЫХ СОСТОЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ .....	250
Хлебовец Н.И., Кузьмина Ю.Ю., Матусевич В.И., Гузаревич В.Б. ДИНАМИКА ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ.....	252
Хоха Р.Н., Малышко Н.А. О СОСТОЯНИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ ДЕТЕЙ В ГРОДНЕСКОЙ ОБЛАСТИ .....	255

Янковская Н.И. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ .....	258
<b>МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА .....</b>	<b>262</b>
Абдужабарова З.М. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ HLAII КЛАССА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ЦЕЛИАКИИ .....	262
Головатая Е.И. ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТРИСОМИИ 21 НА РАННЕМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ .....	266
Громько О.А., Головатая Е.И. ЧАСТОТА И СТРУКТУРА РОБЕРТСОНОВСКИХ ТРАНСЛОКАЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ.....	269
Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.И., Хмель Р.Д., Наумчик И.В. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ SPINA WIFIDA В ПОПУЛЯЦИИ БЕЛАРУСИ .....	273
Зобикова О.Л., Новикова И.В., Венчикова Н.А., Бучель Ю.Ю., Прибушения О.В., Наумчик И.В., Хурс О.М., Карпенко Г.А. ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИХ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ .....	277
Мацюк Т.В., Мотюк И.Н., Мясников С.О. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНИЛКЕТОНУРИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ.....	280
Миронов Л.Л., <u>Жерносек В.Ф.</u> , Зайцев Д.В., Лазарчик И.В., Чуйко З.А., Хитро С.И., Миронова Е.Ю., Корпан С.Н. СИНДРОМ АЙКАРДИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ).....	284
Мотюк И.Н., Сергей Е.А., Головатая Е.И., Прибушения О.В., Разина С.А. РОЛЬ ИНВАЗИВНОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ .....	287
Новикова И.В., Венчикова Н.А., Соловьева И.В., Ковалев С.И., Тарлецкая О.А., Мараховская Э.И. КИСТОЗНО-АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ У ПЛОДОВ: АНАЛИЗ 65 СЛУЧАЕВ .....	291
Осадчук Т.В., Румянцева Н.В., Наумчик И.В. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ МУТАЦИИ ГЕНА RMR22: МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕННОГО ДЕФЕКТА И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДВУХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕЙРОПАТИЙ.....	294
Румянцева Н.В., Хурс О.М., Головатая Е.И., Зобикова О.Л., Подлещук Л.В., Зубко Ю.А., Ярошевич Е.Ю., Попкова В.Н., Егорова Т.М., Громько О.А., Наумчик И.В. РЕДКИЕ ФОРМЫ СИНДРОМА ДАУНА: ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ.....	298
Сокольник В.П. ВРОЖДЁННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ПАТОГЕНЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ.....	302
<b>ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ.....</b>	<b>306</b>



# АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

---

## АПОПЛЕКСИЯ ЯИЧНИКА: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Акулич Н.С., Савицкая В.М., Минич М.И.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Нами проанализирована информация об основных факторах риска возникновения апоплексии яичника, особенностях клинической картины, методах диагностики и лечения данного заболевания.

**Ключевые слова:** апоплексия яичника, болевая форма, геморрагическая форма, факторы риска, гемостаз, кульдоцентез, лапароскопия.

**Введение.** Апоплексия яичника определяется как внезапно наступившее кровоизлияние в яичник при разрыве сосудов граафова пузырька, стромы яичника, фолликулярной кисты или кисты желтого тела, сопровождающееся нарушением целостности его ткани и кровотечением в брюшную полость. В гинекологии на долю данной патологии приходится около 1–3% с тенденцией к росту. В 40–60% случаев встречаются рецидивы. Около 40% пациентов нуждаются в экстренном хирургическом вмешательстве [1]. Причины возникновения данного заболевания до конца не изучены. Определенные трудности вызывает и диагностика заболевания, так как патология имеет сходные клинические симптомы с другими острыми заболеваниями органов малого таза и брюшной полости, такими как внематочная беременность, аднексит, аппендицит. Перенесенная ранее апоплексия яичника часто приводит к нарушению репродуктивной функции. Таким образом, важная социальная значимость данной патологии, тенденция к увеличению частоты её встречаемости послужили основанием для проведения данного исследования [2,3].

**Цель исследования:** Изучить основные факторы риска возникновения апоплексии яичника, эффективность диагностики и лечения пациенток с данной патологией. Выявить основные факторы риска развития апоплексии яичника. Исследовать систему гемостаза пациенток с апоплексией яичника в острый период заболевания. Рассмотреть основные методы лечения пациенток с данной патологией.

**Материалы и методы исследования.** На базе УЗ «1 ГКБ» проведён ретроспективный анализ 82 историй болезни пациенток с апоплексией яичника за период 2012–2016 гг. В зависимости от клинической формы апоплексии яичника пациентки были разделены на 2 группы: пациентки с болевой формой – 45 женщин, с геморрагической – 37 женщин.

**Результаты исследования и обсуждение.** При распределении пациенток на группы на основании возраста мы получили следующие данные: апоплексия яичника в основном встречается у женщин репродуктивного возраста, причём болевая форма превалирует в возрасте до 25 лет, а геморрагическая после 25. Средний возраст в 1 группе составил 23,5 года, во 2 группе – 26,4 года. Независимо от формы апоплексии несколько чаще поражен правый яичник. Характеристика менструальной функции у пациенток 1 и 2 групп не имеет существенных отличий. Возраст менархе в среднем составил 13,5 лет, средняя продолжительность менструального цикла 28 дней, менструаций – 5 дней. Апоплексия яичника наблюдалась у пациенток во все фазы менструального цикла, так же на фоне задержки менструации, но преимущественно во вторую фазу: у 62% пациенток 1 группы и 54% 2 группы. В 1-й группе 15,6% пациенток были девственницами. Во второй группе все пациентки вели половую жизнь. Средний возраст начала половой жизни в 1 группе – 16,9 лет, во второй 16,4 года. Геморрагическая форма в большинстве случаев происходит при воздействии провоцирующих факторов, таких как половой акт, физическая нагрузка, в то время как болевая форма апоплексии яичника чаще случается в состоянии покоя. 47% женщин из 1 группы и 49,9% из второй имели в анамнезе гинекологические заболевания. К преобладающим относились: воспалительные заболевания органов малого таза, кисты яичников, ранее перенесенная апоплексия яичника. Ранее перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза встречались у 35,6% пациенток 1 группы и 27,1% – 2 группы. В их структуре превалировали такие операции, как аппендэктомия, цистэктомия, операции по поводу внематочной беременности. Данные гинекологического осмотра пациенток представлены в таблице №1.

Таблица №1 – Данные гинекологического осмотра

Симптом	Группа 1	Группа 2
Болезненность нижних отделов живота	100%	100%
Пастозность придатков	48,9%	70,3%
Болезненные тракции за шейку матки	44,4%	78,4%
Нависание сводов влагалища	–	24,3%

Перед оперативным вмешательством, с целью уточнения диагноза, всем пациенткам было выполнено УЗИ. Кульдоцентез проводился у 49% пациенток из 1 группы, 100% – из второй. Диагностическая значимость УЗИ для постановки диагноза «Апоплексия яичника» в 1 группе составила 84,4%, во 2 группе – 89,2%. При кульдоцентезе пациенток 1 группы встречались следующие результаты:

- пунктат не получен,
- серозное содержимое,
- серозно-геморрагическое содержимое в небольшом количестве.

При кульдоцентезе пациенток 2 группы в пунктате в 100% случаев получена кровь. Все пациентки с болевой формой велись консервативно, с анемической – оперативно. При оперативном лечении в 80% случаев выполнялась операция лапароскопическим доступом, в 20% случаев – лапаротомическим доступом. При выполнении оперативного вмешательства преобладала коагуляция яичника (40,6%). Так же выполнялись ушивание, резекция и удаление яичника (при невозможности остановки кровотечения). В 1 группе причиной кровотечения в большинстве случаев являлся разрыв кисты яичника (40%), во второй – разрыв кисты жёлтого тела (48,6%). Кисты яичников свидетельствуют о имеющихся нарушениях гормонального фона у пациенток с апоплексией. Госпитализация пациенток из 1 первой группы в стационаре в среднем составила 6 дней, из 2 группы – 7 дней. Пациентки с лёгкой степенью кровопотери составили 27%, со средней – 48,6%, с тяжёлой – 24,4%.

Нами также исследовались показатели гемостазиограммы пациенток с апоплексией яичника в острый период, такие как количество тромбоцитов, МНО, фибриноген, протромбиновое время, АЧТВ, активность протромбинового комплекса (По Квику), Д-димеры. При анализе коагулограммы в коагуляционной системе гемостаза выявлена тенденция к гиперкоагуляции.

#### **Выводы**

1. Апоплексия чаще всего происходит в правом яичнике, преимущественно у женщин репродуктивного возраста (что возможно связано с особенностями кровообращения правого яичника).
2. Апоплексия яичника наблюдается у пациенток преимущественно во вторую фазу менструального цикла.
3. Факторами риска развития апоплексии яичника являются:
  - раннее начало половой жизни,
  - воспалительные заболевания органов малого таза,
  - перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза,
  - нарушения гормонального фона.
4. В системе гемостаза при апоплексии яичника выявлена тенденция к гиперкоагуляции.
5. Геморрагическая форма апоплексии яичника чаще встречается у женщин более старшего возраста и в большинстве случаев происходит при воздействии провоцирующих факторов, в то время как болевая форма апоплексии яичника чаще случается в состоянии покоя.
6. Преобладающей является болевая форма апоплексии, которая лечится консервативно. Пациентки с анемической формой, как правило, подлежат оперативному лечению.
7. При проведении оперативного вмешательства по поводу геморрагической формы апоплексии чаще преобладает коагуляция яичника.

#### **Литература**

1. Апоплексия яичника и разрыв кист яичников / Гаспаров А.Э., Тер-Овакимян Е.Г., Хилькевич А.Г., Косаченко А.Г. – М.: МИА, 2009. – 176 с.
2. Жаркин Н. А. Апоплексия яичника как фактор риска развития осложненного течения беременности и родов // Медицинский альманах. – 2011. – №6 (19). – С. 70–72.
3. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.

## OVARIAN APOPLEXY: CLINICAL PICTURE, METHODS OF DIAGNOSIS, TACTICIAN OF CONDUCT

**Akulich N.S., Savickaya V.M., Minich M.I.**

*Belarusian State Medical University  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** We analyzed the information about the main risk factors for ovarian apoplexy, clinical features, diagnosis and treatment of this disease.

**Key words:** ovarian apoplexy, painful form, hemorrhagic form, risk factors, haemostasis, culdocentesis, the laparoscopy.

*Поступила 03.07.2017*

### ПРЕЭКЛАМПСИЯ И ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

**Барановская Е.И.<sup>1</sup>, Лосицкая О.А.<sup>2</sup>, Войтехович Ю.А.<sup>1</sup>**  
<sup>1</sup>*УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
г. Минск, Республика Беларусь*  
<sup>2</sup>*УЗ «Городской клинический родильный дом №2»  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Проведен клинический анализ 61 случая беременности и родов: 26 гипертензивных пациенток с клиникой преэклампсии и 35 нормотензивных женщин. Установлено, что для пациенток с преэклампсией характерны особенности: преэклампсия в анамнезе (35,7% повторнородящих,  $p < 0,05$ ), высокий риск оперативных преждевременных родов (OR=38,0; 95% CI 13,7–105,7), многократное возрастание рисков плацентарных нарушений при преэклампсии (OR=16,8; 95% CI 6,0–46,6).

**Ключевые слова:** преэклампсия, гипертензия, беременность, роды.

**Введение.** В структуре материнской и перинатальной смертности преэклампсия и ее осложнения на протяжении истории акушерства и по сей день занимают в мире главенствующие позиции [1,2,3]. В настоящее время известно, что преэклампсия обусловлена нарушенной адаптацией при беременности, когда организм матери не может нормально функционировать в условиях, создаваемых самим плодным яйцом, например, секреции фетоплацентарным комплексом гормонов, белков-иммуномодуляторов, факторов ангиогенеза и др. Следовательно, первоначальный патоморфологический субстрат для преэклампсии формируется на ранних сроках беременности при исходном низком резерве адаптации, что имеется у женщин с системной соматической патологией.

Патофизиология дизадаптации включает протяженный во времени процесс, его проявления и результат [4]. Причем относительно преэклампсии все эти три компонента дизадаптации могут иметь индивидуальные отличия в сроках начала клинических симптомов, степени тяжести и скорости прогрессирования патологии, что определяет ее протяженность и исход. Результатом перенесенной преэклампсии могут быть ближайшие и отдаленные осложнения. Гипертензивные расстройства, имевшиеся однажды при беременности, имеют высокий риск сердечнососудистых заболеваний и их осложнений со смертельным исходом в отдаленные сроки (OR 1,56; 95% CI 1,28–1,89;  $p < 0,001$ ). Эти данные показали австралийские исследователи на когорте 31 656 пациенток, рожавших в 10-летний период (январь 1980–декабрь 1989), из которых 4 387 (14%) имели гипертензивные расстройства в течение беременности, и согласно национальным регистрам по состоянию на 2016 год 129 женщин умерли [5].

Адаптационные изменения в течение беременности носят динамический и нарастающий характер, следовательно, степень дизадаптации, а значит и степень тяжести преэклампсии, также возрастает. Отсюда следует, что пока продолжается беременность, осложненная преэклампсией, то преэклампсия не излечивается, без лечения прогрессирует, скорость прогрессирования трудно прогнозировать, но при правильном лечении возможна стабилизация состояния и временное улучшение состояния организма. Патофизиологическое лечение решает две основные задачи: во-первых, предотвратить эклампсию и ее осложнения, во-вторых, продлить беременность для рождения зрелого плода.

**Цель.** Исследовать исход беременности у пациенток с преэклампсией в аспекте преждевременных родов.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ течения беременности и родов, раннего неонатального периода 61 случая из числа пациенток, рожавших в 2016 году в УЗ «Городской клинический родильный дом №2». Пациентки были включены в исследование методом случайного отбора по принципу случай-контроль. В основную группу вошли 26 пациенток, которым был поставлен диагноз «Гестоз» средней или тяжелой степени. В группу сравнения вошли 35 нормотензивных женщин без клинически значимой протеинурии, с нормальными биохимическими показателями крови, доносившие беременность до физиологического срока родов. При систематизации клинического материала мы использовали рекомендации Всемирной организации здравоохранения, согласно которым к гипертензивным осложнениям беременности относят гестационную гипертензию, преэклампсию умеренной и тяжелой степени и эклампсию [6]. Клинические данные о характере гипертензивных расстройств в периоде гестации экстраполировали согласно современной международной классификации. К гестационной гипертензии относили повышенное АД (САД  $\geq 140$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст.), впервые возникшее при беременности на сроках после 20 недели, без значительной протеинурии, т.е. даже при наличии белка в моче с концентрацией меньше 0,3 г в суточном объеме. Если у пациентки АД повысилось до указанных значений во второй половине беременности, на сроках после 20 недель, или в родах и послеродовом периоде, сопровождается протеинурией с содержанием белка в моче  $>0,3$  г в суточном объеме, то эту патологию относили к преэклампсии (ПЭ). В ряде случаев признаки преэклампсии развились на фоне ранее имевшейся хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Признаки эклампсии – появление судорог и/или кома при наличии симптомов преэклампсии.

К критериям преэклампсии тяжелой степени относили:

- САД  $\geq 160$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст. ,
- Протеинурия  $\geq 3$  г/24 ч,
- Расстройство ЦНС (нарушение зрения, головная боль и другие симптомы),
- Нарушение функции почек (олигурия  $<500$  мл/сут, повышение уровня креатинина),
- Нарушение функции печени (повышение активности АлАТ, АсАТ),
- Тромбоцитопения,
- Коагулопатия,
- Генерализованные отеки,
- Задержка роста плода, декомпенсация хронической плацентарной недостаточности.

В работе анализировали наличие соматических заболеваний у пациенток, их репродуктивную функцию, течение и исход предыдущих и настоящей беременности. Для статистической обработки с использованием программы Statistica 10,0 доли признака, вычисляли медиану, 25 и 75 перцентили, данные представлены в виде Me (25%; 75%). Рассчитывали отношение шансов и его 95% доверительный интервал (OR; 95% CI). При сравнении признаков статистически значимым считали  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Возраст нормотензивных женщин и пациенток с гипертензивными расстройствами не различался и составил 27 (23; 29) и 31,5 (27; 37) лет соответственно. Доля первородящих среди гипертензивных женщин была в 1,6 раз больше по отношению к группе сравнения – 46% и 28,6% соответственно. Из числа повторнородящих женщин основной группы у 35,7% была преэклампсия в анамнезе, тогда как в группе сравнения преэклампсия не отягощала предыдущие беременности ( $\chi^2=5,0$ ,  $p < 0,05$ ). Поводом для направления беременных основной группы в стационар в 99% случаев было повышенное артериальное давление, исключение составил случай выявленной высокой протеинурии при плановом визите пациентки в женскую консультацию. При поступлении в стационар беременных основной группы уровень артериальной гипертензии в среднем составил 160/101 мм.рт.ст., уровень протеинурии – 1,3 г/л. В группе сравнения средние показатели артериального давления 119/74 мм.рт.ст., белок в моче отсутствует.

Все гипертензивные беременные были родоразрешены в первые часы пребывания в родильном доме. Из 26 женщин с беременностью осложнённой преэклампсией лишь две родили через естественные родовые пути, в 92% случаев было выполнено экстренное кесарево сечение, тогда как в группе сравнения кесарево сечение было выполнено лишь одной пациентке по акушерским показаниям (OR=38,0; 95% CI 13,7–105,7). После родов при проведении патогенетической, гипертензивной терапии состояние родильниц основной группы улучшалось, нормализовалось артериальное давление. Срок пребывания пациенток с преэклампсией в отделении интенсивной терапии составил от 1 до 2 суток, среднее время пребывания в стационаре после родоразрешения 7,5 суток. Родильницы группы сравнения пребывали в родильном доме в среднем 4,5 суток.

Срок гестации при родоразрешении пациенток с преэклампсией составил 235 дней, в группе сравнения все родили в физиологический срок, 279 дней. Масса новорожденных в основной группе женщин составила 1879,0 г, в группе сравнения все дети имели нормальный вес, средняя масса

3347,0 г. Недоношенным новорожденным на первой минуте жизни выставлена средняя оценка по шкале Апгар 6,5 баллов, затем дети переводились в отделение интенсивной терапии и реанимации новорожденных (88,4%) или в палату интенсивной терапии для наблюдения. В группе сравнения все дети оценены по шкале Апгар на 8–9 баллов, находились в палате совместно с мамами.

При морфологическом исследовании плаценты отклонения от нормы выявлены в 80,0% случаев преэклампсии против 11,4% контрольной группы ( $p < 0,05$ ), что указывает на многократное возрастание рисков плацентарных нарушений при преэклампсии (OR=16,8; 95% CI 6,0–46,6). Морфологическими особенностями плаценты при преэклампсии были ускоренное созревание ворсин хориона, ишемические инфаркты, мелкоочаговые компенсаторно-приспособительные реакции, в группе сравнения были выявлены признаки воспаления плодных оболочек.

Впервые описанные клинические признаки преэклампсии – отеки, гипертензия и протеинурия, названные в истории медицины триадой Цангемейстера (W. Zangemeister, 1928), актуальны и в современном акушерстве. Однако, объективное измерение отеков затруднительно, явно заметными могут быть лишь распространенные по всему телу отеки или быстро нарастающие. Наиболее заметный, объективно измеряемый и первоочередной признак преэклампсии – гипертензия. При условии известного исходного вне беременности уровня артериального давления и его систематического контроля в течение беременности выявляемая тенденция к повышению артериального давления должна стать поводом для вдумчивого ведения пациентки врачом, дифференциальной диагностики гипертензивных состояний. Поскольку основные, последовательно выявляемые симптомы преэклампсии – гипертензия и протеинурия, то дифференцировать данное осложнение беременности следует с патологией, имеющей в первую очередь эти симптомы. Данная ситуация, особенно при наличии факторов риска, предопределяет развитие преэклампсии.

Этиологически преэклампсия связана с беременностью и возникает у женщин с нарушенной адаптацией жизненно важных органных функций. Поэтому пока продолжается беременность сохраняется преэклампсия, а медикаментозная терапия носит симптоматический и патогенетический характер и направлена на стабилизацию функций организма матери и предотвращение прогрессирования преэклампсии с целью продолжения беременности ближе к физиологическому сроку родов. Вместе с тем, при невозможности контроля состояния беременной, ее тяжелом состоянии принимается решение о прекращении беременности.

Международная классификация гипертензивных расстройств при беременности предусматривает две степени тяжести преэклампсии – среднюю (или умеренную) и тяжелую. Такое деление обоснованно патогенетически, имеет четкие клинические критерии, определяет тактику врача в ведении беременной. Клинические критерии границы средней и тяжелой преэклампсии согласуются с нормативными документами, действующими в Республике Беларусь. Согласно постановлению Минздрава от 10.12.2014г. №88 в перечень противопоказаний к беременности входят «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением II и более степени», что по международной классификации соответствует уровню АД 160/100 мм рт. ст и выше. Также уровень АД  $\geq 160/110$  мм рт ст и протеинурия  $\geq 3$  г/сут относятся к критериям преэклампсии тяжелой степени, когда продолжение беременности становится не возможным ввиду тяжелых угрожающих жизни осложнений для матери и плода. Переход от умеренной к тяжелой преэклампсии может быть быстрым, и врач вынужден вовремя сделать выбор между продолжением лечения с целью продления срока гестации в интересах новорожденного и досрочным родоразрешением для минимизации органной недостаточности матери. Досрочное родоразрешение является вынужденной мерой, направленной на снижение материнской и перинатальной смертности, однако увеличивает количество преждевременных родов и недоношенных новорожденных, число оперативных родов (OR=38,0; 95% CI 13,7–105,7).

**Заключение.** В практическом родовспоможении при формулировке клинического диагноза следует пользоваться международной классификацией гипертензивных расстройств у беременных, используя современную терминологию, критерии постановки диагноза и оценки степени тяжести. Выделение двух степеней тяжести преэклампсии, умеренной и тяжелой, имеет четкие клинические критерии, удобно для врача и определяет стратегию ведения пациентки: при умеренной преэклампсии возможно продолжение беременности при условии медикаментозной коррекции, при тяжелой показано завершение беременности. Отсутствие легкой степени тяжести преэклампсии аргументировано наличием симптомов органной дисфункции. Назначение антигипертензивной терапии беременным должно носить индивидуальный характер в зависимости от срока гестации и исходного АД, имевшегося до беременности. Контролируемая нормотония способствует пролонгированию беременности, прогрессирующая преэклампсия ассоциируется с плацентарными нарушениями, досрочным абдоминальным экстренным родоразрешением, рождением незрелого ребенка, нуждающегося в интенсивной терапии и выхаживании.

Планирование беременности имеет ключевое значение в предотвращении патологии в перинатальном периоде, в том числе обусловленной гипертензией у матери. Эффективные профилактические мероприятия для предупреждения осложнений беременности, обусловленных гипертензией, включают рациональное питание с коррекцией массы тела, контроль АД, планирование беременности с приемом фолиевой кислоты на протяжении не менее трех месяцев до зачатия и первого триместра беременности.

#### **Литература**

1. Obstetrics. Normal and problem pregnancies. Edited by Steven G. Gabbe, Jenifer R. Niebyl, Joe Leigh Sipson.– New York.: Churchill Livingstone Inc., 1996. – 1348 p.
2. Савельева Г.М. Эклампсия в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Н.В. Куртенок // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя», Москва – 2010. – С. 211–212.
3. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Изд-во журнала Status praesens, 2011. – 688 с.
4. Патолофизиология // Под ред В.Ю. Шанина. – СПб.:ЭЛБИ-СПб, 2005. – 639 с.
5. Tooher J, Thornton C, Makris A, et al. Hypertension in pregnancy and long-term cardiovascular mortality: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; Volume 214, Issue 6, Pages 722.e1–722.e6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.047>
6. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии, 2014/[http://who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/9789241548335/en/](http://who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/) Дата доступа 04.11.2015.

## **PREECLAMPSIA AND PRETERM BIRTH**

**Baranouskaya E.I., Lositskaya O.A., Voytehovitch Y.A.**

*Belorussian State Medical University  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The aim of the study is to investigate the outcome of pregnancy in patients with preeclampsia in the aspect of premature birth. A clinical analysis of 61 cases of pregnancy and childbirth: 26 hypertensive patients with a preeclampsia clinic and 35 normotensive women. It is established that the following features are characteristic for patients with preeclampsia: the history of preeclampsia in past births (35.7% of miscarriages,  $p < 0.05$ ), high risk of surgical preterm labor (OR = 38.0, 95% CI 13.7–105, 7), a multiple increase in the risk of placental disorders in preeclampsia (OR = 16.8, 95% CI 6.0–46.6).

**Key words:** preeclampsia, hypertension, pregnancy, delivery.

*Поступила 14.06.2017*

## **СПОСОБ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦИСТОЦЕЛЛЕ В СОЧЕТАНИИ С ЭЛОНГАЦИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ**

**Вербицкий В.С., Вербицкая М.С., Доронина О.К., Можейко Л.Ф., Шилова С.Д., Барановская Е.И.**

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

**Резюме.** Сообщается о методе хирургической коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки. Предложена методика с укреплением передней стенки влагалища с использованием синтетического трансплантата. С использованием предложенного метода было прооперировано 43 пациентки.

**Ключевые слова:** цистоцелле, элонгация шейки матки, хирургическое лечение.

**Введение.** Тяжелые, длительные, травматичные роды, большие физические нагрузки в быту и труде, синдром дисплазии соединительной ткани приводят к дефектам фасций и мышечного аппарата тазового дна, обеспечивающих правильное положение внутренних половых органов женщин, что становится причиной пролапса гениталий.

Рост числа пациенток с опущением и выпадением половых органов отмечается врачами всего мира, в том числе за счет повышающегося числа молодых и юных женщин [1,2]. Эта же проблема касается и женщин Беларуси, приводя к стойким потерям трудоспособности и ухудшению качества жизни. Распространенность этого заболевания по данным разных авторов варьирует в широких пределах и остается среди наиболее распространенной патологии гениталий у пожилых женщин.

Одной из ведущих причин пролапса гениталий называют дисплазию соединительной ткани, которая подтверждается у 78,8–98,3% пациенток [3,4], а также травмы. Таким образом, встает вопрос о замещении дефектов соединительной ткани.

В современной литературе имеется немного данных о связи пролапса тазовых органов с ретенционными изменениями верхних мочевых путей. Анализ литературы позволил выявить эпизодические описания клинических случаев и краткие сообщения. Несмотря на то, что данное состояние было известно давно. Впервые оно было описано Frohier в 1824. В 1846 году Virchow на аутопсии описал гидронефротическую трансформацию почки у пациентки с полным выпадением матки. Согласно имеющимся литературным данным, распространенность данного состояния варьирует в диапазоне от 25% до 80% [3,8]. Данные современной литературы дают основание полагать, что пролапс гениталий может быть причиной или провоцирующим фактором гиперактивности детрузора. Romanzi и соавт. было показано, что учащенное мочеиспускание, urgenность и признаки гиперактивности детрузора диагностируются чаще у женщин с III и IV степенью пролапса (56% против 20% и 52% против 20%, соответственно), а Rosenzweig и соавт. выявили ремиссию симптомов нестабильности детрузора у 85% пациенток после хирургической коррекции пролапса [5].

В другом исследовании Enhorning и соавт. продемонстрировали, что частота возникновения нестабильности детрузора у женщин с тяжелой степенью пролапса (III и IV ст.) равна 52% по сравнению с группой пациенток с ПГ I и II степени, где аналогичный показатель составил 20%. В похожих исследованиях Foster и соавт. [6], проанализировав 65 женщин подвергшихся хирургической коррекции цистоцеле, показали, что хирургическая коррекция пролапса у 17,6% женщин, спустя год после операции, привела к значительному регрессу таких симптомов как: учащенное мочеиспускание, urgenность и urgenное недержание мочи. Digesu и соавт., исследовав 93 пациентки с цистоцеле II степени и выше, спустя год после оперативного лечения пролапса тазовых органов, отметили исчезновение этих симптомов у 60, 70 и 82% женщин соответственно.

Низкая эффективность и хирургических вмешательств и высокая частота рецидивов пролапса гениталий способствовали развитию методик с применением сетчатых протезов, создающих надежный каркас для органов малого таза. Феномен дисплазии соединительной ткани послужил фактором обоснования использования синтетического материала для замещения фасциальных структур тазового дна.

В настоящее время на медицинском рынке представлено множество систем для хирургической коррекции генитального пролапса: Gynemesh™, Pelvicol™, Sersis™, Perigee™ и Apogee™ с использованием синтетических (IntePro™) и «биологических» материалов (InteXen ++LP™), Avaulta™ содержащий синтетический и биологический слой, Biomesh® soft, Линтекс, Ultra Pro и т.д.

Несмотря на имеющиеся несколько сотен способов коррекции тазового дна хирургическим путем, наличия множества методик консервативного лечения проблема остается нерешенной. Продолжают создаваться новые хирургические методики с применением ауто и аллотрансплантатов, новейшей аппаратуры и лапароскопической техники [1,2,3]. Это, с одной стороны, подтверждает актуальность проблемы, а с другой свидетельствует о том, что лечению больных на данном этапе остается далеким от совершенства. Практически все специалисты отмечают большое число рецидивов лечения пролапса гениталий и неполных эффектов в восстановлении нормального положения половых органов.

**Цель.** Задачей нашего способа является улучшение качества жизни женщин, страдающих опущением и выпадением половых органов за счет повышения эффективности оперативного лечения с использованием синтетического аллотрансплантата.

**Материал и методы исследования:** За период с 2012–2016 гг. в отделении гинекологии ГКРД №2 с использованием предложенной нами методики было прооперировано 43 пациентки с опущением стенок влагалища и элонгацией шейки матки POP-Q3, в т.ч. у 7 пациенток с коррекцией энтероцеле с использованием биологического протеза из перикарда крупного рогатого скота, во всех случаях потребовалось проведение кольпоперенеопластики. Прооперированные пациентки имели возраст от 32 до 61 года. Основными жалобами пациенток до операции были чувство инородного тела во влагалище (97,7%), недержание мочи (95,35%), затруднения при половом акте испытывали 88,37%.

**Результаты и обсуждение.** Поставленная задача коррекции цисто– и уретероцеле с использованием сетчатого протеза из материала заключалась в:

1. Выкраивании треугольного лоскута слизистой передней стенки влагалища после предварительной гидропрепаровки 0,25% раствором новокаина. Верхний край разреза был отступая 1–1,5 см от уретры, нижний – свод влагалища.
2. Отделении слизистой влагалища от подлежащих тканей (мочевого пузыря).
3. Туннелирование клетчатки таза до запирающих отверстий таза.

4. Ушивании пролабирующего мочевого пузыря кисетным швом.
5. Фиксация нижнего края протеза по средней линии передней поверхности шейки матки на 1 см проксимальнее разреза. Верхний край протеза фиксируется к парауретральным мышцам с обеих сторон – по 2 отдельных шва с каждой стороны с дистанцией между швами 1 см, верхние швы в 1,5 см от отверстия уретры. Фиксация производилась одиночными швами из длительно рассасывающего шовного материала Боковые рукава протеза длиной по 5 см с обеих сторон и шириной 1 см проводятся пальцем в созданные туннели к запирательным отверстиям таза без перегибов и складывания сетки.
6. При паравагинальных дефектах протез дополнительно фиксируется изнутри к слизистой влагалища без прокалывания через слизистую к предпузырной фасции за краями дефекта.
7. Расправление протеза, если таковое требуется.
8. Контроль гемостаза.
9. Ушивание слизистой стенки влагалища непрерывным швом из длительно рассасывающего шовного материала, без подхватывания протеза.
10. Тугое тампонирование влагалища на 24–48 часов с целью местного гемостаза и фиксации протеза.

Выписка пациенток производилась на 6–7 сутки после операции после вагинального осмотра. В послеоперационном периоде для санации влагалища использовались влагалищные свечи с Декспантенолами Хлоргексидина биглюконатом, переменное магнитное поле на низ живота. Время операции составило от 50 минут до 2 часов 10 минут. Кровопотеря от 200 до 450 мл. Все пациентки были выписаны через 5–7 дней после операции. Заживление прошло первичным натяжением.

Все пациентки осмотрены в зеркалах, бимануально и проведено УЗИ исследование структур тазового дна при выписке, через 3 и 6 месяцев после операции, патологии не выявлено.

**Заключение.** Предложенная операция высокоэффективна и может быть рекомендована в хирургическом лечении пациенток с цистоцеле в сочетании с элонгацией шейки матки.

#### **Литература**

1. Вербицкий В.С., Можейко Л.Ф., Вербицкая М.С. / Опушение и выпадение женских половых органов. Перспективы решения проблемы // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа № 5 – 2012, С. 58–61.
2. Салимова Л.Я. Хирургическое лечение пролапса гениталий влагалищным доступом / Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Москва, 2012.
3. Адамчук Н.В. Оптимизация лечения женщин с опущением и выпадением передней стенки влагалища / Автореферат дисс.канд.мед.наук, – Одесса, 2009.
4. Пересада О.А., Барсуков А.Н., Куликов А.А., Одинцова Н.А., Шереметьева Л.З. Проблема опущения тазовых органов у женщин: современные возможности профилактики в родах. // Медицинские новости. – 2010. – №10. – С. 35–40.
5. Rosenzweig B., Genital prolapse and lower urinary tract dysfunction // Int Urogynecol J 1993; 4. 278–281.
6. Foster R, Barber M, Parasio M, Walters M, Weidner A, Amundsen C. A prospective assessment of overactive bladder symptoms in a cohort of elderly women who underwent transvaginal surgery for advanced pelvic organ prolapse. Am J Obstet Gynecol. 2007 Jul; 197 (1) : 82.

## **METHOD OF SURGICAL TREATMENT CYSTOCELLEIN COMBINATION WITH CERVICALELONGATION.**

**Verbitsky V.S., Verbitskaya M.S., Doronina O.K., Mozheiko L.F., Shilova S.D., Baranovskaya E.I.**  
*Belarusian State Medical University*  
*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The method of surgical correction of prolapse of genitals in combination with cervical elongation is reported. A technique is proposed with strengthening the anterior wall of the vagina using a synthetic transplantat. Using the proposed method, 43 patients were operated.

**Key words:** cystocelle, cervical elongation, surgical treatment.

*Поступила 20.06.2017*



## МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА

Верес И.А.

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

**Резюме.** В работе представлены морфометрические критерии патологических изменений эндометрия во взаимосвязи с процессами апоптоза при различных патогенетических вариантах послеродового эндометрита. Проведенное морфометрическое исследование продемонстрировало наличие различной выраженности ишемических, некробиотических и склеротических процессов, а также апоптотической активности в зависимости от патогенетического варианта послеродового эндометрита. Проведен корреляционный анализ для выявления возможных взаимосвязей между интенсивностью апоптотических процессов и морфометрическими параметрами эндометрия при инфекционном и гипотоническом эндометритах. Установлено, что при гипотоническом ПЭ патоморфологическим субстратом патологического процесса являются ишемические и склеротические повреждения эндометрия на фоне высокой активности апоптотических процессов. При этом наблюдается прямая зависимость между активностью апоптоза и площадью ишемического и поражения эндометрия. Инфекционный ПЭ морфологически характеризуется преобладанием некротических и склеротических изменений эндометрия на фоне незначительной апоптотической активности.

**Ключевые слова:** послеродовый эндометрит, гипотонический, инфекционный, морфометрические исследования, апоптоз.

**Введение.** В настоящее время частота развития гнойно-септических заболеваний в акушерстве составляет 20–75% от общего количества акушерской патологии, несмотря на проведение современных диагностических, лечебных и профилактических мероприятий [1,2,3]. В структуре осложнений послеродового периода первое место занимает послеродовый эндометрит (ПЭ), встречаемость которого возросла до 45% [4,5].

Характерные черты клинического течения ПЭ и его исходы определяются различными морфоструктурными изменениями эндометрия, вызванными гипоксическими и воспалительными изменениями, а также взаимообусловленными процессами запрограммированной клеточной гибели и пролиферативной активности клеток [6]. В настоящее время предполагается, что при ПЭ нарушается равновесие между процессами пролиферации и гибели клеток эндометрия путем некробиоза либо апоптоза, и это обуславливает особенности патогенеза заболевания.

Многообразие патоморфологической трактовки патологии эндометрия, определенные затруднения при установлении этиологических и патогенетических факторов патологического процесса не всегда позволяют провести корректную верификацию диагноза. В настоящее время представляется актуальным проведение комплексной оценки морфометрических критериев воспалительного процесса, апоптоза и пролиферации с целью расширения представлений о патогенетических механизмах развития ПЭ, что позволит повысить эффективность дифференцированной диагностики различных вариантов заболевания и улучшить терапевтическую тактику ведения пациентов с острым эндометритом.

**Цель работы** – установление морфометрических критериев патологических изменений эндометрия во взаимосвязи с процессами апоптоза при различных патогенетических вариантах послеродового эндометрита.

**Материалы и методы исследования.** На базе послеродового отделения № 3 УЗ «3 ГКБ» г. Минска и патоморфологического отдела НИЛ БелМАПО проведено комплексное клиническое и морфометрическое обследование 67 пациенток с диагнозом послеродового эндометрита, морфологически верифицированного при проведении выскабливания полости матки. В процессе исследования на основании результатов клинического, лабораторного и ультразвукового (УЗИ) исследований все пациентки были разделены на две группы в соответствии с клиническими особенностями развития ПЭ [7]. Основную группу (n=34; средний возраст 25,2±4,4 лет) составили родильницы, у которых ПЭ развился вследствие гипотонии матки в родах и послеродовом периоде. В группу сравнения (n=33; средний возраст 22,5±5,3 года) включены женщины с инфекционным вариантом ПЭ, возникшим на фоне инфекционно-воспалительных факторов. В этой группе критерием исключения явилась гипотония матки в родах и послеродовом периоде. Контрольную группу составили родильницы с физиологическим течением послеродового периода (n=30; средний возраст 23,7±3,8 лет).

Материал для морфометрического исследования забирали из полости матки при лечебном кюретаже, фрагменты эндо- и миометрия с подлежащими тканями подвергали стандартной гистотехнической обработке и заливали в парафин [6]. Из парафиновых блоков изготавливали серии срезов, которые окрашивали раствором гематоксилин-эозина и по методу TUNEL (Transferase Mediated dUTP Nick End Labeling). Для получения случайной выборки срезов из парафиновых блоков изготавливали серии срезов (по 30 срезов в серии). Критерием включения срезов эндометрия матки в исследование было наличие в микропрепаратах не менее 50% наиболее характерных для каждой из изучаемых форм морфологических проявлений. Оценку выраженности процессов воспаления при гипотоническом и инфекционном варианте ПЭ выполняли путем микроскопического исследования морфологии клеточных структур на микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Для оценки апоптоза методом TUNEL использовали тест-набор «TACS DAB In Situ Apoptosis Detection Kit» («TREVIGEN», США), разработанный для выявления апоптотической гибели клеток в тех случаях, когда в тканях имеется небольшое число гибнущих клеток [8]. Принцип метода основан на мечении концевых отделов апоптоспецифичных моно- и олигонуклеосомных фрагментов ядерной ДНК, формирующихся в участках её разрывов, ферментом Terminal deoxynucleotidyl-Transferase (TdT) с последующей их визуализацией путем присоединения вторичных антител, конъюгированных с пероксидазой, и образования иммунных комплексов с субстратом (диаминобензидин) [9]. Специальный реагент TACS Blue Label позволяет идентифицировать апоптотические клетки и дифференцировать их от других клеток. Парафиновые срезы фиксировали на предметных стеклах, покрытых поли-L-лизин (Sigma), затем депарафинировали в растворе ксилола и обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70%, 95% и 100%). После этого срезы инкубировали с ферментом Proteinase K в течение 30 минут, затем с раствором Quinching solution в течение 5 минут и буфером TdT-labeling buffer в течение 5 минут. После этого покрывали реагентом rTdT и помещали при 37°C на 60 минут во влажную камеру, чтобы произошла реакция концевой метки. Эндогенную пероксидазу блокировали, погружая слайды в буфер в течение 5 минут, для фонового окрашивания применяли гистологический краситель Nuclear Fast Red в течение 30 секунд, дегидратировали, после чего заключали в канадский бальзам и проводили микроскопическую морфометрию клеточных элементов в микропрепаратах.

Определение апоптотического индекса в процентах (АИ, %) по методу [10] выполнялось путем подсчета числа апоптоз-позитивных клеток в поле зрения при увеличении 400, деленных на общее количество клеток в поле зрения, и умножали на 100%:  $AI, \% = (\text{число позитивно окрашенных эндотелиальных клеток} : \text{общее число эндотелиальных клеток}) \times 100$ . Морфометрию гистологических препаратов эндометрия родильниц с ПЭ проводили при увеличении 100 в 5 случайно выбранных полях зрения: определяли площадь ишемических повреждений (Si), некротических (Sn), и склеротических (Ss) при двух патогенетических вариантах ПЭ.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ «STATISTICA 10.0» (Version 10-Index, StatSoft Inc., США). Для проверки типа распределения данных использовались метод Колмогорова-Смирнова, и, так как распределение в сравниваемых выборках отличалось от нормального, были использованы непараметрический метод статистического анализа. Различия между выборками оценивали с помощью теста Краскелла-Уоллеса. Данные, выражали в виде медианы и квартилей Med {25; 75}. Оценку корреляционных взаимосвязей проводили с помощью расчета коэффициента корреляции Спирмена (r), силу корреляционной связи оценивали следующим образом: сильная – r от ±0,7 до 1,0; средняя – r от ±0,3 до 0,69; слабую степень корреляции не учитывали. Достоверным считалось различие при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Проведенное морфометрическое исследование эндометрия у пациенток из основной и сравниваемой групп продемонстрировало наличие различной выраженности ишемических, некробиотических и склеротических процессов, а также апоптотической активности в зависимости от патогенетического варианта послеродового эндометрита. В таблице представлены результаты сравнения морфометрических параметров поражения эндометрия при различных вариантах ПЭ. При нормальном течении послеродового периода морфометрическая детекция не выявила ишемических и некротических изменений в тканях матки, в то же время степень склеротических процессов составила 8,36 {1,02; 17,85}%. Незначительные склеротические изменения эндометрия у пациенток без ПЭ из контрольной группы предопределили выраженные статистические различия с основной и группой сравнения ( $p = 0,001$  и  $p = 0,005$  соответственно).

Гипоксические изменения в тканях матки на фоне её послеродовой гипотонии и сопутствующих застойных явлениях морфологически проявлялись в виде ишемических повреждений эндометрия, площадь которых составила 64,68 {55,20; 76,43}%, что значительно превышало значения в группе

сравнения – 21,10 {9,62;31,03}% ( $p=0,017$ ). В то же время степень некротического поражения тканей было незначительным и составила лишь 14,38 {6,62;24,03}%, что было меньше в 3,39 раза в сравнении с данными при первично-воспалительным ПЭ ( $p=0,013$ ).

Установлено, что ишемическим изменениям эндометрия при гипотонии матки сопутствуют фиброзно-склеротические процессы, медиана площади которых составила 41,21 {27,02;49,13}%. При инфекционном эндометрите наблюдалась противоположная картина – на фоне преобладания некротического и фиброзно-склеротического поражения эндо- и миометрия ишемические изменения являлись незначительными, их медианная площадь в 3,06 раза была меньше таковой при гипотоническом ПЭ.

Таблица – Морфометрические параметры поражения эндометрия при различных вариантах ПЭ, Ме {25;75}

Вариант ПЭ		Si, %	Sn,%	Ss,%	АИ,%
1	Без клинических признаков ПЭ, n=30	–	–	8,36 {1,02;17,85}	1,51 {0,10;0,33}
2	Гипотонический ПЭ, n=30	64,68 {55,20;76,43} $p_{2-3} = 0,017$	14,38 {6,62;24,03} $p_{2-3} = 0,013$	41,21 {27,02;49,13} $p = 0,001$ $p_{2-3} - НЗ$	3,45 {0,20;1,40} $p = 0,028$ $p_{2-3} = 0,041$
3	Инфекционный ПЭ, n=30	21,10 {9,62;31,03}	48,71 {39,15;61,24}	35,34 {23,46;40,53} $p = 0,005$	2,63 {0,10;0,70} $p - НЗ$

#### Примечание

$p$  – статистически значимая разница между данными соответствующих групп наблюдения и контрольной группы;

$p_{2-3}$  – статистически значимая разница между данными основной группы и группы сравнения;

НЗ – различия между группами статистически незначимы

Для оценки интенсивности апоптотических процессов в тканях проводили подсчет и оценку АИ в сравниваемых группах, результаты чего представлены в таблице. При гипотоническом ПЭ отмечалось выраженное превышение нормального уровня АИ в 2,28 раза ( $p=0,028$ ), также зарегистрирована статистически значимая разница между значениями АИ в группах с гипотоническим и инфекционным ПЭ – соответственно 3,45 {0,20; 1,40} и 2,63 {0,10; 0,70}% ( $p=0,041$ ). В данной ситуации избыточная активность апоптоза носит патологический характер и ведет к преобладанию клеточной гибели над пролиферацией, что является патоморфологическим субстратом для развития дистрофии эндометрия, нарушению гормонально-рецепторного взаимодействия между стероидными гормонами и рецепторным аппаратом миометрия, ведущего к его функциональной недостаточности в виде гипотонии матки.

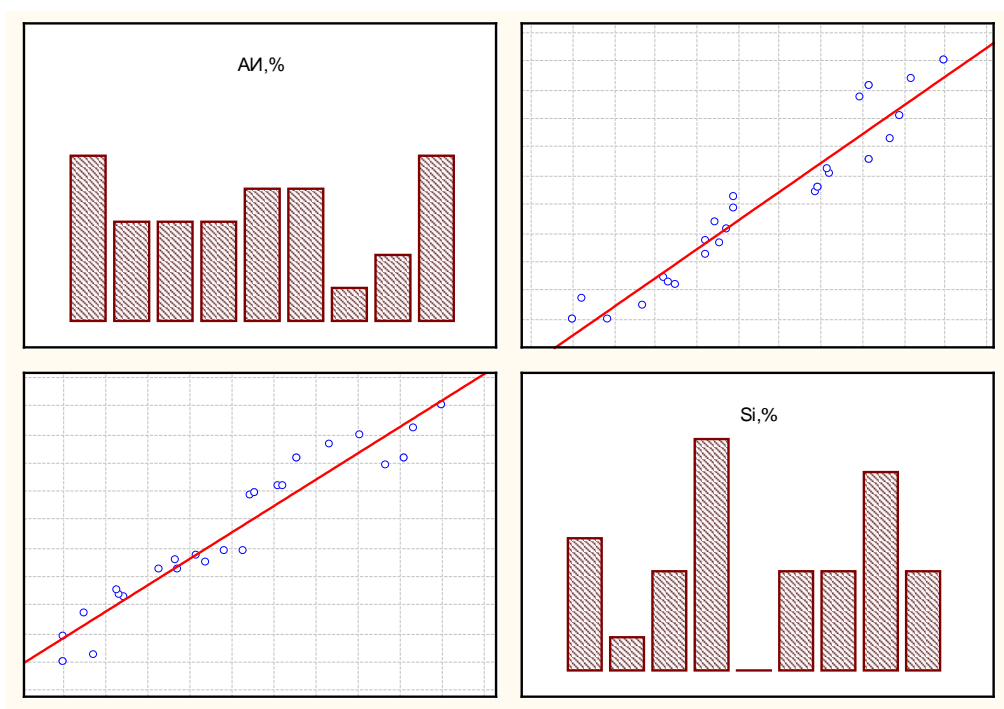
При инфекционном ПЭ некротическое повреждение тканей сопровождалось умеренной интенсивностью апоптотической гибели клеток, что носило характер тенденции и значимо не отличалось от данных контрольной группы ( $p>0,05$ ). Таким образом, при двух патогенетических вариантах ПЭ наблюдалась апоптотическая гибель клеток эндометрия, однако при гипотоническом варианте интенсивность апоптоза превышала таковую в группе инфекционного ПЭ в 1,31 раза ( $p=0,041$ ).

На втором этапе исследований проведен корреляционный анализ для выявления возможных взаимосвязей между интенсивностью апоптотических процессов и морфометрическими параметрами эндометрия при инфекционном и гипотоническом эндометритах.

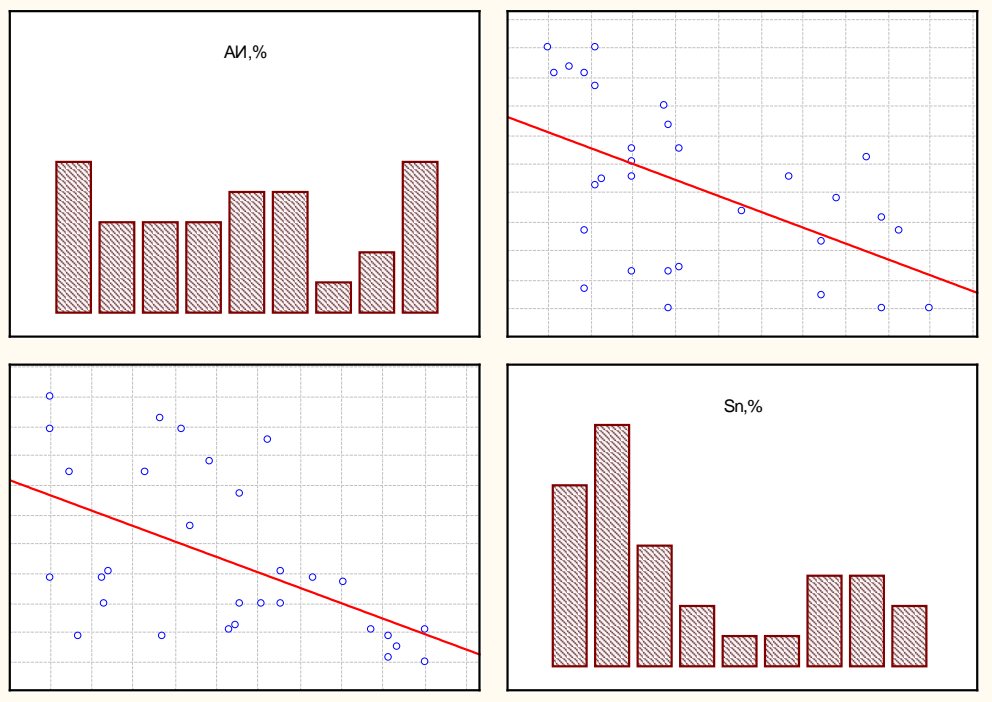
Установлено, что у пациенток с гипотоническим ПЭ уровень индекса апоптоза имеет сильную прямую ассоциацию с площадью ишемического поражения тканей матки ( $r=0,87$ ;  $p=0,028$ ) (рис. 1). Это явление согласуется и с литературными данными и имеет объяснение, заключающееся в том, что усиление запрограммированной клеточной гибели при гипотоническом эндометрите является результатом гипоксического состояния тканей матки [11]. Также в этой группе наблюдения на рисунке 2 зафиксирована отрицательная корреляционная зависимость средней силы между активностью апоптоза и площадью некротического поражения эндометрия ( $r= -0,57$ ;  $p=0,023$ ), что свидетельствует о взаимоисключающем характере процессов апоптоза и некроза.

Известно, что морфологически апоптоз характеризуется конденсацией хроматина, сморщиванием цитоплазматических гранул и самих клеток, фрагментацией ядра с образованием апоптотических телец, попадающих во внеклеточное пространство, что не сопровождается развитием воспалительной и иммунной реакций, так как целостность клеточной мембраны не нарушается [12]. В цитоплазме клетки, подвергшейся апоптозу, никогда не происходит активации гидролитических ферментов, как это наблюдается при некрозе. Напротив, все органеллы длительное время остаются не тронутыми и подвергаются конденсации, поэтому на определенном этапе явления апоптоза можно повернуть вспять. Фрагменты погибшей клетки обычно быстро фагоцитируются макрофагами без развития демаркационного воспаления. В то же время некроз всегда является необратимым процессом и заканчивается альтерацией окружающих тканей, воспалением и развитием иммунного ответа организма [13]. Доказано, что по мере прогрессирования инфекционно-воспалительных заболеваний начинают преобладать процессы некроза как исход физиологической апоптотической гибели клеток, которая ещё доминирует в начальной фазе патологического процесса [14].

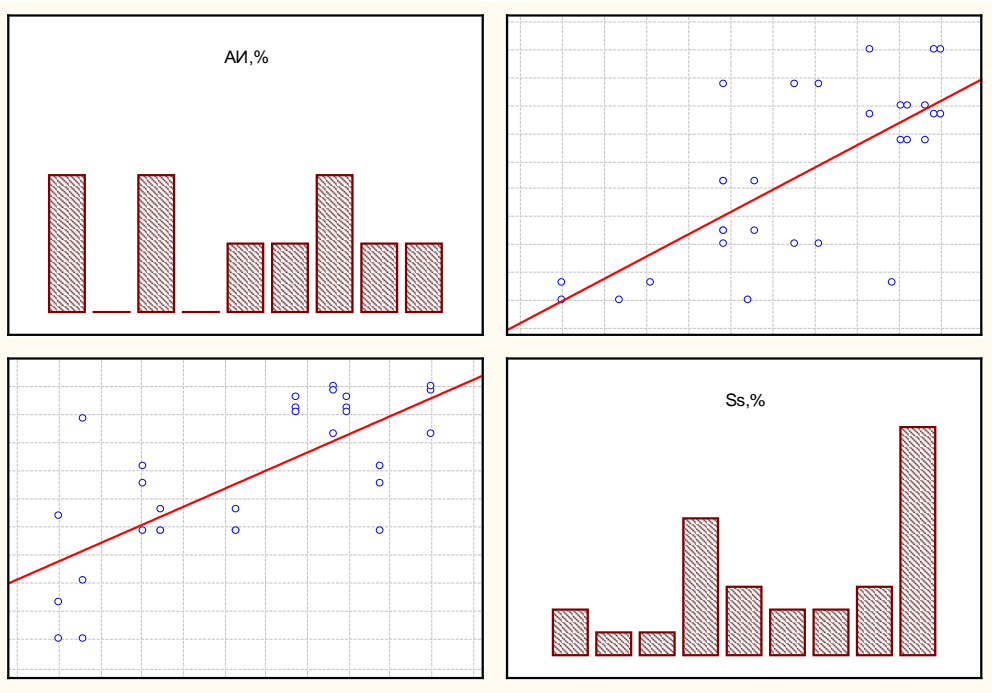
Корреляционный анализ выявил тесную взаимосвязь между уровнем АИ и площадью склеротических изменений эндометрия ( $r=0,66$ ;  $p=0,036$ ), представленную на рисунке 3, которая позволяет предположить существование морфофункциональной зависимости между выраженностью маточной гипотонии при замещении миометрия соединительной тканью и активностью апоптоза. В дальнейших исследованиях предстоит выяснить характер доминирующего механизма активации апоптоза при гипотоническом ПЭ в отличие от инфекционного эндометрита, при котором преобладают некробиотические процессы на фоне инфекционно-воспалительного поражения эндометрия.



**Рисунок 1 – Корреляционная зависимость между уровнем апоптотического индекса (АИ) и площадью ишемического поражения эндометрия (SI) при гипотоническом послеродовом эндометрите**



**Рисунок 2 – Корреляционная зависимость между уровнем апоптотического индекса (АИ) и площадью некротического поражения эндометрия (Sn) при гипотоническом послеродовом эндометрите**



**Рисунок 3 – Корреляционная зависимость между уровнем апоптотического индекса (АИ) и площадью склеротического поражения эндометрия (Ss) при гипотоническом послеродовом эндометрите**

У пациенток с инфекционным ПЭ корреляционный анализ установил разнонаправленные ассоциативные взаимосвязи: между интенсивностью апоптоза и выраженностью некротического повреждения связь носила выраженный отрицательный характер ( $r = -0,76$ ;  $p = 0,017$ ), а с площадью фиброзно-склеротических изменений выявлена прямая зависимость средней силы ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,023$ ).

Таким образом, на основании полученных нами данных следует выделять следующие морфометрические критерии при различных вариантах ПЭ. Гипотонический ПЭ характеризуется

обширной площадью ишемических (Si составляет 64,68 {55,20;76,43}%) и склеротических (Ss 41,21 {27,02;49,13}%) повреждений эндометрия при высокой активности апоптотических процессов (АИ 3,45 {0,20;1,40}%). Для инфекционного ПЭ характерно преобладание некротических (Sn 48,71 {39,15;61,24}%) и склеротических (Ss 35,34 {23,46;40,53}%) изменений эндометрия на фоне незначительной апоптотической активности (АИ 2,63 {0,10;0,70}%).

Выявленный комплекс морфометрических нарушений у пациенток с послеродовым эндометритом предполагает проведение разноплановой терапии с учетом патогенетических механизмов формирования заболевания. Так, при гипотоническом варианте установлено усиление апоптотических процессов, ассоциативно взаимосвязанных с ишемическими и склеротическими изменениями эндометрия. Напротив, при инфекционном эндометрите в раннем послеродовом периоде выявлено наличие выраженных признаков воспаления с нарушением процессов гибели клеток за счет преобладания некробиоза.

#### **Выводы**

1. При гипотоническом ПЭ патоморфологическим субстратом патологического процесса являются ишемические (Si составляет 64,68 {55,20;76,43}%) и склеротические (Ss 41,21 {27,02;49,13}%) повреждения эндометрия на фоне высокой активности апоптотических процессов (АИ 3,45 {0,20;1,40}%). При этом наблюдается прямая зависимость между активностью апоптоза и площадью ишемического ( $r=0,87$ ;  $p=0,028$ ) и склеротического ( $r=0,66$ ;  $p=0,036$ ) поражения эндометрия, а также отрицательная связь с площадью некротических изменений ( $r=-0,57$ ;  $p=0,023$ ). Следует резюмировать, что избыточный апоптоз эндометрия на фоне ишемических и склеротических изменений является одним из основных составляющих патоморфологического субстрата гипотонии матки.

2. Инфекционный ПЭ морфологически характеризуется преобладанием некротических (Sn 48,71 {39,15; 61,24}%) и склеротических (Ss 35,34 {23,46; 40,53}%) изменений эндометрия на фоне незначительной апоптотической активности (АИ 2,63 {0,10; 0,70}%). Выявлены разнонаправленные ассоциативные взаимосвязи между интенсивностью апоптоза и выраженностью некротического повреждения ( $r=-0,76$ ;  $p=0,017$ ), а также с площадью фиброзно-склеротических изменений эндометрия ( $r=0,56$ ;  $p=0,023$ ).

#### **Литература**

1. Пересада О.А. Современные подходы к проблеме эндометрита / О.А. Пересада, М. Файсал // Медицинские новости. – 2010. – № 12. – С. 27–35.
2. Горин В.С. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита / В.С. Горин, В.Н. Серов, Л.А. Бирюкова, В.В. Степанов // Рос. вестник акушеров-гинекологов. – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 21–29.
3. Eckert L. O. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome / L. O. Eckert, S. E. Hawes, P. K. Wölner-Hanssen et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 186, № 4. – P. 690–695.
4. Buckley C. H. Biopsy pathology of the endometrium / C. H. Buckley., H. Fox // NY.: Arnold, – 2002. – 264 p.
5. French L. Prevention and treatment of postpartum endometritis / French L. // Curr. Womens. Health Rep. – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 274–279.
6. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М., 1990.
7. Верес И.А. Факторы риска возникновения и клинические симптомы послеродового эндометрита вследствие гипотонии матки / И.А. Верес // Инновации в науке: научный журнал. – №10(71). – С.41–43.
8. Скибо Ю.В., Абрамова З.И. Методы исследования программируемой клеточной гибели: Учебно-методическое пособие / Ю.В. Скибо, З.И.Абрамова. – Казань: ФГАОУ ВПО КФУ, 2011. – 61 с.
9. Кудрявцев И.В. Современные методы и подходы к изучению апоптоза в экспериментальной биологии. – Мед. иммунология. – 2012. – Т.14, №6. – С. 461–482.
10. Владимирская Т. Э. Роль апоптоза кардиомиоцитов в ремоделировании миокарда при ишемической болезни сердца / Т.Э.Владимирская, И.А.Швед // Здоровоохранение. – 2015. – №10. – С. 32–35.
11. Мойбенко А.А. Ферментативные механизмы апоптоза / А.А. Мойбенко, В.Е. Досенко, В.С. Нагибин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – №3. – С. 17–26.
12. Майборода А.А. Апоптоз – гены и белки / А.А.Майборода // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №3. – С.130–135.
13. Манских В.Н. Пути гибели клетки и их биологическое значение // Цитология. – 2007. – Т.49, № 11. – С. 909–915.
14. Проскурьяков С.Я. Некроз – активная, управляемая форма программируемой клеточной гибели / С.Я. Проскурьяков // Биохимия. 2002. – Т.67. – № 4. – С. 467–492.

## **MORPHOMETRIC CRITERIA OF PATHOGENETIC OPTIONS OF POSTPARTUM ENDOMETRITIS**

**Veres I.A.**

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

**Summary.** Morphometric criteria of pathological changes in endometriometry in correlation with apoptosis processes in various pathogenetic variants of postpartum endometritis are presented. The morphometric study demonstrated the presence of different manifestations of ischemic, necrobiotic and

sclerotic processes, as well as apoptotic activity, depending on the pathogenetic variant of postpartum endometritis. A correlation analysis was performed to identify possible interrelations between the intensity of apoptotic processes and the morphometric parameters of endomyometry in infectious and hypotonic endometritis. It is established that hypotonic PE pathomorphological substrate pathological process is ischemic and sclerotic damage endomyometry against the background of high activity of apoptotic processes. There is a direct correlation between the activity of apoptosis and the area of ischemic and endometriosis damage. Infectious PE is morphologically characterized by a predominance of necrotic and sclerotic changes in endometriometry against a background of insignificant apoptotic activity.

**Key words:** postpartum endometritis, hypotonic, infectious, morphometric studies, apoptosis

*Поступила 22.06.2017*

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОЙ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**Ешенко А.В.<sup>1</sup>, Савочкина Ю.В.<sup>2</sup>, Сушкова О.С.<sup>1</sup>, Виланская С.В.<sup>3</sup>**

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

<sup>2</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск, Беларусь

<sup>3</sup>ГНУ «Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Наступление беременности и формирование фетоплацентарного комплекса при метаболическом синдроме происходит в условиях дисфункции эндотелия и вазоспазма, изменения гемореологических показателей (повышения вязкости цельной крови и плазмы, повышения параметра консистенции и снижения индекса течения), что может приводить к плацентарной недостаточности, ДВС, другой сосудистой патологии.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, гемореологические показатели, хроническая фетоплацентарная недостаточность.

**Введение.** Метаболический синдром представляет собой сложный симптомокомплекс, характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, что приводит к нарушению углеводного, липидного, пуринового обмена, развитию артериальной гипертонии.

Выделены основные компоненты метаболического синдрома:

- абдоминальное ожирение,
- дислипидемия,
- инсулинорезистентность,
- повышение артериального давления,
- высокая активность сосудистого воспаления,
- предрасположенность к тромбозам [1].

По данным ВОЗ, распространение метаболического синдрома (МС) в Европе среди мужского населения составляет от 7 до 36%; у женщин в возрасте 40–55 лет составляет 5–22%; в России – 20,6% (30–69 лет); в Китае – 10%; в США – до 24% (ВОЗ, 2009) [1,2]. По результатам различных исследований, частота МС среди беременных составляет от 12,3% до 38%, а среди беременных с ожирением достигает 85%. В ряде европейских стран, включая Россию и Беларусь, 25–30% населения имеют избыточную массу тела, а ожирением страдают 30–40% женщин трудоспособного возраста [7,10]. Актуальность проблемы ожирения, и связанного с ним МС, заключается в том, что количество лиц, страдающих этими заболеваниями, прогрессивно увеличивается [3,7].

Физиологическая беременность сопровождается гиперкоагуляцией и способствует реализации скрытой тромбофилии, не только в виде тромбозов, но и типичных акушерских осложнений, при наличии дополнительных факторов риска (к ним относится МС) может происходить потенцирование эффектов тромбофилии у беременных [5]. У беременных с МС выявлено тромбофилическое состояние, связанное с повышенным содержанием PAI-1, фибриногена, что не только увеличивает тромбогенный потенциал, но и может являться причиной нарушения имплантации, инвазии



трофобласта и плацентации [8]. Неполноценная инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий могут приводить к нарушению плацентарной перфузии, что может быть связано с риском развития осложнений беременности (F. Botet и соавт., 1997; H. Carp, 2004; I. Pabinger и соавт., 2005). В результате, в условиях вазоспазма, повышения вязкости и образования микротромбов нарушается микроциркуляция в сосудах плаценты, почек, печени, головного мозга, развивается хронический ДВС-синдром, приводящий к прогрессированию симптомов плацентарной недостаточности, преэклампсии, задержке развития плода; способствуют ишемическим повреждениям жизненно важных органов матери, развитию тромбозов и антенатальной гибели плода. Частота встречаемости плацентарной недостаточности у беременных с МС превышает средние популяционные показатели почти в 3 раза: 19,2% у страдающих МС против 6,5% среди беременных с физиологически протекающей беременностью [9].

Клинический анализ реологических свойств крови является такой же необходимостью, как и изучение системы гемостаза. Комплекс гемостазиологических и реологических исследований характеризует условия циркуляции крови в различных отделах сосудистого русла, определяет факторы, непосредственно влияющие на внутрисосудистую циркуляцию и их взаимодействие.

При МС оценка реологических показателей имеет особую значимость, т.к. тромботический потенциал при МС усиливается вследствие действия совокупности разных патогенетических факторов (повреждение эндотелия, активация свертывания крови и тромбоцитов, снижение активности фибринолиза, повышение уровня фибриногена и PAI-1, дислипидемия и гиперинсулинемия), влияющих на гемореологические показатели [4].

Основным гемореологическим показателем является вязкость крови, которая зависит от следующих факторов: гематокрита, вязкости плазмы, ионного и белкового состава крови, температуры, агрегации и деформации эритроцитов. Величина вязкости плазмы является функцией концентрации белковых компонентов, наибольший вклад вносит уровень фибриногена. Однако, в здоровом организме влияние изменений вязкости плазмы на вязкость цельной крови незначительно. Изменение белкового состава происходит при различных заболеваниях, в том числе, при увеличении уровня фибриногена у беременных с МС (в этих условиях роль плазменных факторов в повышении вязкости крови весьма существенна). Таким образом, при патологических состояниях вязкость цельной крови и агрегационная способность эритроцитов в значительной мере зависят от вязкости плазмы, которая, в первую очередь, обусловлена уровнем фибриногена [5,6,12]. У пациентов с МС на величину вязкости плазмы и крови, агрегационные свойства эритроцитов также может оказывать влияние и дислипидемия: повышение содержания ХС-ЛПНП, ТГ и ОХС.

В ряде исследований установлено, что распределение средних величин скорости сдвига в системе кровообращения колеблется от 530–470 с<sup>-1</sup> в капиллярах и больших артериях до 0–30 с<sup>-1</sup> в венах и малых венах. Рекомендуемый диапазон скоростей сдвига при вискозиметрическом измерении обусловлен тем, что вязкость крови при низких скоростях сдвига до (10÷20) с<sup>-1</sup> характерна для сосудов микроциркуляторного русла. В интервале (20÷75) с<sup>-1</sup> – для артерий малого и среднего калибра, а высокие скорости сдвига более (100÷150) с<sup>-1</sup> моделируют кровоток в артериях крупного калибра [5].

Оценка вязкости при различных скоростях сдвига приобретает особое значение в связи с формированием фетоплацентарного комплекса в условиях вазоспазма и тромбофилии, а также наличием у беременных с МС следующих нарушений: снижение магистрального кровотока, в частности по церебральным, коронарным и маточным артериям; повышение периферического сосудистого сопротивления, что приводит к увеличению нагрузки на миокард, способствуя развитию гипертрофии; депонирование крови в венозной системе и снижение её возврата к сердцу [4].

Особенности реологических свойств крови при МС, взаимосвязь реологических изменений у беременных с МС и гестационных осложнений, а также возможности снижения тромботического потенциала и частоты развития гестационных осложнений у беременных с МС в современной литературе описаны не в полном объеме.

Комплексная оценка реологических и гемостазиологических показателей позволяет более глубоко оценить изменения, происходящие при МС, а также рассмотреть возможности их коррекции.

**Цель работы.** Определить гемореологические показатели (вязкость цельной крови и плазмы у беременных с метаболическим синдромом), установить взаимосвязь между гемореологическими показателями и развитием ХФПН и ХГП у беременных с метаболическим синдромом.

**Материал и методы.** Основную группу (n=59) составили беременные с метаболическим синдромом. Всем беременным при постановке диагноза использовали критерии Американской Ассоциации клинических эндокринологов (ААСЕ, 2002): 2 и более из 3 основных критериев (наличие АГ, инсулинорезистентности, дислипидемии) и дополнительный – ИМТ>25кг/м<sup>2</sup> (накануне беременности), возраст более 40 лет и СПКЯ в анамнезе.



После полного клинико-лабораторного обследования и постановки диагноза МС беременным определены реологические показатели (вязкость цельной крови при различных скоростях сдвига, вязкость плазмы, показатель консистенции, индекс течения) в III гестационных периодах.

Измерения вязкости образцов крови (плазмы) проведены на реометре «Brookfield LVDV-III Ultra CP» (шпindelь CPE-40, чашка CPE-44Y) с термостатом «Brookfield TC-102» при температуре  $37\pm 0,5^\circ\text{C}$ : для крови – в диапазоне скоростей сдвига  $37,5\text{--}525\text{ c}^{-1}$ , для плазмы – в диапазоне скоростей сдвига  $225\text{--}525\text{ c}^{-1}$ .

Для сравнения качественных и количественных признаков применялся нелинейный регрессионный анализ. Различия между величинами считали значимыми при величине ошибки менее 5% ( $p < 0,05$ ).

**Полученные результаты.** При построении логистической регрессионной модели учитывали вискозиметрические показатели (вязкость цельной крови при  $\gamma=525\text{ c}^{-1}$ ,  $\text{мПа}\times\text{с}$  вязкость цельной крови при  $\gamma=37,5\text{ c}^{-1}$ ,  $\text{мПа}\times\text{с}$ , вязкость плазмы,  $\text{мПа}\times\text{с}$ , К, параметр консистенции,  $\text{мПа}\times\text{с}^n$ ; N, индекс течения) и гематологические показатели (уровень Д-димера и уровень фибриногена) для установления их взаимосвязи с наличием ХФПН и ХГП, связи с преждевременными родами у пациентов с МС.

По результатам анализа течения гестационного периода была выявлена высокая частота угрозы прерывания беременности на ранних сроках – 54,2% (32), преждевременных родов – 16,9% (10), что можно связать с нарушениями имплантации и инвазии трофобласта, свойственных МС [10]. Патологическая плацентация может способствовать формированию ХФПН, ХГП которые были выявлены у 61,0% (36) беременных основной группы.

Полученные результаты вискозиметрического исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамические изменения гемореологических и гемостазиологических показателей у беременных с метаболическим синдромом, Me (25%–75%)

Исследуемые показатели	1 гестационный период	2 гестационный период	3 гестационный период
Вязкость цельной крови при $\gamma=525\text{ c}^{-1}$ , $\text{мПа}\times\text{с}$	3,45(3,11–3,69)	3,56(3,44–3,75)	3,54(3,41–3,69)
Вязкость цельной крови при $\gamma=37,5\text{ c}^{-1}$ , $\text{мПа}\times\text{с}$	3,9(3,62–4,11)	3,71(3,58–3,92)	3,78(3,59–4,01)
Параметр консистенции (К), $\text{мПа}\times\text{с}^n$	4,73(4,48–5,02)	4,85(4,48–5,13)	4,65(4,44–5,01)
Индекс течения (n)	0,889(0,823–0,923)	0,876(0,84–0,9)	0,835(0,807–0,87)
Уровень фибриногена, г/л	4,7(4,2–5,2)	5,8(5,4–6,2)	6,6(6,2–7,1)
Вязкость плазмы, $\text{мПа}\times\text{с}$	1,19(1,12–1,27)	1,42(1,343–1,48)	1,42(1,3–1,47)
Уровень D-димера, мкг/мл	1,01(0,8–1,3)	1,3(1,2–1,5)	1,52(1,3–1,85)

Результаты построения логистической регрессионной модели представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Взаимосвязь гемореологических показателей в 1 триместре беременности с развитием ХФПН и ХГП во 2 и 3 триместре беременности

Исследуемые показатели	Вязкость плазмы, $\text{мПа}\times\text{с}$	Вязкость цельной крови при $\gamma=525\text{ c}^{-1}$ , $\text{мПа}\times\text{с}$	Вязкость цельной крови при $\gamma=37,5\text{ c}^{-1}$ , $\text{мПа}\times\text{с}$	Параметр консистенции (К), $\text{мПа}\times\text{с}^n$	Индекс течения (n)	Уровень фибриногена, г/л	Уровень D-димера, мкг/мл
ХФПН, ХВГП n=36	$\chi^2=13,6\text{ p}=0,05\text{ B0}=13,0$						
Преждевременные роды, n=10	$\chi^2=10,1\text{ p}=0,184\text{ B0}=14,0$						

По результатам исследования получены статистически значимые результаты взаимосвязи между гемореологическими показателями в I триместре и развитием ХФПН и ХГП у беременных синдромом.

**Заключение.** У беременных с метаболическим синдромом изменения гемореологических показателей присутствуют с I триместра беременности, в последующем приводящие к формированию ХФПН, что определяет необходимость проведения профилактических мероприятий у таких пациентов до 14 недель беременности.

#### Литература

1. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and international association for the Study of Obesity / K. G. Alberti [et al.] // *Circulation*. – 2009. – 120, № 16. – P. 1640–1645.
2. IDF. Worldwide definition of the metabolic syndrome [Electronic resource]. – 2005. – Mode of access: <http://www.idf.org>. – Date of access: 28.04.2013.
3. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study / E. Bonora [et al.] // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 47, № 10. – P. 1643–1649.
4. Tanashian, M. M. Chronic cerebrovascular diseases, metabolic syndrome and the status of hemorrheological and hemostatic systems / M. M. Tanashian [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2010. – Vol. 82, № 10. – P. 19–24.
5. Виланская, С. В., Реологические свойства цельной крови ревматологических больных / С. В. Виланская, В. А. Мансуров, Н. П. Митьковская // *Инженер.-физ. журн.* – 2000. – Т. 73, № 4. – С. 792–795.
6. Гемостазиология в клинической и лабораторной практике : учеб. пособие / В. С. Камышников [и др.]. – Минск : Адукацыя і выхаванне, 2011. – 320 с. : ил.
7. Данилова, Л. И. Сахарный диабет и беременность: учеб.-метод. пособие / Л. И. Данилова, И. И. Бурко, З. В. Забаровская. – Минск, 2010. – 33 с.
8. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария [и др.]. – М. : МИА, 2006. – 480 с. – 11
9. Передеряева, Е. Б. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом : дис. ... канд. мед. наук :14.00.01 / Е. Б. Передеряева. – М., 2006. – 127 с.
10. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр // *Практ. медицина*. – 2010. – № 5. – С. 81–101.
11. Тетруашвили, Н. К. Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 ; Н. К. Тетруашвили ; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова Федер. агентства по высокотехнологич. мед. помощи. – 2008. – 48 с.
12. Шилов, А. М. Изменение реологических свойств крови у больных с метаболическим синдромом / А. М. Шилов [и др.] // *Рус. мед. журн.* – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 200–204.

## INTERRELATION OF HEMOREOLOGICAL INDICES WITH DEVELOPMENT OF CHRONIC FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY IN PREGNANCY WITH METABOLIC SYNDROME

Eshenko A.V.<sup>1</sup>, Sushkova O.O.<sup>1</sup>, Vilanskaya S.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child"*  
*Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Heat and Mass Transfer Institute named after A.V. Lykov*  
*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The onset of pregnancy and the formation of the fetoplacental complex in the metabolic syndrome occurs in conditions of endothelial dysfunction and vasospasm, changes in hemorrheological parameters (increase in the viscosity of whole blood and plasma, increase in the consistency parameter and decrease in the flow index), which can lead to placental insufficiency, ICE, and other vascular pathology.

**Key words:** metabolic syndrome, hemorrheological indices, chronic fetoplacental insufficiency.

*Поступила 31.08.2017*

# АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН И ЭСТРАДИОЛ–ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ГИПЕРСТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Жуковская С.В., Можейко Л.Ф.

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

**Резюме.** Целью исследования являлось выявление наиболее надежных прогностических критериев развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В исследование включены 320 пациенток, которым применялась схема овариальной стимуляции с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Были определены пороговые уровни гормонов, превышение которых свидетельствовало о высоком риске развития синдрома гиперстимуляции яичников: АМГ – 3,5 нг/мл, эстрадиол в день назначения триггера финального дозревания ооцитов – 1804,05 пг/мл, эстрадиол на 5 день после переноса эмбрионов – 867,4 пг/мл. Доказано, что именно вышеуказанные параметры являются наиболее ценными прогностическими маркерами развития СГЯ.

**Ключевые слова:** антимюллеров гормон, синдром гиперстимуляции яичников.

**Введение.** Своевременное выявление факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) является одной из приоритетных задач современной репродуктивной медицины, т.к. профилактика СГЯ позволяет снизить частоту осложнений ВРТ и повысить эффективность экстракорпорального оплодотворения, тем самым оказывая благоприятное влияние на демографическую ситуацию. В 2007–2008 гг. были проведены проспективные исследования, в ходе которых учеными высказано мнение о высокой прогностической ценности определения уровня антимюллерова гормона (АМГ) с целью выявления высокого риска развития СГЯ. В частности, в работах Lee et al. (2008) и Nardo et al. (2008) определены пороговые уровни АМГ, при превышении которых следует прогнозировать развитие синдрома гиперстимуляции яичников [1,2]. Результаты исследований, проведенных Lee et al. (2008), свидетельствуют о том, что определение уровня АМГ имеет большее выраженную прогностическую значимость в сравнении с возрастом и индексом массы тела, равную прогностическую ценность в сравнении с подсчетом количества антральных фолликулов (КАФ) и определением содержания эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов [1]. Однако в указанной работе не исследовали уровень эстрадиола в сыворотке крови на пятый день после переноса эмбрионов что не позволяло оценить наиболее значимые факторы риска развития позднего СГЯ. Кроме того, не выделены пороговые уровни эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов и на пятый день после переноса эмбрионов (ПЭ), превышение которых необходимо учитывать при выборе тактики дальнейшей овариальной стимуляции и проведения дополнительных профилактических мероприятий. Некоторые исследователи оценивали пороговые значения АМГ для развития СГЯ, однако полученные результаты значительно варьировали: от 1,5 нг/мл согласно исследованиям Salmassi et al. (2015) до 5 нг/мл, согласно данным исследований Kwee et al. [3,4]. В то же время, собственные наблюдения и проведенный анализ литературы по проблеме СГЯ свидетельствуют о необходимости проведения углубленных исследований с целью определения не только пороговых значений АМГ, но и уровня эстрадиола для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников в программах ВРТ, что позволит снизить частоту осложнений ВРТ и повысить эффективность метода.

**Цель исследования:** обосновать целесообразность определения уровней АМГ и эстрадиола в программах ВРТ с целью профилактики развития СГЯ и повышения эффективности ВРТ, определить пороговые значения указанных гормонов, при превышении которых наблюдается повышение риска развития СГЯ.

**Задачи исследования:**

1. Определить пороговые значения АМГ, эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов и на 5-й день после переноса эмбрионов для прогнозирования развития СГЯ в программах ВРТ.
2. Обосновать прогностическую и диагностическую ценность определения уровней АМГ и эстрадиола в программах ВРТ с целью профилактики СГЯ.
3. Сравнить прогностическую ценность различных предикторов СГЯ: возраст, ИМТ, уровень АМГ в сыворотке крови до начала овариальной стимуляции, содержание сывороточного эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов и на 5-й день после переноса эмбрионов, количество полученных фолликулов.

**Материалы и методы исследования.** Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 320 женщин, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения в «Центре репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь) в период с 2014 по 2016 гг. Все пациентки прошли предварительное обследование и подготовку к экстракорпоральному оплодотворению согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь №54 от 01.06.2012 г.

В исследуемую группу вошли 320 пациенток, индукцию суперовуляции которым проводили с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона с 21 дня менструального цикла с последующим назначением фоллитропина альфа и хориогонадотропина альфа. Помимо стандартного обследования, проводилось определение уровня антимюллера гормона в сыворотке крови до начала контролируемой овариальной стимуляции, в процессе экстракорпорального оплодотворения дважды определялся уровень эстрадиола в сыворотке крови: в день введения триггера финального дозревания ооцитов и на пятый день после переноса эмбрионов (ПЭ).

Диагностика и классификация СГЯ осуществлялась в соответствии с руководством практического комитета «Американского Общества Репродуктивной Медицины» [5]. Критериями развития СГЯ средней степени тяжести считали размер яичников более 8 см в диаметре, сонографически диагностированный асцит, гематокрит 40–45% и другие.

При высоком риске развития СГЯ и клинико-лабораторном подтверждении СГЯ средней степени тяжести для предупреждения перехода СГЯ в тяжелую степень отменялся перенос эмбрионов с их криоконсервацией. Перенос эмбрионов затем осуществлялся в последующем естественном цикле без назначения гонадотропинов. Благодаря вышеуказанной методике, в ходе наших исследований не было отмечено ни одного случая развития СГЯ тяжелой степени.

Для статистической обработки полученных результатов нами использовалась персональная ЭВМ с программами Microsoft Excel, MedCalc, Statistica 8.0. Проверка на соответствие закону распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, распределение переменных считалось отличным от нормального. Прогностическая ценность факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников оценивалась с помощью анализа ROC-кривой. Также проводился анализ влияния независимых факторов на зависимую переменную (наличие синдрома гиперстимуляции яичников) методом множественной логистической регрессии.

**Результаты исследования и обсуждение.** Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика группы по основным исследуемым параметрам

Параметры	Исследуемая группа n=320
Величины	ME[LQ;UQ]
Возраст, лет	32,00 [30,00; 36,00]
АМГ, нг/мл	1,809 [0.705; 3.445]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22.400 [19.20; 25.40]
Длительность стимуляции, дни	10,00 [9,00; 11,00]
Эстрадиол в день введения триггера, пг/мл	976,30 [362,45; 1517,17]
Эстрадиол на 5 день после ПЭ, пг/мл	183,15 [84,55; 644,10]
Количество фолликулов в день ТВП	8,00 [3,00; 10,00]
ФСГ, мМЕ/мл	6,15 [3,90; 8,60]
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	2100,00 [1725,00; 2400,00]

В исследуемой группе частота наступления беременности составила 35,9%; частота возникновения синдрома гиперстимуляции яичников – 10,0%. Отмена переноса эмбрионов в полость матки была проведена в 8,8% случаев ввиду риска развития синдрома гиперстимуляции яичников тяжелой степени.

Прогностическая эффективность факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников оценивалась с помощью анализа ROC-кривой с определением AUC (площадь под кривой), чувствительности и специфичности. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Прогностическая эффективность факторов риска развития СГЯ с помощью анализа ROC-кривой

Переменная	Площадь под кривой (AUC)	Пороговый уровень	Чувствительность	Специфичность	Прогностичность положительного результата	Прогностичность отрицательного результата	Значение Р (площадь = 0.5)
Возраст	0,722	29	56,25	80,90	24,6548	94,3318	<0,0001
АМГ	0,917	3,5	93,75	83,68	38,9602	99,1769	<0,0001
ИМТ	0,638	18,5	43,75	85,42	25,0043	93,1821	0,0178
Эстрадиол в день введения триггера	0,964	1804,05	93,75	93,06	60,0154	99,2593	<0,0001
Эстрадиол на 5 день после ПЭ	0,951	867,4	93,75	89,24	49,1894	99,2278	<0,0001
Количество фолликулов в день ТВП	0,813	8	90,62	59,03	19,7279	98,2651	<0,0001

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 2, наиболее эффективными прогностическими критериями развития СГЯ являлись следующие лабораторные показатели:

– уровень АМГ в сыворотке крови до начала контролируемой овариальной стимуляции: пороговый уровень АМГ 3,5 нг/мл (AUC=0,917, чувствительность 93,75, специфичность 83,68,  $p < 0,0001$ ; диагностическая ценность PPV=38,96, NPV=99,2);

– уровень эстрадиола в сыворотке крови в день введения триггера финального дозревания ооцитов: пороговый уровень 1804,05 пг/мл (AUC=0,964, чувствительность 93,75, специфичность 93,06,  $p < 0,0001$ ; диагностическая ценность PPV=60,0, NPV=99,3);

– уровень эстрадиола в сыворотке крови на пятый день после переноса эмбрионов: пороговый уровень 867,4 пг/мл (AUC=0,951, чувствительность 93,75, специфичность 89,24,  $p < 0,0001$ ; диагностическая ценность PPV=49,2, NPV=99,2).

Кроме того, нами проводился анализ влияния независимых факторов на зависимую переменную (наличие синдрома гиперстимуляции яичников) методом множественной логистической регрессии (таблица 3).

Таблица 3 – Анализ факторов риска СГЯ методом множественной логистической регрессии

Переменная	Коэффициент	Отношение шансов (OR)	95% ДИ	Значение Р
Возраст	-0,055578	0,9459	0,7919 – 1,1300	0,5401
АМГ	0,50843	1,6627	1,1715 – 2,3599	0,0044
ИМТ	0,036030	1,0367	0,8829 – 1,2173	0,6601
Эстрадиол в день введения триггера	0,0038932	1,0039	1,0015 – 1,0063	0,0017
Эстрадиол на 5 день после ПЭ	0,0026801	1,0027	1,0011 – 1,0043	0,0009
Количество фолликулов в день ТВП	-0,094371	0,9099	0,7026 – 1,1785	0,4745

Результаты исследований, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что наиболее значимыми факторами для прогнозирования развития СГЯ являются: антимюллеров гормон (отношение шансов 1,6627;  $P=0,0044$ ), уровень эстрадиола (отношение шансов 1,0039;  $P=0,0017$ )

в день введения триггера финального дозревания ооцитов и уровень эстрадиола на 5 день после переноса эмбрионов (отношение шансов 1,0027, P=0,0009).

**Выводы.** Определение антимюллера гормона до начала овариальной стимуляции, эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов и эстрадиола на пятый день после переноса эмбрионов является надежным способом прогнозирования риска развития СГЯ. При назначении схемы овариальной стимуляции с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона следует учитывать пороговый уровень указанных гормонов (антимюллеров гормон – 3,5 нг/мл, эстрадиол в день введения триггера финального дозревания ооцитов – 1804,05 пг/мл; эстрадиол на пятый день после переноса эмбрионов – 867,4 пг/мл). Полученные результаты необходимо учитывать при проведении контролируемой овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий с целью снижения риска развития синдрома гиперстимуляции яичников.

#### **Литература**

1. Lee M., Liu C., Huang C. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology cycles // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23. – P. 160–167.
2. Nardo L., Gelbaya T., Wilkinson H. Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictors of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 92. – P. 1586–1593.
3. Salmassi A., Mettler L., Hedderich J. Cut-off levels of anti-mullerian hormone for the prediction of ovarian response, in vitro fertilization outcome and ovarian hyperstimulation syndrome // Int. J. Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 9. – P. 157–167.
4. Kwee J., Schats R., McDonnell J. Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve // Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 90. – P. 737–743.
5. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90. – P. 188–193.

### **ANTI-MÜLLERIAN HORMONE AND ESTRADIOL LEVELS AS PROGNOSTIC MARKERS OF OVARIAN HYPERSTIMULATION SYNDROME IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES**

**Zhukovskaya S.V., Mozheiko L.F.**  
*Belarusian State Medical University*  
*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The aim of the research was to determine the most reliable prognostic criteria for predicting the development of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). The study included 320 women that underwent complex clinic and laboratory screening, and assisted reproductive technologies in “Center of Reproductive Medicine” (Minsk, Belarus) during 2014–2016. In protocols of ovarian stimulation with the use of GnRH agonists, cut-off AMH level was found out to be 3.5 ng/ml, estradiol on the day of maturation trigger administration cut-off level was estimated as 1804,05 pg/ml; estradiol cut-off level of day 5 after embryo transfer – 867,4 pg/ml. The method of multiple logistic regression was used to analyze the impact of independent factors on a dependent variable; the following results were obtained: AMH and estradiol levels are the most significant prognostic criteria of OHSS risk.

**Key words:** anti-mullerian hormone, ovarian hyperstimulation, estradiol.

*Поступила 14.07.2017*

### **ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

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

**Резюме.** Цель исследования: определить факторы, способствующие инфицированию вирусом гепатита С женщин репродуктивного возраста. Оценивались социальные и поведенческие характеристики, структура экстрагенитальной патологии, репродуктивная функция, наличие в анамнезе хирургических вмешательств, переливания компонентов крови и гинекологических заболеваний у 144 беременных женщин с верифицированным гепатитом С (группа 1) и 111 беременных без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи

(группа 2), выявлены основные социально-поведенческие и медицинские факторы риска инфицирования вирусом гепатита С.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, факторы риска, беременность.

**Введение.** По оценке экспертов, более 185 миллионов человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита С (ВГС) и 704 000 каждый год умирают в связи с заболеваниями, связанными с этой инфекцией [1,2]. Ежегодно в нашей стране выявляют более 4 тысяч новых случаев HCV-инфекции. К группе высокого риска инфицирования ВГС относятся потребители инъекционных наркотиков [3], реципиенты инфицированных компонентов крови, инвазивные медицинские вмешательства в учреждениях здравоохранения с неадекватными методами контроля HCV-инфекции [4], дети, рожденные от HCV-инфицированных матерей [5], половые контакты с HCV-инфицированными партнерами [6,7], ВИЧ-инфицированные пациенты [8], интраназальное употребление наркотиков [9], тату или пирсинг [10].

**Цель исследования** – определить факторы, способствующие инфицированию ВГС женщин репродуктивного возраста.

**Материал и методы исследования.** После получения письменного информированного согласия в исследование включены 255 беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях г. Минска. Основную группу (**группа 1**) составили беременные женщины с верифицированным гепатитом С (ГС) (N=144). Критерии включения в эту группу: верифицированный диагноз ГС. Группу сравнения (**группа 2**) составили беременные женщины без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи (N=111). Диагноз ГС выставлен на основании обнаружения в сыворотке крови антител к ВГС и РНК ВГС с использованием коммерческих наборов реагентов. Методом ИФА выявляли антитела к ВГС («ИФА-HCV-AT», ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии», Беларусь; «Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA», «Bio-Rad», Франция). Методом Real-Time-PCR выявляли и измеряли количественно РНК ВГС («РеалБест РНК ВГС количественный», ЗАО «Вектор-Бест», Российская Федерация). Статистическую обработку данных производили при помощи программы «Statistica 10.0» («StatSoft», USA). Для описания качественных признаков вычисляли долю (P) и ошибку доли (Sp) признака, для их сравнения использовали метод максимального правдоподобия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), точный критерий Фишера (ТКФ). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Нормальность распределения количественных признаков оценивали тестами Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднее квадратическое отклонение ( $M \pm SD$ ), критерий Стьюдента ( $t$ ), при ненормальном – медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля), критерий Манна-Уитни (U). Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Средний возраст пациенток основной группы  $29,6 \pm 4,73$  лет, группы сравнения –  $28,2 \pm 4,59$  лет ( $p = 0,02$ ). При включении в исследование брак не зарегистрирован у 40 ( $27,8 \pm 3,73\%$ ) беременных группы 1 против 13 ( $11,7 \pm 3,05\%$ ) беременных группы 2 ( $p = 0,002$ ). В повторном браке состояло больше ( $p = 0,003$ ) пациенток с ГС в сравнении с группой 2 – 19 ( $13,2 \pm 2,82\%$ ) и 3 ( $2,7 \pm 1,54\%$ ) соответственно. Среди беременных с ГС было больше ( $\chi^2 = 4,54$ ;  $p = 0,03$ ) пациенток, получивших только общее среднее образование – 38 ( $26,4 \pm 3,67\%$ ) случаев в группе 1 против 17 ( $15,3 \pm 3,42\%$ ) в группе 2, и меньше ( $\chi^2 = 9,55$ ;  $p = 0,002$ ) женщин с высшим образованием – 50 ( $34,7 \pm 5,7\%$ ) против 60 ( $54,1 \pm 4,73\%$ ) случаев соответственно. Среднее специальное образование имели 50 ( $34,7 \pm 5,7\%$ ) пациенток в группе 1 и 33 ( $29,7 \pm 4,34\%$ ) в группе 2, общее базовое образование – 5 ( $3,5 \pm 1,53\%$ ) женщин и одна соответственно, начальное образование – один случай в группе 1.

До ухода в отпуск по беременности не работало больше пациенток группы 1 в сравнении с группой 2 ( $p = 0,04$ ), что составило 39 ( $27,1 \pm 3,7\%$ ) случаев против 18 ( $16,2 \pm 3,5\%$ ). По роду профессиональной деятельности в 2,6 раза больше ( $p = 0,004$ ) работающих женщин с ГС были заняты в сфере обслуживания (37 ( $35,2 \pm 4,66\%$ ) в группе 1 и 16 ( $17,2 \pm 3,91\%$ ) в группе 2) и в 2,7 раза меньше ( $p = 0,009$ ) занимали должности в секторе экономики в сравнении с HCV-негативными беременными (12 ( $11,4 \pm 3,1\%$ ) и 24 ( $25,8 \pm 4,54\%$ ) соответственно).

На употребление наркотиков в анамнезе указали 36 ( $25 \pm 3,61\%$ ) пациенток группы 1, в группе 2 не выявлено ни одного случая наркотической зависимости ( $p < 0,001$ ). Женщины с ГС были больше подвержены пристрастию к курению табака в сравнении с группой 2 – 79 ( $54,9 \pm 4,15\%$ ) и 25 ( $22,5 \pm 3,96\%$ ) случаев соответственно ( $p < 0,001$ ). Длительность курения была больше среди беременных с ГС и составила 11 (8; 14,5) лет, в группе 2 – 6 (2; 10) лет ( $U = 396,5$ ;  $p < 0,001$ ).

Возраст начала половой жизни был меньше ( $U = 5554,0$ ;  $p < 0,001$ ) в группе 1 в сравнении с группой 2 и составил 17 (16; 18) и 18 (17; 19) лет. Беременные с ГС имели больше ( $U = 4924,0$ ;  $p < 0,001$ ) половых партнеров в течение жизни в сравнении с группой 2 – 5 (3; 10) и 3 (2; 5). Женщины группы 1 меньше ( $p = 0,03$ ) пользовались контрацепцией в сравнении с пациентками группы 2 – 114 ( $79,2 \pm 3,38\%$ )

против 99 (89,2±2,95%). Частота использования презерватива составила 44 (38,6±4,56%) случая в группе 1 и 51 (51,5±5,02%) в группе 2, гормональной контрацепции – 10 (8,8±2,65%) и 12 (12,1±3,28%), внутриматочной контрацепции – 4 (3,5±1,72%) и 1 (1,0±1,0%) соответственно. Предпочтение физиологическим методам контрацепции, в частности прерванному половому акту, отдавали в 1,8 раза больше ( $p=0,04$ ) пациенток с ГС в сравнении с НСV-отрицательными женщинами – 56 из 114 (49,1±4,68%) случаев против 35 из 99 (35,4±4,81%) соответственно.

Соматическая патология выявлена у 114 (79,2±3,38%) и 91 (82±3,65%) беременных соответственно группам. Сопутствующие инфекционные заболевания, имеющиеся только у НСV-инфицированных пациенток ( $p<0,001$ ), были представлены коинфекцией ВИЧ – 21 (14,6±2,94%) случай, вирусным гепатитом В (ВГВ) – у трех женщин, отрубевидным лишаем – один случай, ВИЧ-инфекцией и ВГВ – один случай.

Гинекологические заболевания в анамнезе имели 122 (84,7±3,0%) пациентки в группе 1 и 80 (72,1±4,26%) в группе 2 ( $p=0,01$ ). Невоспалительные заболевания половых органов выявлены у 76 (52,8±4,16%) и 59 (53,2±4,74%) женщин соответственно. В структуре невоспалительных заболеваний половых органов в обеих группах доминировала патология шейки матки – 58 (40,3±4,09%) и 49 (44,1±4,71%) случаев. До беременности эктопию шейки матки лечили 24 из 53 (45,3±6,84%) пациенток в группе 1 и 20 из 46 (43,5±7,31%) – в группе 2. Бесплодие предшествовало настоящей беременности в 23 (16±3,06%) и 12 (10,8±2,95%) случаях соответственно группам. Женщины с ГС страдали вторичным бесплодием в 17 (73,9±9,16%) случаях, что в 5,7 раза чаще ( $p=0,03$ ) в сравнении с НСV-отрицательными пациентками ( $n=4$ ; 33,3±13,6%). Аномальные маточные кровотечения наблюдались у 20 (13,9±2,88%) женщин в группе 1 и 11 (9,9±2,83%) в группе 2, эндометриоз – в трех и одном случаях, апоплексия яичника – у четырех и одной пациенток соответственно.

Пациентки с ГС чаще ( $\chi^2=4,51$ ;  $p=0,03$ ) отмечали воспалительные заболевания половых органов в анамнезе в сравнении с пациентками группы 2–23 (16,0±3,06%) против 8 (7,2±2,45%) случаев соответственно. Хроническим сальпингоофоритом страдали 22 (15,3±3,0%) пациентки в группе 1 и 8 (7,2±2,45%) в группе 2 ( $p=0,04$ ). Абсцесс бартолиновой железы имела одна женщина с ГС. Доброкачественные новообразования представлены лейомиомой матки (по 6 случаев в каждой группе) и новообразованием яичника (два случая в группе 1 и четыре – в группе 2).

Заболевания, передаваемые половым путем, в анамнезе имели 70 (48,6±4,17%) женщин в группе 1 и 43 (38,7±4,62%) в группе 2. Перенесенные до беременности венерические заболевания выявлены у 10 (6,9±2,11%) женщин с ГС и ни у одной НСV-отрицательной пациентки ( $p=0,006$ ), при этом гонореею и сифилис перенесли две и 8 (5,6±1,92%) пациенток с ГС соответственно. В анамнезе хламидиоз отметили 18 (12,5±2,76%) беременных группы 1 и 6 (5,4±1,88%) группы 2, уреаплазмоз – 19 (13,2±2,82%) и 4 (3,6±1,55%) соответственно, микоплазмоз – 6 (4,2±1,67%) и 4 (3,6±1,55%), генитальный герпес – 16 (11,1±2,62%) и 7 (6,3±2,31%), папилломавирусную инфекцию – 13 (9,0±2,72%) и 18 (16,2±3,5%), трихомониаз – по три случая в каждой группе.

Среди беременных с ГС преобладали ( $\chi^2=4,41$ ;  $p=0,04$ ) повторнобеременные женщины по сравнению с группой 2 – 106 (73,6±3,67%) против 68 (61,3±4,62%). Число беременностей в анамнезе у пациенток группы 1 было больше ( $U=6675,0$ ;  $p=0,02$ ) в сравнении с пациентками группы 2, в частности 57 (39,6±4,08%) и 29 (26,1±4,17%) женщин соответственно группам имели две беременности и более ( $p=0,02$ ). НСV-инфицированные пациентки в сравнении с НСV-отрицательными женщинами чаще ( $p=0,01$ ) имели одни роды в анамнезе – 68 (47,2±4,16%) и 35 (31,5±4,41%) случаев соответственно. К медицинским абортам прибегала каждая третья ( $n=54$ ; 37,5±4,03%) женщина в группе 1 и каждая шестая ( $n=19$ ; 17,1±3,57%) в группе 2 ( $p<0,001$ ). Два и более медицинских аборта в анамнезе указали 22 (15,3±3,0%) и 5 (4,5±1,97%) пациенток соответственно группам ( $p=0,006$ ).

Операции в анамнезе были у каждой второй ( $n=78$ ; 54,2±4,15%) беременной с ГС и у каждой третьей ( $n=40$ ; 36,4±4,57%) НСV-отрицательной пациентки ( $\chi^2=8,29$ ;  $p=0,004$ ). Частота хирургических вмешательств в анамнезе выше ( $t=6,06$ ;  $p<0,001$ ) у пациенток с ГС в сравнении с группой 2 и составила 78,5±3,43 и 43,2±4,7 случаев на 100 женщин соответственно. Группы сопоставимы по структуре оперативных вмешательств: операция на органах желудочно-кишечного тракта – 30 (20,8±3,38%) и 15 (13,5±3,24%) соответственно, кесарево сечение – 16 (11,1±2,62%) и 5 (4,5±1,97%), операция на придатках матки – 12 (8,3±2,3%) и 6 (5,4±2,15%), операция при травме – 12 (8,3±2,3%) и три случаев, вскрытие абсцесса – 8 (5,6±1,92%) и два, удаление новообразования – 5 (3,5±1,53%) и 4 (3,6±1,77%), операция на ЛОР-органах – 5 (3,5±1,53%) и три, пластическая операция – 5 (3,5±1,53%) и два, грыжесечение – один и три случаев, операция на щитовидной железе – два и один, диагностическая операция – один и три, флебэктомия и операция на органах глаза – три и два случаев в группе 1. Переливание компонентов крови было у 19 (13,2±2,82%) и 3 (2,7±1,54%) пациенток соответственно группам ( $p=0,003$ ). Наиболее значимые факторы риска инфицирования ВГС приведены в таблице 1.



Таблица 1 – Факторы риска инфицирования ВГС женщин репродуктивного возраста

Фактор	Группа 1 (N=144), n (P±Sp,%)	Группа 2 (N=111), n (P±Sp,%)	ОШ; 95% ДИ	Уровень значимости
<b>I. Социально-поведенческие факторы</b>				
Возраст беременной ≥29 лет	81 (56,3±4,13)	46 (41,4±4,68)	1,82; 1,46–2,26	$\chi^2=5,5$ ; p=0,02
Общее среднее, базовое или начальное образование	44 (30,6±3,84)	18 (16,2±3,5)	2,27; 1,84–2,80	$\chi^2=7,0$ ; p=0,008
Не работает	39 (27,1±3,7)	18 (16,2±3,5)	1,92; 1,54–2,39	$\chi^2=4,26$ ; p=0,04
Работа в сфере обслуживания	37/105 (35,2±4,66)	16/93 (17,2±3,91)	2,62; 2,04–3,35	$\chi^2=8,18$ ; p=0,004
Не состоит в браке	40 (27,8±3,73)	13 (11,7±3,05)	2,9; 2,36–3,55	$\chi^2=9,83$ ; p=0,002
Повторный брак	19 (13,2±2,82)	3 (2,7±1,54)	5,47; 4,46–6,71	$\chi^2=10,51$ ; p=0,003
Возраст начала половой жизни ≤17 лет	88 (61,1±4,06)	42 (37,8±4,6)	2,58; 2,06–3,24	$\chi^2=13,59$ ; p<0,001
Число половых партнеров в течение жизни ≥4	97 (67,4±3,91)	43 (38,7±4,62)	3,26; 2,55–4,17	$\chi^2=20,74$ ; p<0,001
Отсутствие контрацепции	30 (20,8±3,38)	12 (10,8±2,95)	2,17; 1,73–2,73	$\chi^2=4,58$ ; p=0,03
Физиологическая контрацепция	56/114 (49,1±4,68)	35/99 (35,4±4,81)	1,77; 1,38–2,26	$\chi^2=4,11$ ; p=0,04
Употребление наркотических веществ	36 (25±3,61)	0	-	ТКФ; p<0,001
Курение	79 (54,9±4,15)	25 (22,5±3,96)	4,18; 3,38–5,17	$\chi^2=27,1$ ; p<0,001
Длительность курения ≥11 лет	36/68 (52,9±6,05)	5/23 (21,7±8,6)	4,05; 3,19–5,13	$\chi^2=5,56$ ; p=0,008
<b>II. Медицинские факторы</b>				
ВИЧ-инфекция	21 (14,6±2,94)	0	-	ТКФ; p<0,001
Венерические заболевания	10 (6,9±2,11)	0	-	ТКФ; p=0,006
Хирургические вмешательства в анамнезе ≥2	24 (16,7±3,11)	7 (6,3±2,31)	2,97; 2,37–3,72	$\chi^2=6,3$ ; p=0,01
Переливание компонентов крови	19 (13,2±2,82)	3 (2,7±1,54)	5,47; 4,46–6,71	ТКФ; p=0,003
Число беременностей ≥2	57 (39,6±4,08)	29 (26,1±4,17)	1,85; 1,50–2,29	$\chi^2=5,08$ ; p=0,02
Число медицинских аборт ≥2	22 (15,3±3,0)	5 (4,5±1,97)	3,82; 3,08–4,75	$\chi^2=7,68$ ; p=0,006
Одни роды в анамнезе	68 (47,2±4,16)	35 (31,5±4,41)	1,94; 1,57–2,40	$\chi^2=6,41$ ; p=0,01
Гинекологические заболевания	122 (84,7±3,0)	80 (72,1±4,26)	2,15; 1,53–3,01	$\chi^2=6,09$ ; p=0,01
Хронический сальпингоофорит	22 (15,3±3,0)	8 (7,2±2,45)	2,32; 1,81–2,97	$\chi^2=4,12$ ; p=0,04
Вторичное бесплодие	17/23 (73,9±9,16)	4/12 (33,3±13,6)	5,67; 2,99–10,74	ТКФ; p=0,03

**Обсуждение.** Женщины с ГС в сравнении с HCV-отрицательными пациентками были старше (29,6±4,73 лет), чаще имели только общее среднее образование с последующим трудоустройством в сфере обслуживания или не имели постоянного места работы, имели большее число половых партнеров в течение жизни и раннее начало половой жизни, использовали физиологические методы контрацепции. Каждая четвертая (27,8±3,73%) HCV-инфицированная пациентка не регистрировала брак, каждая восьмая (13,2±2,82%) – состояла в повторном браке. Женщины с ГС были больше подвержены пристрастию к употреблению наркотиков и длительному курению, в 17,4±3,16% случаев

имели сопутствующие инфекционные заболевания, в 84,7±3,0% случаев имели в анамнезе гинекологические заболевания, в том числе воспалительные заболевания половых органов, вторичное бесплодие и венерические болезни. Больше число женщин с ГС в сравнении с HCV-отрицательными пациентками были повторно беременными ( $p=0,04$ ), имеющими одни роды и/или медицинский аборт в анамнезе. У каждой второй (54,2±4,15%) пациентки с ГС были хирургические вмешательства в анамнезе, у каждой восьмой (13,2±2,82%) – переливание компонентов крови.

**Заключение.** Факторами, способствующими инфицированию ВГС женщин репродуктивного возраста, явились такие социально-поведенческие характеристики, как возраст пациентки 29 лет и старше ( $p=0,02$ ), возраст начала половой жизни 17 лет и младше ( $p<0,001$ ), четыре и более половых партнера в течение жизни ( $p<0,001$ ), отсутствие контрацепции ( $p=0,03$ ) или использование физиологических методов контрацепции ( $p=0,04$ ), употребление наркотических веществ ( $p<0,001$ ), активное курение ( $p<0,001$ ) в течение 11 лет и более ( $p=0,008$ ). Вероятность инфицирования ВГС возрастала, если женщина не состояла в браке ( $p=0,002$ ) или имела повторный брак ( $p=0,003$ ), не работала ( $p=0,04$ ) или имела профессиональную занятость в сфере обслуживания ( $p=0,004$ ), имела общее среднее, базовое или начальное образование ( $p=0,008$ ). Медицинскими факторами риска инфицирования ВГС являлись ВИЧ-инфекция ( $p<0,001$ ), перенесенные венерические заболевания ( $p=0,006$ ), два и более хирургических вмешательства в анамнезе ( $p=0,01$ ), переливание компонентов крови ( $p=0,003$ ), гинекологические заболевания ( $p=0,01$ ), в частности хронический сальпингоофорит ( $p=0,04$ ) и вторичное бесплодие ( $p=0,03$ ). Вероятность инфицирования увеличивалась у пациенток с двумя и более беременностями в анамнезе ( $p=0,02$ ), двумя и более медицинскими абортами ( $p=0,006$ ) или одними родами в анамнезе ( $p=0,01$ ).

#### Литература

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57 (4): 1333 – 42.
2. GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990 – 2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385:117–171.
3. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet*. 2011; 378 (9791): 571–583.
4. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5 (9): 558–567.
5. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis*. 2005;192(11): 1880–1889.
6. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatology*. 2013; 57 (3): 881–889.
7. Tohme RA, Holmberg SD. Is sexual contact a major mode of hepatitis C virus transmission? *Hepatology*. 2010; 52 (4): 1497–1505.
8. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S 33–42.
9. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, et al. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 89(1): 1–12.
10. Scheinmann R, Hagan H, Lelutiu-Weinberger C, Stern R, Des Jarlais DC, Flom PL, et al. Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2007; 89(1): 1–12.

## RISK FACTORS FOR INFECTION WITH HEPATITIS C VIRUS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Znovets T.V.

*Belarusian State Medical University  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary** The purpose of the study was to determine the factors contributing to the infection of hepatitis C virus in women of reproductive age. Social and behavioral characteristics, the structure of extragenital pathology, reproductive function, history of surgical interventions, transfusion of blood components and gynecological diseases in 144 pregnant women with verified hepatitis C (group 1) and 111 pregnant women without laboratory markers of viral infections with a parenteral transmission mechanism (group 2) are assessed. The main socio-behavioral and medical risk factors for hepatitis C virus infection have been identified.

**Key words:** viral hepatitis C, risk factors, pregnancy.

*Поступила 03.07.2017*

## КРУПНЫЙ ПЛОД В СИСТЕМЕ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ

Кажина М.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** Ожирение и избыточное питание беременной женщины программируют метаболизм плода и новорожденного на развитие макросомии. Проведенное исследование показало, что факторами, достоверно повышающими частоту рождения крупных детей, являются индекс массы тела (ИМТ) матери до беременности более  $30 \text{ кг/м}^2$  и прибавка массы тела более 16 кг. В группе матерей с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  достоверно больше рожденных крупными, что подтверждает внутриутробное программирование роста ИМТ у потомства.

**Ключевые слова:** фетальное программирование, индекс массы тела, макросомия.

**Введение.** Избыточная масса тела и ожирение женщины накануне и во время беременности повышают риск неблагоприятного программирования метаболизма плода с развитием избыточной жировой ткани и снижением чувствительности к инсулину [1,2]. Женщины, вступающие в период беременности с избыточной массой тела или набирающие избыточный вес во время беременности, закладывают основу для передачи эпидемии ожирения из поколения в поколение [1]. Показатель индекса массы тела (ИМТ) более 30 у женщины до беременности является прямым предиктором развития ожирения у ребенка. Существует прямая корреляционная зависимость показателей избыточного набора массы тела во время беременности и развития ожирения у ребенка в последующем. Дети, матери которых имели избыточную массу тела или переждали во время беременности, как правило, при рождении имеют большой вес, а в последующем страдают различными метаболическими нарушениями [2].

**Цель работы** – установить частоту и показать влияние на развитие макросомии плода и новорожденного ИМТ матери до беременности, прибавки массы тела за беременность и массы матери при рождении.

**Материалы и методы исследования.** Исследована динамика показателя частоты рождения детей с массой тела 4000 г и более по Гродненскому региону за период с 2003 по 2016 гг. С 2014 года наметилась отчетливая тенденция к увеличению данного показателя. Выявлены достоверные различия по критерию доли крупных детей в общем количестве живорожденных за 2014, 2015, 2016 годы (10,32%, 10,30%, 10,38%) по сравнению с 2003, 2004, 2005, 2006 годами (9,26%, 8,95%, 8,81%, 9,13%;  $p < 0,01$ ).

Проведен ретроспективный анализ 2000 историй родов женщин, закончивших беременность в акушерских стационарах г. Гродно, Беларусь, за период 2014–2016 гг.

Первое направление поиска. Для установления факторов влияния на развитие макросомии плода и новорожденного все родильницы были разделены на две группы в зависимости от массы рожденных ими детей: основная – 4000 г и более, группа сравнения – от 2500 до 3999 г (отобраны случайным образом). В каждой группе анализировались материнские показатели: масса матери при рождении (данные анкетирования), ИМТ матери до беременности, прибавка массы тела за беременность.

Второе направление поиска. Все родильницы были разделены на три группы в зависимости от показателя ИМТ до беременности: менее  $25 \text{ кг/м}^2$ , от 25 до  $29,9 \text{ кг/м}^2$ ,  $30 \text{ кг/м}^2$  и более. В сформированных группах оценивалась доля крупных новорожденных.

Третье направление поиска. Все родильницы были разделены на три группы в зависимости от показателя прибавки массы тела за беременность: менее 12 кг, 12–16 кг, более 16 кг. В сформированных группах оценивалась доля крупных новорожденных.

В анализе данных использованы стандартные методы статистической отчетности. Статистические расчеты выполнялись с помощью программы Statistica 7.0.

**Результаты исследования и обсуждение.** При сравнении материнских факторов в группе родивших крупных детей и группе родивших детей с нормальной массой получены достоверные различия по показателям удельного веса матерей с исходным ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  и удельного веса матерей, прибавивших за беременность более 16 кг. Достоверных различий между группами по показателю массы матери при рождении не выявлено. Доля крупных новорожденных достоверно выше в группе матерей с исходным ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$ , по сравнению с группами с ИМТ менее  $30 \text{ кг/м}^2$ . Получены достоверные различия по показателю массы матери при рождении между группами родильниц с исходным ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  и группами с ИМТ менее  $25 \text{ кг/м}^2$  и  $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ . Удельный вес крупных новорожденных достоверно выше в группе родильниц с прибавкой массы тела более 16 кг относительно групп матерей, которые прибавили менее 12 кг и 12–16 кг за беременность. Зависимости показателя прибавки массы тела за беременность от исходного ИМТ и от массы матери при рождении не выявлено.

**Заключение.** Таким образом, развитие макросомии плода и новорожденного есть индикатор влияния обменных нарушений материнского организма при ожирении и избыточной массе на программирование метаболического статуса потомства.

#### **Литература**

1. Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Матаев С.И., Полякова В.А. Значение ожирения в фетальном программировании хронических заболеваний // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2.; URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26282>.
2. Дзгоева Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 10–17. doi: 10.14341/OMET2015310–17.

## **LARGE NEWBORN IN SYSTEM OF FETAL PROGRAMMING**

**Kazhyna M.V.**

*Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** Obesity and over-nutrition of pregnant females influences on metabolism of fetus and neonatal development of baby and leads to macrosomia (fetal programming). The study found that factors which could increase the frequency of the newborns with greater weight are females' body mass index (BMI) more than 30 kg/m<sup>2</sup> and gain in weight more than 16 kg. In the group of mothers with a BMI more than 30 kg/m<sup>2</sup> we revealed the significantly more newborns with overweight. Data received confirm the effect of fetal programming of BMI in children.

**Key words:** fetal programming, body mass index, macrosomia.

## **ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ В ГРОДНО И ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Курбат Е.А.<sup>1</sup>, Разина С.А.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>УЗ Гродненского областного исполнительного комитета  
г. Гродно, Республика Беларусь*

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

**Резюме.** Оценена эффективность работы областного клинико–диагностического отделения (далее – КДО) «Брак и семья» и 2-х межрайонных КДО «Брак и семья» г. Гродно, направленная на улучшение и стабилизацию показателей демографической безопасности Гродненской области.

**Ключевые слова:** планирование семьи, репродуктивное здоровье, бесплодие, показатели демографической безопасности.

**Введение.** Право на планирование семьи, на свободное и ответственное родительство является международно признанным правом каждого человека.

Планирование семьи необходимо для рождения желанных здоровых детей, сохранения здоровья женщины, достижения гармонии в психосексуальных отношениях в семье, осуществления жизненных планов.

В основу выполнения задач подпрограммы 1 «Семья и детство» Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы заложено дальнейшее развитие службы планирования семьи и охраны мужского здоровья.

**Цель исследования:** оценить эффективность работы областного отделения «Брак и семья» и 2-х межрайонных КДО «Брак и семья» г. Гродно, направленную на улучшение и стабилизацию показателей демографической безопасности Гродненской области.

**Материал и методы исследования.** В основу работы положено ретроспективное и проспективное изучение статистических данных эффективности лечения женского и мужского бесплодия, гинекологической и эндокринной патологией у пациентов, находящихся на лечении в областном и 2-х межрайонных КДО «Брак и семья» г. Гродно, а также анализ статистических показателей здравоохранения Гродненской области с 2012 года по 2016 год.

**Результаты исследования и обсуждение.** С учетом актуальности данной проблемы и с целью обеспечения реализации права на материнство, отцовство и создание семьи на уровне, необходимом

для поддержания и повышения репродуктивной способности населения, созданы и функционируют в соответствии с приказом управления здравоохранения Гродненского областного исполнительного комитета и учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» от 08.01.2008 №4/4 «О дальнейшем совершенствовании службы планирования семьи в Гродненской области» областное КДО «Брак и семья» на базе УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» (далее – УЗ «ГОКПЦ»), и приказом ГУЗ «Гродненская центральная городская поликлиника» № 149–ОД от 25.04.2011 г. «О совершенствовании оказания специализированной медицинской помощи женскому населению г. Гродно и Гродненского района» межрайонные КДО «Брак и семья» на базе женской консультации № 2 ГУЗ «Гродненская центральная городская поликлиника» (далее – ГУЗ «ГЦГП») и женской консультации № 5 ГУЗ «Городская поликлиника № 6 г. Гродно» (далее – ГУЗ «ГП № 6 г.Гродно»).

Структура областного КДО «Брак и семья» включает кабинеты: акушерско-гинекологический по лечению бесплодия, кабинет врача-уролога по лечению мужского бесплодия, по невынашиванию беременности, по гинекологической эндокринологии, по профилактике онкозаболеваний репродуктивной системы женщин, по планированию семьи, по консультированию беременных, врача-психотерапевта.

Межрайонные КДО «Брак и семья» включают кабинеты: планирования семьи, невынашивания беременности, кабинет ультразвуковой диагностики, кабинет врача-терапевта, профилактики и ранней диагностики рака органов репродуктивной системы женщин, психотерапевтической и психологической помощи.

Медицинскую помощь по вопросам планирования семьи в женских консультациях районов области также оказывают 42 участковых врача акушера-гинеколога.

На диспансерном учете по бесплодию в женских консультациях районов Гродненской области на 1.01.2017 г. состояло 549 женщин, из них 291 женщина (53%) проконсультирована в кабинете по бесплодию КДО «Брак и семья» УЗ «ГОКПЦ».

Активно лечилась в кабинете по бесплодию в КДО «Брак и семья» УЗ «ГОКПЦ» 331 пациентка, в кабинете по планированию семьи КДО «Брак и семья» женской консультации № 2 ГУЗ «ГЦГП» – 115 женщин, женской консультации № 5 ГУЗ «ГП № 6 г.Гродно» – 52 женщины. Беременность наступила у 132 женщин, проходивших лечение в кабинете по бесплодию КДО «Брак и семья» УЗ «ГОКПЦ», у 38 женщин, лечившихся в кабинете по планированию семьи КДО «Брак и семья» женской консультации № 2 ГУЗ «ГЦГП» и у 21 женщины – КДО «Брак и семья» женской консультации № 5 ГУЗ «ГП № 6 г.Гродно». Таким образом, благодаря работе специалистов специализированных кабинетов КДО «Брак и семья» за 2016 год беременность наступила у 191 женщины, в т.ч. у 30 женщин – после ЭКО.

За 2016 год к врачу-урологу КДО «Брак и семья» УЗ «ГОКПЦ» выполнено 4523 посещения, жители районов области составили 20,9% (946 посещений). Активно лечились по бесплодию в 2016 году 407 пациентов.

Таблица 1 – Анализ работы кабинета врача-уролога по лечению мужского бесплодия КДО «Брак и семья» УЗ «ГОКПЦ»

Год	2012	2013	2014	2015	2016
Посещаемость	4859	5179	4954	4595	4523
Активно лечились по поводу бесплодия	439	514	491	453	407
Количество выполненных спермограмм	944	1012	1175	982	801
Количество патологических спермограмм (%)	605 (64,1 %)	678 (67 %)	834 (71 %)	657 (66,9 %)	541 (67,5 %)
Количество обследованных пациентов на ИППП	369	378	371	351	364
Выявлено ИППП	36 (9,8 %)	94 (24,9 %)	82 (22,1%)	77 (21,9 %)	136 (37,4 %)

В течение 2012–2016 гг. среди пациентов, обследованных в кабинете врача-уролога КДО «Брак и семья» УЗ «ГОКПЦ», остается стабильно высоким процент выявленных патологических спермограмм (65–73%). Количество выявленных инфекций передаваемых половым путем (далее – ИППП) ежегодно увеличивается: с 36 (9,8%) в 2012 году до 136 (37,4%) в 2016 году.

Анализ результатов обследования пациентов кабинета уролога доказывает необходимость создания аналогичных кабинетов в межрайонных КДО «Брак и семья».

С целью доступности оказания специализированной помощи по вопросам бесплодия, лечения гинекологической и эндокринной патологии, профилактики невынашивания беременности сотрудниками КДО «Брак и семья» УЗ «ГОКПЦ» осуществлялись выезды в центральные районные больницы Гродненской области. За период с 2012 по 2016 гг. осуществлен 71 консультативный выезд, проконсультировано 2337 женщин, в т.ч. 1094 беременных. Во всех районах проведены встречи с населением, круглые столы с участием администрации и работников СМИ по существующим проблемам районов в оказании медицинской помощи беременным женщинам и супружеским парам по вопросам, связанным с охраной репродуктивного здоровья.

Эффективность работы КДО «Брак и семья» отражается ростом количества родов с 12 654 в 2012 году до 13 105 в 2016 году, или на 451 (3,5%), в том числе увеличением количества родов после ЭКО с 38 (в т.ч. 10 – многоплодных) в 2012 году до 80 (в т.ч. 8 – многоплодных) в 2015 году, 54 родов (в т.ч. 9 – многоплодных) в 2016 году, снижением показателя распространенности абортов на 100 родов с 21,5 в 2012 году до 18,1 в 2016 году. При положительной динамике рождаемости прослеживается также тенденция к снижению процента преждевременных родов с 3,11% в 2012 году до 2,98% в 2016 году и количества самопроизвольных выкидышей с 632 за 2012 год до 561 за 2016 год.

Таблица 2 – Статистические показатели здравоохранения в Гродненской области за 2012–2016 годы

	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Количество родов всего	12654	12865	12655	13000	13105
в том числе преждевременных	393	394	332	343	391
из всех родов после ЭКО	38	52	70	80	54
из них многоплодных	10	11	12	8	9
Родилось детей всего	12797	13004	12784	13148	13245
из них живыми	12763	12975	12749	13110	13202
Абортов всего (с самопроизвольными)	2718	2653	2745	2399	2366
из них самопроизвольных	632	680	644	564	561
медикаментозных	-	212	578	511	428
Распространённость абортов на 100 родов	21,5	20,6	21,7	18,5	18,1

**Выводы.** Таким образом, работа КДО «Брак и семья» направлена на реализацию Государственной программы "Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь" на 2016–2020 годы» и может рассматриваться как оптимальная структура, процесс оказания медицинской помощи в которой направлен на достижение социально значимого конечного результата: здоровая мать – здоровый ребенок.

В настоящее время с целью реализации пункта 6 Протокола № 25/11пр от 05.06.2017 совещания у заместителя Премьер – министра Республики Беларусь Жарко В.И. и повышения эффективности мероприятий, направленных на увеличение рождаемости в Гродненской области разработана стратегия развития службы планирования семьи с акцентом на дальнейшее развитие межрайонных КДО «Брак и семья» с включением в их структуру кабинетов врача – уролога (по мужскому бесплодию), а также открытие межрайонного КДО «Брак и семья» в УЗ «Лидская центральная районная больница», что позволит повысить доступность и качество оказания специализированной медицинской помощи по вопросам охраны репродуктивного здоровья жителям Гродненской области и улучшить показатели демографической безопасности Гродненской области.

#### Литература

1. Организационно – методический отдел УЗ «Гродненская областная клиническая больница» Сборник статистических показателей здравоохранения Гродненской области за 2012 год.
2. Организационно – методический отдел УЗ «Гродненская областная клиническая больница» Сборник статистических показателей здравоохранения Гродненской области за 2013 год.
3. Организационно – методический отдел УЗ «Гродненская областная клиническая больница» Сборник статистических показателей здравоохранения Гродненской области за 2014 год.
4. Организационно – методический отдел УЗ «Гродненская областная клиническая больница» Сборник статистических показателей здравоохранения Гродненской области за 2015 год.
5. Организационно – методический отдел УЗ «Гродненская областная клиническая больница» Сборник статистических показателей здравоохранения Гродненской области за 2016 год.

## PLANNING THE FAMILY IN GRODNO AND GRODNO REGION

**Kurbat E.A.<sup>1</sup>, Razina S.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Grodno Regional Executive Committee  
Grodno, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Grodno Regional Clinical Perinatal Center  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** Aim of the research: To evaluate the effectiveness of the regional clinical and diagnostic department (CDD) "Marriage and Family" and 2 interdistrict CDD "Marriage and Family" in Grodno aimed at improving and stabilizing the indicators of demographic security in the Grodno region. The work of CDD "Marriage and Family" is aimed at the implementation of the State Program "People's Health and Demographic Security of the Republic of Belarus" for 2016–2020 "and can be considered as an optimal structure; the process of rendering medical care in which is aimed at achieving a socially significant end result: a healthy mother is a healthy child.

**Key words:** family planning, reproductive health, infertility, indicators of demographic security.

*Поступила 11.07.2017*

## АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ПЛАЦЕНТ У ЖЕНЩИН С ОТСЛОЙКОЙ ХОРИОНА В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ

**Курлович И.В.<sup>1</sup>, Савочкина Ю.В.<sup>2</sup>, Семенчук В.Л.<sup>1</sup>, Ващилина Т.П.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»*

*г. Минск, Беларусь*

**Резюме.** Проблема репродуктивных потерь продолжает оставаться одной из самых актуальных в современном акушерстве и гинекологии. Целью настоящего исследования явился анализ исходов беременности и родов у женщин с отслойкой хориона в первом триместре и особенностей гистологического строения плацент. Проспективно проанализированы 86 исходов беременности и родов у женщин, имевших в анамнезе отслойку хориона в I триместре. Анализ течения беременности и исходов родов у данной группы женщин показал, что хроническая фетоплацентарная недостаточность (в 41,9% случаев) – наиболее распространенное осложнение гестации у данной группы женщин. При исследовании гистологического строения плацент была диагностирована патология, которая могла быть причиной ХФПН, досрочного родоразрешения и рождения маловесных детей к сроку гестации.

**Ключевые слова:** отслойка хориона, беременность, роды, плацента.

**Введение.** Осложненное течение беременности в ранних сроках играет существенную роль в неблагоприятном исходе беременности для плода и новорожденного [1]. В III триместре беременности по данным литературы удельный вес синдрома задержки развития плода составляет 29,8% и внутриутробная гипоксия плода – 21,3%. До срока родов донашивает 78,3% женщин. Пациентки с частичной отслойкой хориона в эмбриональной стадии развития плодного яйца в 1,5–2,5 раза чаще родоразрешаются абдоминальным путем по сравнению с женщинами в популяции [3]. Перинатальная заболеваемость и смертность тесно коррелируют с качеством ведения беременности [4]. У 85% женщин, беременность которых протекала с частичной отслойкой хориона в I триместре, при морфологическом исследовании последа выявляют гистологические признаки плацентарной недостаточности [2].

**Цель** провести анализ исходов беременности, родов и гистологического строения плацент у женщин с частичной отслойкой хориона в первом триместре.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ течения беременности, исходы родов, морфогистологического исследования последов после родоразрешения у 86 женщин с частичной отслойкой хориона в I триместре и 40 беременных женщин без признаков отслойки хориона в I триместре беременности в возрасте от 20 до 40 лет. Беременность в обеих группах наступила без применения ВРТ. При исследовании применяли клинический метод, включающий анализ соматического, акушерско-гинекологического, семейного анамнеза, особенностей течения

беременности и родов у беременных женщин с частичной отслойкой хориона в I триместре и состояние их детей при рождении, инструментальный метод (ультразвуковое исследование плода с доплерометрией в динамике беременности для выявления нарушений кровотока в сосудах системы мать-плацента-плод), а также анализ скринингового морфогистологического исследования плацентарно-пуповинного комплекса. Анализ полученных данных проведен с использованием STATISTICA 10.0.

**Результаты исследования и обсуждение.** Анализ осложнений беременности в обследуемых группах женщин выявил, что наиболее частой патологией во втором и третьем триместре была хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) различной степени тяжести, удельный вес которой составил 41,9% (36 случаев). В 4 (4,7%) случаях она осложнилась синдромом задержки развития плода (СЗРП). Преэклампсия средней степени тяжести развилась у 7 (8,1%) женщин в основной группе. В основной группе 83 (96,5%) женщины родоразрешены в сроке гестации 37 недель и более. Удельный вес преждевременных родов в основной группе составил 3,5% (3 случая). В контрольной группе все женщины родоразрешены в сроке гестации 38–40 недель. Путем операции кесарево сечение в основной группе родоразрешены 22 (25,6%), в контрольной – 2 (5%) пациенток ( $\chi^2=7,5$ ;  $p<0,01$ ). Показаниями к оперативному родоразрешению путем операции кесарево сечение в основной группе были: ХФПН, ХВГП, усугубившаяся в родах у 10 (45,5%) женщин, первичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции у 8 (36,3%) женщин, несостоятельность рубца на матке у 2 (9,1%) женщин, миопия высокой степени, осложненная у 2 (9,1%) женщин. В контрольной группе 2 пациентки родоразрешены путем операции кесарево сечение, показаниями были: осложненная миопия высокой степени и несостоятельность рубца на матке. Оценка состояния новорожденных при рождении в обследуемых группах женщин представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Оценка состояния новорожденных при рождении в обследуемых группах женщин

Показатель	Основная группа (n=86)	Контрольная группа (n=40)
масса новорожденного (г.)	3178,0±342,6	3367,0±294,2
оценка по Апгар на первой минуте (балл)	7,2±0,9	8,0±0,0
оценка по Апгар на пятой минуте (балл)	7,9±0,4	8,3±0,4

Средняя масса детей при рождении в основной и в контрольной группах не имела достоверных различий, составив 3178,0±342,6 и 3367,0±294,2 грамма соответственно. Отсутствие существенных различий в массе новорожденных детей связано с проводимой профилактикой и лечением фетоплацентарной недостаточности с ранних сроков гестации. Оценка состояния детей при рождении по шкале Апгар в основной группе на 1 минуте была 7,2±0,9, на 5 минуте – 7,9±0,4 балла, в контрольной группе на 1 минуте – 8,0±0,0 баллов, на 5 минуте – 8,3±0,4 балла. У детей основной группы, родившихся от доношенной беременности, диагноз при рождении: маловесный к сроку гестации был выставлен в 2-х случаях (2,4%). При морфогистологическом исследовании были выявлены особенности прикрепления пуповины при беременности, осложнившейся отслойкой хориона в первом триместре, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Особенности прикрепления пуповины

Признак	Основная группа (n=86)		Контрольная группа (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Центральное прикрепление пуповины	48	55,8	32	80,0
Эксцентричное прикрепление пуповины	27	31,4	8	20,0
Краевое прикрепление пуповины	9	10,5*	-	-
Оболочечное прикрепление пуповины	2	2,3	-	-

Примечание

\* – статистически значимые различия между основной группой беременных и контрольной,  $p < 0,05$



В основной группе условно патологическое краевое прикрепление пуповины диагностировано в 9 (10,5%) случаях ( $\chi^2=4,5$ ;  $p<0,05$ ) и патологическое оболочечное прикрепление пуповины – в 2(2,3%) случаях. В контрольной группе краевое и оболочечное прикрепление пуповин не выявлено. Патологические изменения в плацентах представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Патологические изменения в плацентах

Признак	Основная группа (n=86)		Контрольная группа (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%
Диссоциированное созревание плаценты	18	20,9*	-	-
Воспалительные изменения в плаценте	13	15,1	2	5,0
Плацентарные сосудистые нарушения и гипоксические изменения в плаценте	7	8,1	1	2,5

Примечание

\* – статистически значимые различия между основной группой беременных и контрольной,  $p < 0,05$

Признаки хронической плацентарной недостаточности, проявившейся в 18 случаях (20,9%) диссоциированным созреванием ворсин ( $\chi^2=11,2$ ;  $p<0,001$ ), в 7 (8,1%) – плацентарными сосудистыми нарушениями и гипоксическими изменениями в плаценте в виде очаговой гиперемии ворсин с кровоизлияниями, хориоангиоматозом и ангиоматозом. В контрольной группе плацентарные сосудистые нарушения зарегистрированы в 1 (%) случае. Воспалительные изменения в виде серозного децидуита, продуктивного виллузита, гнойного мембранита диагностированы в основной группе (13 (15,1%) случаях), против (2 (5,0%) случаев).

**Заключение.** Анализ течения беременности у женщин с отслойкой хориона в первом триместре показал, что во втором и третьем триместрах беременности в 41,9% развивается хроническая фетоплацентарная недостаточность. В третьем триместре беременности не смотря на проводимые профилактику и лечение, происходит декомпенсация ХФПН, что связано с истощением компенсаторно-приспособительных функций плаценты, и является показанием к досрочному и оперативному родоразрешению 25,6% беременных с отслойкой хориона в первом триместре.

Морфогистологическое исследование плацентарно-пуповинных комплексов выявило различную патологию плаценты, которая могла быть причиной как досрочного родоразрешения, так и рождения маловесных детей.

Таким образом, беременные женщины с отслойкой хориона в I триместре беременности относятся к группе высокого риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и нуждаются в динамическом наблюдении за состоянием плода, с целью выявления ранних нарушений в фетоплацентарной системе.

#### Литература

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Москва: «МЕДИЦИНА», 2011. – 176 с.
2. Elsasser Denise, A. Ananth Cande // Eur. J. Obstet. Gynecol.Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 65, № 5. – P. 297–299.
3. Kasai, M. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption / M. Kasai, S. Aoki, M. Ogawa // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 850–856.
4. Tikkanen, M. Decreasing perinatal mortality in placental abruption / M. Tikkanen, T. Luukkaala, M. Gissler // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2013. – Vol. 92, № 3. – P. 298–305.

### OUTCOMES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH, HISTOLOGICAL STRUCTURE OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH CHORION ABRUPTION IN THE FIRST TRIMESTER

**Kurlovich I.V., Semenchuk V.L., Vashchilina T.P.**

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

**Summary.** Reproductive losses remain the most pressing problem in obstetrics and gynecology. The aim of the study was to determine the characteristics of the histological structure of placentas, outcomes of pregnancy and childbirth in women with chorionic detachment at first trimester. The analysis of 86 pregnancy outcomes in women with a history of chorion detachment at I trimester showed that the most common complication of gestation is chronic fetoplacental insufficiency. Dissociated villi maturation was diagnosed in most cases by the histological investigation of placentas.

**Key words:** placental chorionic, pregnancy, childbirth, the placenta.

*Поступила 05.07.2017*

## АНАЛИЗ ДАННЫХ МОРФОГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛОСТИ МАТКИ И РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

**Курлович И.В., Белуга М.В., Zubовская Е.Т., Митрошенко И.В.,  
Демидова Р.Н., Юркевич Т.Ю., Овчинникова Л.Ф.**  
*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Беларусь*

**Резюме.** В статье представлены результаты ретроспективного анализа 427 медицинских карт стационарного пациента (беременные женщины) в возрасте 17–46 лет с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями и приведена морфогистологическая характеристика материала, полученного при кюретаже полости матки женщин с неразвивающейся беременностью. Оценены результаты клинико-лабораторного обследования пациенток с репродуктивными потерями в первом и втором триместрах беременности.

**Ключевые слова:** беременность, репродуктивные потери, кюретаж матки, морфогистологическая характеристика, клинико-лабораторное обследование.

**Цель исследования.** Определить морфогистологическую характеристику материала, полученного при кюретаже полости матки у женщин с неразвивающейся беременностью и оценить результаты клинико-лабораторного обследования беременных женщин с репродуктивными потерями в первом и втором триместрах беременности.

**Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ за период 2012–2014 гг. 427 медицинских карт стационарного пациента (беременные женщины) в возрасте 17–46 лет с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями. По сроку гестации женщины были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены 235 (55,0%) женщин I триместра (до 13 недель 6 дней беременности) в возрасте от 17 до 44 лет (средний возраст был 30,5 лет). Во 2-ю группу вошли 192 (45,0%) женщины II триместра (14 недель – 21 неделя 6 дней) в возрасте от 19 до 46 лет (средний возраст составил 32,5 лет). Первобеременных старше 30 лет в 1-й группе находилось 10 (4,3%), во 2-й группе – 13 (6,8%) женщин.

**Результаты и обсуждение.** На основании проведенных ретроспективных исследований проанализированы данные морфогистологического исследования полости матки и результатов клинико-лабораторного обследования беременных женщин при невынашивании беременности ранних сроков. Морфологические исследования проведены у 90 (38,3%) женщин 1-й группы и у 13 (6,8%) беременных – 2-й группы.

Морфогистологическая характеристика материала полученного при кюретаже полости матки при неразвивающейся беременности представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Морфогистологическая характеристика материала у женщин 1-й и 2-й групп

Характеристика материала	Беременные женщины			
	1 группа (n=90)		2 группа (n=13)	
	абс	%	абс	%
Воспалительные изменения	21	23,3	7	53,8
Сосудистые нарушения	15	16,7	4	30,8
ВПР у эмбриона	3	3,33	0	0,0
Без патологии	47	52,2	0	0,0
Атрофия ворсин хориона	1	1,11	0	0,0
Пузырный занос с нарушенной маточной беременностью	2	2,22	0	0,0
Нарушения созревания ворсин	1	1,14	1	7,7
Незрелая плацентарная ткань	0	0,0	1	7,7

Полученные результаты морфогистологических данных могут свидетельствовать о роли воспалительного процесса и сосудистых нарушений полости матки в структуре репродуктивных потерях у беременных женщин ранних сроков. Всем беременным при поступлении проведено исследование общего анализа крови, мочи и биохимических показателей (общий белок, С-реактивный белок, билирубин, мочевины, глюкоза, активность АСТ, АЛТ, ЛДГ, ЩФ, общий холестерин). По показаниям определены электролиты (натрий, калий, кальций, магний, хлор), гормоны щитовидной



Полученные данные свидетельствуют об активации системы гемостаза у беременных женщин с репродуктивными потерями [5]. В то же время концентрация Д-димера между группами женщин в зависимости от срока гестации не была повышенной. Данное положение может свидетельствовать, что процесс фибринолиза у беременных женщин не активируется.

Результаты анализа общего белка в сыворотке крови (таблица 4) показали, что увеличение объема плазмы у беременных в результате задержки жидкости в организме способствует снижению концентрации уровня общего протеина в сыворотке крови, который также в организме беременной женщины используется для биосинтетических процессов плода.

Таблица 4 – Результаты биохимического исследования крови у беременных женщин 1-й и 2-й групп (M±m)

Показатели	1 группа n=235	2 группа n=192	Достоверность различий
Общий белок, г/л	73,5±0,39	69,71±0,40	<0,001
С-реактивный белок, мг/л	2,8±0,84	2,38±0,91	
Билирубин общий, мкмоль/л	10,8±1,33	8,7±0,32	<0,001
АлАТ, Е/л	21,6±1,53	24,1±1,88	
АсАТ, Е/л	23,2±0,92	22,9±0,83	
ЛДГ, Е/л	314,1±8,60	317,6±5,51	
Щелочная фосфатаза, Е/л	59,1±4,25	63,2±4,41	
Мочевина, ммоль/л	3,2±0,07	2,98±0,09	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,07	4,8±0,06	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±0,44	6,28±0,28	<0,05

Снижение общего белка в сыворотке крови в пределах 54–65 г/л выявлено у 11 (4,7%) женщин 1-й группы и значительно чаще гипопроteinемия встречалась у женщин 2-й группы – 23 (12,0%). Повышение активности ферментов и общего билирубина в сыворотке крови у некоторых беременных было обусловлено экстрагенитальной патологией (заболевания печени). Так, активность АлАТ была повышенной в пределах 35–299,3 Е/л у 15 (6,4%) женщин 1-й группы и у 16 (8,3%) – 2-й группы пациенток (35–262 Е/л). Активность АсАТ в пределах 30–170,8 Е/л отмечена у 19 (8,1%) женщин 1-й группы и у 17 (8,9%) – 2-й группы женщин (30–116 Е/л). Повышенная концентрация общего билирубина в сыворотке крови более 20–35,87 мкмоль/л наблюдалась у 8 (3,4%) женщин 1-й группы и более 20–30,15 мкмоль/л у женщин 2-й группы – 3 (1,6%). Повышение активности ЛДГ (450–784 Е/л) обнаружено у 6 (2,6%) женщин 1-й группы и у 1 (0,5%) – во 2-й группе (504 Е/л). У беременных женщин 2-й группы было достоверное повышение общего холестерина в сравнении с женщинами 1-й группы, что может свидетельствовать об изменении липидного спектра с увеличением сроков гестации. Известно, что у беременных женщин в общую активность ЩФ в сыворотке крови входит плацентарный изофермент (ЩФ4). Повышение активности ЩФ4 у беременных характеризует рост и развитие плаценты, во II–III триместрах общая активность ЩФ в сыворотке крови повышается в 2 раза [2].

Колебание активности фермента ЩФ у женщин 1-й группы было в пределах 27–122 Е/л, во 2-й группе – 23,0–93,0 Е/л. Среднестатистические показатели активности ЩФ у женщин 1-й группы составили 59,1±4,25 Е/л, во 2-й группе – 62,3±4,41 Е/л, что ниже в сравнении с литературными данными Е/л при обследовании здоровых беременных женщин (67,32±12,2 Е/л) [2, 3, 4]. Данные результаты могут свидетельствовать, что у беременных женщин с невынашиванием беременности, угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью и ранним токсикозом нарушается рост и развитие плаценты. Известно, что у беременных женщин активируется углеводный обмен, развивается инсулинорезистентность, увеличивается компенсаторный рост секреции инсулина. Гестационный сахарный диабет был отмечен у 12 (5,1%) беременных 1-й группы и у 14 (7,3%) женщин – 2-й группы. Гипергликемия натощак (5,51–11,8 ммоль/л) выявлена у 42 (17,9%) женщин 1-й группы и у 15 (7,8%) 2-й группы (5,51–8,50 ммоль/л). Повышение уровня сводного Т4 в сыворотке крови является характерным признаком для беременных женщин. Анализ содержания гормонов щитовидной железы выявил различия в содержании свободного тироксина: у женщин 1-й группы 15,1±0,50 пмоль/л, во 2-й группе 12,8±0,52 пмоль/л  $p < 0,01$ . ТТГ у женщин 1-й группы находился в пределах 1,6±0,13 мМЕ/л во 2-й группе – 1,6±0,12 мМЕ/л.  $p > 0,01$ . Анализ результатов обследования на токсоплазмоз, цитомегаловирусную инфекцию, краснуху, вирус простого герпеса показал, что у всех женщин были выявлены только антитела IgG, что свидетельствует о раннее перенесенных инфекциях. Так антитела IgG на токсоплазмоз были обнаружены у 14 (27,5%) женщин 1-й группы, на цитомегаловирусную инфекцию – у 40 (78,4%), краснуху – 40 (78,4%), на вирус простого герпеса – у 6 (11,8%). Среди обследованных пациенток 2-й группы антитела IgG на токсоплазмоз были обнаружены у 14 (48,3%),

на цитомегаловирусную инфекцию – у 23 (79,3%), краснуху – 26 (89,7%), на вирус простого герпеса – у 3 (10,3%). Анализ на хламидийную инфекцию у беременных женщин показал, что из 44 обследованных пациенток 1-й группы у 9 (20,4%) и из 24 беременных женщин 2-й группы у 3 (12,5%) обнаружены антитела IgA, которые свидетельствуют о рецидивирующей форме инфекции. Антитела IgG были выявлены у всех женщин первой и второй групп.

Таким образом, хламидийные инфекции значительно чаще выявлялись у женщин 1-й группы, наиболее часто хламидийная инфекция обнаружена у женщин в возрасте 26–35 лет.

#### **Выводы**

1. По результатам морфогистологического исследования материала полученного при кюретаже полости матки у женщин с неразвивающейся беременностью наиболее часто встречались воспалительные изменения (27,2%) и сосудистые нарушения (18,4%).

2. Лимфоцитопения у женщин с невынашиванием беременности, угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью и ранним гестозом отмечается с первого триместра беременности. Снижение относительного содержания лимфоцитов, очевидно, является отражением перестройки иммунологической реактивности организма во время беременности.

3. Во время беременности в организме женщины формируется состояние так называемой «физиологической гиперкоагуляции», о чем свидетельствует достоверное укорочение АЧТВ, ПВ, ТВ и повышение активности факторов протромбинового комплекса (II, V, VIII, X), а так же повышение содержания фибриногена. Полученные данные свидетельствуют об активации системы гемостаза у беременных женщин с репродуктивными потерями.

5. Среднестатистические показатели активности ЦФ у женщин 1-й группы составили  $59,1 \pm 4,25$  Е/л, во 2-й группе –  $62,3 \pm 4,41$  Е/л, что ниже в сравнении с литературными данными при обследовании здоровых беременных женщин ( $67,32 \pm 12,2$  Е/л). Данные результаты могут свидетельствовать, что у беременных женщин с невынашиванием беременности, угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью и ранним токсикозом нарушается рост и развитие плаценты.

6. Хламидийные инфекции значительно чаще выявлялись у женщин в первом триместре и составили 20,4% против 12,5% у женщин второго триместра беременности. Выявленные IgA антитела свидетельствуют о рецидивирующей инфекции. Наиболее часто хламидийная инфекция выявлялась у женщин в возрасте 26–35 лет.

#### **Литература**

1. Смирнова Л.А. Клиническая трактовка общего анализа крови. – Минск: БелМАПО, 2009. – 20 с.
2. Лелевич С.В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности: учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей. Гродно: ГрГМУ, 2010 – 52 с.
3. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М Сидельникова.– Москва: «Медицина», 2011. – 176 с.
4. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Лабораторная гематология / С.А. Луговская и др. – Москва, 2006.– 222 с.
5. Макацария, А.Д. Тромбофилии и синдром потери плода / А.Д. Макацария, М.Г. Гениевская // Вестник РАМН. – 2001. – №1. – С. 35–40.

### **DATA ANALYSIS RESEARCH MORFOGISTOLOGICAL STUDIES THE UTERINE CAVITY AND RESULTS OF CLINICAL AND LABORATORY EXAMINATION OF PRERGNANT WOMEN OF MISCARRIAGE EARLY PREGNANCY**

**Kurlovich I.V., Beluga M.V., Zubovskaya E.T., Mitroshenko I.V.,  
Jurkiewicz T.Y., Demidova R.N., Ovchinnikova L.F.**  
*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The article presents the results of a retrospective analysis of 427 medical inpatient card (pregnant women) aged 17–46 years with a complicated pregnancy and reproductive losses and brought morfogistological characteristic of the material obtained by curettage of the uterus, while developing pregnancy and evaluated the results of clinical and laboratory examination with reproductive losses in the first and second trimesters of pregnancy.

**Keywords:** pregnancy, reproductive losses, uterine curettage, morfogistologicheskaya characteristic clinical and laboratory examination.

*Поступила 07.07.2017*

## **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С НОСИТЕЛЬСТВОМ ПРОТРОМБОГЕННЫХ МУТАЦИЙ**

**Курлович И.В.<sup>1</sup>, Савочкина Ю.В.<sup>2</sup>, Белуга М.В.<sup>1</sup>, Дашкевич Э.В.<sup>3</sup>, Демидова Р.Н.<sup>1</sup>, Матач Е.А.<sup>1</sup>,  
Зубовская Е.Т.<sup>1</sup>, Юркевич Т.Ю.<sup>1</sup>, Митрошенко И.В.<sup>1</sup>, Ткачев А.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

г. Минск, Беларусь

<sup>3</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** С целью установления наличия факторов риска развития тромбозов и тромбозов у беременных женщин с носительством протромбогенных мутаций проведен ретроспективный анализ 170 историй родов пациенток с диагнозом «Наследственная тромбофилия». Воздействие дополнительных факторов риска у пациенток с протромбогенными мутациями может привести к развитию тромбоза или тромбозов. Поэтому выявление таких факторов крайне важно для выбора правильной тактики ведения и терапии у пациенток с наследственной тромбофилией.

**Ключевые слова:** беременные женщины, носительство протромбогенных мутаций, тромбозов, факторы риска.

**Введение.** Термином «врожденная (наследственная) тромбофилия» обозначают предрасположенность к тромбозу вследствие генетических дефектов как противосвертывающей (антикоагулянтной и фибринолитической), так и свертывающей системы крови. Тем не менее, необходимо отметить, что риск развития тромбоза во время беременности у этой категории пациенток существенно возрастает [1–3]. Результаты научных исследований подтверждают наличие генетической предрасположенности к тромбообразованию, в том числе и в сосудах маточно-плацентарного русла. Однако в то же время, полиморфизм генов, детерминирующих тромбофилии, обнаруживают и у здоровых пациенток, соматический и акушерский анамнез которых не отягощен [1,4,5]. Среди заболеваний с выраженным генетическим компонентом, развивающихся в ходе беременности, важнейшее место занимают преэклампсия (гестоз), являющаяся одной из основных причин перинатальной смертности и развития полиорганной недостаточности в акушерстве, и невынашивание беременности, встречающееся, по данным ВОЗ, в 15–20% исходов всех беременностей [4–7].

Генетический риск реализации наследственных тромбофилий может проявляться или не проявляться в зависимости от образа жизни, наличия стрессов, физических нагрузок, инфекционных заболеваний.

По данным ряда авторов к дополнительным факторам риска развития венозных тромбозов при беременности относят: индекс массы тела (ИМТ) больше 30; возраст старше 35 лет; паритет родов 3 и более; клинически значимый варикоз; текущая преэклампсия; многоплодная беременность; длительный период режима bed-rest; чрезмерная рвота беременных; ЭКО; сопутствующая тяжелая экстрагенитальная патология (сахарный диабет, артериальная гипертензия); курение; синдром гиперстимуляции яичников; системная инфекция. В родах и послеродовом периоде такими факторами являются: оперативное родоразрешение (вакуумэкстракция плода, наложение акушерских щипцов); мертворождение; длительные роды; кесарево сечение; преждевременные роды; кровотечение свыше 1 литра и/или гемотранфузия. Однако наиболее значимым фактором риска является венозный тромбоз или тромбоз в анамнезе у самой пациентки и у родственников первой линии [1,3,5].

Воздействие дополнительных факторов риска у пациенток с протромбогенными мутациями может привести к развитию тромбоза или тромбозов. Поэтому выявление таких факторов крайне важно для выбора правильной тактики ведения и терапии у пациенток с наследственной тромбофилией.

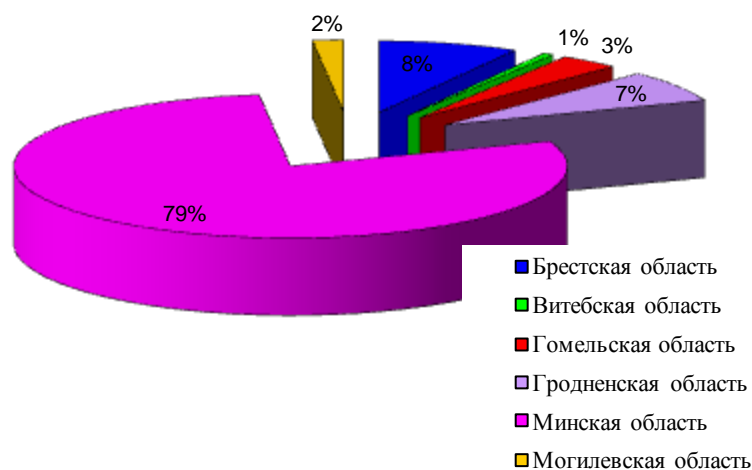
**Цель работы.** Провести анализ влияния факторов риска у беременных женщин с носительством протромбогенных мутаций на развитие тромбозов и тромбозов.

**Материалы и методы исследования.** Ретроспективный анализ 170 историй родов пациенток с диагнозом «Наследственная тромбофилия» форма № 096/у архивного материала ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2013 по 2015 годы.

**Результаты исследования и обсуждение.** Средний возраст проанализированной группы беременных женщин составил 30,3±3,72 года, из них 60 (35,3%) возрастных первородящих, средний возраст которых составил 32,1±2,92 года. Среднее значение роста пациенток составило 166,3±5,24 см, веса 73,4±10,97 кг и ИМТ 26,6±2,93 кг/м<sup>2</sup>, что не превышало нормативных значений для беременных

женщин. Однако в 22,4% (38) случаев беременные женщины имели массу тела более 80 кг и среднее значение ИМТ составило  $31,7 \pm 2,46 \text{ кг/м}^2$ .

Проведен анализ места проживания женщин на областном уровне. Проживающих в Брестской области пациенток было 14 (8,2%), в Витебской области – 1 (0,6%), в Гомельской области – 6 (3,5%), в Гродненской области – 12 (7,1%), в Минской области – 134 (78,8%), в Могилевской области – 3 (1,8%). Распределение беременных женщин по регионам Республики Беларусь представлено на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Распределение беременных женщин по регионам Республики Беларусь**

В большинстве это были городские жители, которые составили 156 (91,8%) пациенток, в сельской местности проживало 14 (8,2%) беременных женщин.

Данные о социальном положении беременных, их образовании, характере трудовой деятельности, возрасте начала менархе и половой жизни, наличия инфекционных заболеваний представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Данные о беременных с наследственными тромбофилиями

Показатель	Клиническая группа пациенток (n=170)	
	n	%
Образование:		
– высшее	96	56,4
– среднее специальное	38	22,4
– среднее	6	3,5
– нет данных	30	17,7
Служащие	134	78,8
Рабочие	6	3,5
Из них неработающие	30	17,7
Городские жители	156	91,8
Сельские жители	14	8,2
Состоят в браке	166	97,6
Не состоят в браке	4	2,4
Менархе:		
– до 12 лет	45	26,5
– 13–14 лет	95	55,9
– после 15 лет	30	17,6
Начало половой жизни:		
– до 18 лет	107	62,9
– после 18 лет	63	37,2
Наличие хронических инфекций	49	28,8

При анализе социального статуса беременных женщин получены следующие результаты. В проанализированной группе пациенток высшее образование имели 96 (56,4%) женщин, среднее специальное образование – 38 (22,4%), среднее образование – 6 (3,5%), у 30 (17,6%) данные отсутствовали. До выхода в декретный отпуск в 140 (82,4%) случаях беременные работали, и в большинстве своем в трудовой деятельности беременных женщин, имело место наличие стрессов на работе, 30 (17,6%) женщин не работали или были домохозяйки. Служащими являлись 134 (78,8%) пациентки, рабочими – 6 (3,5%) беременных. Замужем были 166 (97,6%) женщин и в 4 (2,4%) случаях пациентки не состояли в браке. Средний возраст начала менархе составил  $13,4 \pm 1,38$  лет, причем до 12 лет начало менархе отмечено у 45 (26,5%) пациенток и после 15 лет – 30 (17,6%). Средний возраст начала половой жизни составил  $18,6 \pm 2,36$  лет, причем в большем количестве случаев – 107 (62,9%), начало половой жизни отмечено до 18 лет. Хронические инфекции (хронический тонзиллит, хронический фарингит, хронический ринофарингит, хроническая герпетическая инфекция, гломерулонефрит, хронический пиелонефрит) отмечены в анамнезе у 49 (28,8%) пациенток, причем в одном случае женщина перенесла туберкулез легкого и в одном случае отмечен хронический вирусный гепатит С. Во время настоящей беременности инфекции (ОРВИ, аденовирусная инфекция средней тяжести, острый ринофарингит, обострение хронического трахеита, герпес, обострение хронического пиелонефрита и другие) отмечены у 24 (14,1%) женщин. Результаты анализа паритета беременности у женщин с диагнозом «Наследственная тромбофилия» представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика паритета в группе беременных женщин

Характеристика паритета	Клиническая группа пациенток (n=170)	
	n	%
Первобеременные	20	11,8
Повторнобеременные из них имели:	150	88,2
– первые роды в анамнезе	109	64,1
– повторные роды в анамнезе	61	35,9
– преждевременные роды	15	8,8
– антенатальная гибель плода	10	5,9
– медицинские аборт, в том числе вакуум аспирация	19	11,2
– прерывание беременности по генетическим и медицинским показаниям	6	3,5
– самопроизвольные аборт/неразвивающаяся беременность	116	68,2
– внематочная беременность	6	3,5

Примечание

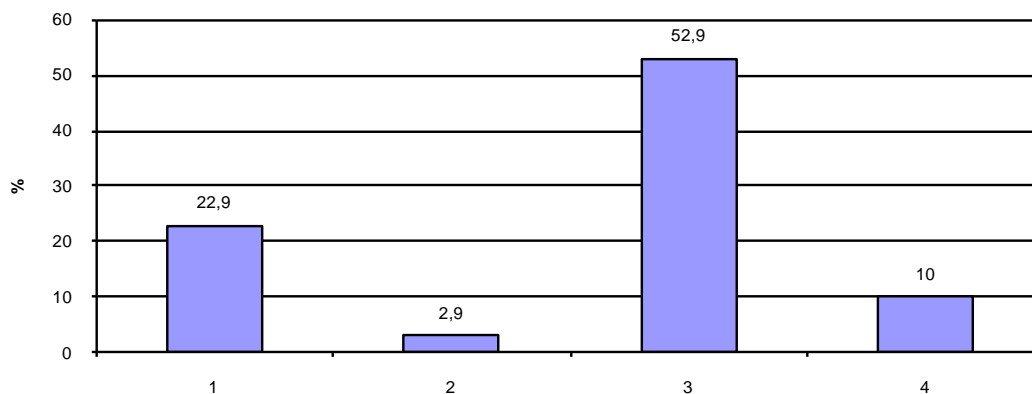
n – абсолютное количество женщин;

% – удельный вес в группе

Беременность была первой в 20 (11,8%), повторной (2 и более) – в 150 (88,2%) случаях, в том числе количество беременностей от 4 до 8 отмечено у 49 (28,8%) пациенток. В акушерско-гинекологическом анамнезе повторнобеременных женщин первые роды были у 89 (52,4%), повторные – у 54 (31,8%), преждевременные роды – 15 (8,8%), антенатальная гибель плода – 10 (5,9%), медицинские аборт, в том числе вакуум аспирация – 19 (11,2%), прерывание беременности по генетическим/медицинским показаниям – 6 (3,5%), причем у одной пациентки отмечено прерывание в связи с наличием тяжелой формы гестоза и ВПР плода. Самопроизвольный выкидыш/неразвивающуюся беременность в анамнезе имели 116 (68,2%) пациенток, внематочную беременность – 6 (3,5%), экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) проведено в 12 (7,1%) случаях из них неудачная попытка (1–3 раза) – 3 (1,8%). Привычное невынашивание беременности диагностировано у 72 (42,4%) женщин. Сопутствующая соматическая патология: гестационный сахарный диабет (ГСД) отмечен у 6 (3,5%) пациенток, причем в 2 случаях выявлен во время



настоящей беременности; патология щитовидной железы (АИТ, диффузный зоб, субклинический гипотиреоз, многоузловой зоб, киста щитовидной железы, относительная гестационная гипотироксинемия на фоне гипоплазии щитовидной железы) – 47 (27,6%), причем в 1 случае субклинический гипотироз на фоне гипоплазии щитовидной железы впервые выявлен; микроаденома гипофиза в 4 (2,4%) случаях; гиперандрогения смешанного генеза у 10 (5,9%) пациенток; заболевания выделительной системы (гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, нефроптоз, гидронефроз, МКБ, рак мочевого пузыря) – 12 (7,1%); заболевания ССС (МАРС: ТР 1, регургитация на ЛК 1 степени, МАРС: ООО, Но, ФК NYHAo, ПМК, микрокардиодистрофия) – 21 (12,4%); АГ 1 – 4 (2,4%); варикозное расширение вен нижних конечностей – 11 (6,5%); АФС – 14 (8,2%); СДВ по гипертоническому/кардиальному типу – 2 (1,2%); заболевания пищеварительного тракта (хронический гастродуоденит, хронический гастрит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ЖКБ, хронический холецистит, синдром Жильбера) – 19 (11,2%); заболевания дыхательной системы (хронический тонзиллит, хронический фарингит, хронический ринофарингит, хроническая герпетическая инфекция, бронхиальная астма) – 39 (22,9%); миопия (слабой – тяжелой степени) – 45 (26,4%). В единичном случае отмечен саркоидоз (медиастинальная форма), аллергический дерматит, нейродермит, шизоаффективное расстройство. Мутация С 677Т и/или А1298С в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) выявлена у 39 (22,9%) пациенток, в том числе в 6 случаях имело место гомозиготное носительство. Осложнений с наличием мутаций в гене МТГФР было отмечено у 4 (10,3%) пациенток: распространенный тромбоз церебральных венозных сосудов, сагитального синуса с цефалгическим синдромом и когнитивными нарушениями (поздний восстановительный период) у тридцатипятилетней беременной женщины с ГСД, ИМТ – 32,7 кг/м<sup>2</sup>; клиническим эутиреозом и хроническим тонзиллитом; инфаркт мозга в правой КБА (левосторонняя частичная гемианопсия, левосторонний легкий гемипарез, левосторонняя гемигипестезия) у пациентки в 19 недель беременности; флеботромбоз левой верхней конечности в послеродовом периоде у пациентки с токсикозом первой половины беременности, варикозным расширением вен нижних конечностей, хронической венозной недостаточностью 1 степени и длительным безводным периодом, крупным плодом, вторичной слабостью родовых сил; тромбоз БПВ (посттромбофлебитический синдром) произошедший в 27 недель беременности у пациентки с оперированной маткой (неполноценность рубца), варикозным расширением вен нижних конечностей. Течение беременности на фоне гестоза отмечено у 2 (5,1%) пациенток. В 10 (25,6%) случаях беременность завершилась преждевременными родами, причем у 2 пациенток после ЭКО с многоплодной беременностью. У 4 (10,3%) женщин зарегистрировано преждевременное излитие околоплодных вод и отслойкой центрально расположенной плаценты, из них в 2 случаях отмечено маточное кровотечение, в 1 – антенатальная гибель плода. Мутация Лейдена (ген V фактора свертывания крови) – у 5 (2,9%) женщин, в том числе в одном случае отмечена гипергомоцистеинемия. У всех пациенток зарегистрирована сопутствующая экстрагенитальная патология, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (антенатальная гибель плода, оперированная матка). Наличие комбинированных мутаций генов (PAI-1, eNOS, ACE, МТГФР, XIII фактора, дефицит АТ III, дефицит протеина S, мутация Лейдена) в разных вариантах (2 и более) отмечено у 90 (52,9%) пациенток, в том числе в 31 случае имело место гомозиготное носительство. Осложнения, связанные с наличием у пациенток наследственных тромбофилий с комбинированными мутациями отмечены в 3 (3,3%) случаях: ПТФС вен левой нижней конечности, флебит левой БПВ у пациентки с мутациями в гене PAI-1, eNOS и дефицитом АТ III, синдром гиперкоагуляции и МАРС: ПМК 1 степени с МР 1 степени, дисфункцией аортального клапана 0–1 степени, Но. В анамнезе у пациенток зарегистрированы 2 случая осложнений: последствия инфаркта мозга в правом каротидном бассейне с левосторонней пирамидной недостаточностью (2008) у пациентки с мутацией генов PAI-1, eNOS, XIII фактора свертывания крови и АГ 1 риск 3; состояние после тромбоза МПВ (2008) у пациентки с мутацией генов F1, eNOS, ACE, МТГФР, PAI-1, варикозной болезнью нижних конечностей, МАРС: ПМК 1 степени, ДХЛЖ Но. Беременность протекала на фоне гестоза у 5 (5,6%) пациенток. В 4 (4,4%) случаях беременность завершилась преждевременными родами. Мутация в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) отмечена в 17 (10,0%) случаях, в том числе в 1 случае имело место гомозиготное носительство. Дефицит АТ III был зарегистрирован в 2 (1,2%) случаях, мутация в гене F13A1, дефицит протеина S, наследственная тромбофилия обусловленная нарушением агрегации тромбоцитов в единичном случае. На рисунке 3 представлен удельный вес мутаций генов наиболее часто встречаемых в ретроспективном анализе.



1. МТГФР; 2. Лейдена; 3. Комбинированные; 4. PAI-1.

**Рисунок 3 – Удельный вес наиболее часто встречаемых мутаций генов у пациенток ретроспективного анализа**

Путем операции кесарево сечение были родоразрешены 78 (45,8%) женщин. В 1 случае проведена вакуум-экстракция плода. В 85 (64,4%) проанализированных случаях пациенткам проводилась антикоагулянтная терапия НМГ на протяжении всей беременности в профилактической дозировке, что позволило предотвратить тромбоэмболические осложнения и осложнения беременности (гестоз, ХФПН, ХВГП, СЗРП). Сопоставление наличия факторов риска в виде венозного тромбоза или тромбоэмболии в анамнезе у самой пациентки, развития венозных тромбозов во время беременности, в родах и послеродовом периоде предопределяет дифференцированный подход к ведению пациенток с учетом срока беременности, родов, послеродового периода либо этапа прегравидарной подготовки.

**Заключение.** Таким образом, при проведении ретроспективного анализа выявлено наличие факторов риска развития венозных тромбозов, а также реализация в виде тромбоэмболических осложнений до или во время текущей беременности и тяжелых осложнений гестации у пациенток с носительством протромбогенных мутаций в виде привычного невынашивания в сроках более 10 недель беременности, гестоза, антенатальной гибели плода, отслойки плаценты.

На основании вышеизложенного считаем необходимым учитывать следующие принципы ведения беременности с наследственными тромбофилиями:

1. Индивидуальный дифференцированный подход.
2. Оценка риска ТЭО на основании анализа клинико-лабораторных, акушерских и инструментальных исследований.
3. Учет наличия носительства протромбогенных мутаций высокого риска.
4. Определения состояния тромботической готовности.
5. Учет наличия у пациентки акушерской и экстрагенитальной (включая инфекционную) патологии.
6. Дифференцированный подход к ведению пациенток с учетом срока беременности, родов, послеродового периода либо этапа прегравидарной подготовки.
7. Поиск и стремление усовершенствовать определение степени риска ТЭО с учетом современных лабораторных и инструментальных методов – тест тромбодинамика и тромбоэластография, усиление генерации тромбина, плазменная репролизин-подобная металлопротеиназа ADAMTS-13.

Диагноз «наследственная тромбофилия» следует выставлять пациентам, имеющим носительство протромбогенных мутаций высокого риска (по результатам ретроспективного анализа и данных научной литературы влияние протромбогенных мутаций низкого и среднего риска на осложнения беременности не доказано) и клиническую реализацию в виде тромбоэмболических осложнений до или во время текущей беременности и тяжелых осложнений гестации (привычное невынашивание в сроках более 10 недель беременности, эклампсия, преэклампсия тяжелой степени, антенатальная гибель плода, отслойка плаценты).

### Литература

1. Капустин С. И. Молекулярные детерминанты наследственной тромбофилии: современное состояние и перспективы генодиагностики / С. И. Капустин, В. М. Шмелева, Ж. Ю. Сидорова // Вестник гематологии. – 2010. – VII (4). – С. 84–92.
2. Бицадзе В. О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Д. Х. Хизроева. // Практическая мед. – 2012. № 60. – С. 9–22.
3. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоземболических осложнений / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиншина. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2007. – 1064 с.
4. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population—Results from the HUNT 2 study. / Naess I.A. [et al.] // Br J Haematol – 2008. – Vol.141. – 529 p.
5. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis. Results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. / Lijfering W.M. [et al]. // Blood. – 2009. – Vol. 113. – 5314 p.
6. Плужникова Т.А., Комаров Е.К. Значение прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности в анамнезе / Плужникова Т.А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015 – Том 64, № 5.
7. Особенности аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным тромбообразованием, у беременных с синдромом потери плода / Николаева А.Е. [и др.] // Педиатр – Том 6, № 1 – 2015.

## FACTORS OF THE RISK OF DEVELOPMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PREGNANCY OF PATIENTS WITH PROTHROMBOGENIC MUTATIONS

**Kurlovich I.V.<sup>1</sup>, Beluga M.V.<sup>1</sup>, Dashkevich E.V.<sup>2</sup>, Demidova R.N.<sup>1</sup>, Matak E.A.<sup>1</sup>, Zubovskaya E.T.<sup>1</sup>, Yurkevich T.U.<sup>1</sup>, Mitroshenko I.V.<sup>1</sup>, Tkachov A.V.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"*

*Minsk, Republic of Belarus*

*<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of transfusion and medical biotechnology*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** In order to establish the presence of risk factors for thromboembolic complications in pregnant women with prothrombogenic mutations, a retrospective analysis of 170 histories of childbirth with a diagnosis of "Hereditary thrombophilia" was conducted. The impact of additional risk factors of patients with prothrombogenic mutations can lead to the development of thrombosis or thromboembolism. Therefore, the identification of such factors is extremely important for choosing the right tactics of management and therapy of patients with hereditary thrombophilia.

**Key words:** pregnant women, carriage of prothrombogenic mutations, thromboembolism, risk factors.

*Поступила 16.06.2017*

## ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАНИХ СРОКОВ

**Курлович И.В., Белуга М.В., Zubovskaya E.T., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Самуйленок Е.М.**

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Проведен анализ диагностических клинико-лабораторных исследований и их роль в патогенезе репродуктивных потерь у 35 беременных женщин с невынашиванием беременности ранних сроках. Выявлена высокая частота сопутствующей экстрагенитальной и генитальной патологии инфекционного генеза. К предполагаемым механизмам невынашивания беременности ранних сроков у женщин наряду с сопутствующей патологией можно отнести изменение общеклинического анализа крови в сторону увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. Напряжение клеточного звена иммунитета с увеличением хелперно-индукторной (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), супрессорно-цитотоксической (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) и естественных (натуральных) киллерных клеток (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK) субпопуляций Т-лимфоцитов в крови беременных на фоне эндотелиальной дисфункции является характерным диагностическим признаком для беременных женщин с невынашиванием ранних сроков. Высокая скорость и степень спонтанной активации

тромбоцитов свидетельствует об активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, играющего значительную роль в развитии тромботических осложнений у беременных женщин с осложненным течением беременности.

**Ключевые слова:** беременные, репродуктивные потери, лабораторные исследования.

**Введение.** Ранние потери беременности до 12 недель составляют около 85% репродуктивных потерь [1,2,3]. Основные трудности в изучении проблемы связаны с мультифакториальным характером причин невынашивания беременности. Во время беременности в организме женщины происходит мобилизация нейроэндокринных стереотипов и многочисленные метаболические изменения, обусловленные меняющимся гормональным фоном. Эти изменения направлены на физиологическую адаптацию организма беременной женщины, и создание оптимальных условий жизнедеятельности для матери и плода.

Выяснение причин привычной потери беременности является чрезвычайно важным, так как, зная причину и понимая патогенез прерывания беременности, можно более рационально проводить патогенетическое лечение, иначе оно становится симптоматическим и часто неэффективным [4,5,6]. Патогенез невынашивания беременности на сегодняшний день свидетельствует о ведущей роли нарушения рецептивности эндометрия и иммуно-гормональных взаимоотношений между матерью и плодом, которые формируются на ранних сроках беременности и решают ее исход.

**Цель.** Оценить диагностические клинико-лабораторные исследования и их роль в патогенезе репродуктивных потерь у беременных женщин с невынашиванием ранних сроках.

**Материал и методы исследования.** Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 35 пациенток с привычным невынашиванием беременности, угрожающим выкидышем, неразвивающейся беременностью (основная группа), и 38 пациенток практически здоровых беременных женщин (группа контроля). Средний возраст пациенток составил 29,7 лет, средний срок гестации – 9,1 недель. Согласно репродуктивному анамнезу наибольшее количество (37,1%) женщин основной группы было со второй беременностью. Соматический анамнез показал высокую частоту носительства протромбогенных мутаций (40,0%) и отягощенный инфекционный профиль (31,4% ИППП). Заболевания эндокринной системы составили 34,3%.

Таким образом, течение беременности, осложненной невынашиванием, сопровождается многими причинными факторами, в том числе гинекологической и экстрагенитальной патологией. Лабораторные исследования выполнены по стандартным методикам. Оценивали общеклиническое исследование крови, клеточный и гуморальный иммунитет, биохимические показатели, параметры коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и др. Показатели клеточного иммунитета исследовали методом проточной цитофлуориметрии. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов определяли с использованием моноклональных антител с двойной и тройной меткой. Согласно используемой панели определяли содержание Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), хелперно-индукторной (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) и супрессорно-цитотоксической (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) субпопуляций Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>NK). Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли иммунорегуляторный (иммунореактивный) индекс CD4/CD8. Характеристику гуморального иммунитета осуществляли по количественному содержанию иммуноглобулинов, которые определяли иммунотурбидиметрическим методом.

**Результаты и обсуждение.** Количественные и качественные изменения форменных элементов крови отражают реакцию кроветворной системы на воздействие различных физиологических и патологических факторов. Показатели общего анализа крови позволяют получить комплексное представление о состоянии организма беременной женщины. Результаты исследования общего анализа периферической крови представлены в таблице 1.

Таблица 6 – Результаты общего анализа крови беременных женщин основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа n=35	Контрольная группа n=38	P
Эритроциты (RBC) $\times 10^{12}/л$	4,21 $\pm$ 0,06	4,04 $\pm$ 0,06	
Гемоглобин (HGB), г/л	124,41 $\pm$ 1,44	124,6 $\pm$ 1,6	
HCT, %	36,58 $\pm$ 0,43	37,3 $\pm$ 0,5	
MCV, фл	87,24 $\pm$ 0,90	91,8 $\pm$ 0,7	<0,001
MCH, пг	29,68 $\pm$ 0,35	30,68 $\pm$ 0,4	
MCHC, г/л	340,23 $\pm$ 3,57	333,9 $\pm$ 2,0	
RDW, %	13,60 $\pm$ 0,41	11,57 $\pm$ 0,1	<0,001
Лейкоциты (WBC) $\times 10^9/л$	8,51 $\pm$ 0,42	7,9 $\pm$ 0,3	

Нейтрофилы, %:	66,91±1,30	62,0±1,8	<0,05
абс.	5,78±0,36	4,87±0,2	<0,05
Палочкоядерные, %	3,11±0,38	4,13±0,42	
абс.	0,28±0,04	0,34±0,05	
Сегментоядерные, %:	63,80±1,23	57,88±2,0	<0,05
абс.	5,51±0,34	4,53±0,20	<0,05
Эозинофилы, %	1,20±0,09	1,43±0,14	
абс.	0,10±0,01	0,12±0,01	
Моноциты, %	4,97±0,39	3,81±0,5	
абс.	0,41±0,03	0,29±0,04	<0,05
Лимфоциты, %	26,83±1,33	32,78±2,1	<0,05
абс.	2,21±0,13	2,63±0,2	
Тромбоциты (PLT) x10 <sup>9</sup> /л	235,97±10,07	249,7±8,9	
MPV, фл	8,88±0,14	8,79±0,2	
СОЭ мм/час	14,63±1,50	14,56±1,2	

Картина красной крови, т.е. среднее количество эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокритная величина, среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците (MCH) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) между группами достоверно не различались. Однако у беременных женщин 1-й группы содержание гемоглобина менее 125 г/л было у 14 (40%) женщин, количество эритроцитов менее  $4,0 \times 10^{12}/л$  у 5 (14,3%) и снижение гематокритной величины у 37 (51,4%) что свидетельствует об увеличении объема циркулирующей крови у беременных женщин 1-й группы с первого триместра беременности. При оценке среднего объема эритроцитов (MCV, фл) и показателя гетерогенности эритроцитов по объему (RDW, %), характеризующего степень анизоцитоза, выявлены достоверные различия между 1-й и 2-й группами беременных женщин. Так, MCV у женщин основной группы был снижен ( $p < 0,001$ ), а RDW эритроцитов повышен ( $p < 0,001$ ). Оба показателя указывают на вариабельность эритроцитов по объему. Повышение RDW предполагает присутствие смешанной популяции клеток (нормоциты и микроциты или макроциты и нормоциты). Снижение MCV и повышение RDW у беременных женщин основной группы свидетельствует о микроцитозе эритроцитов, при этом отмечается сдвиг эритроцитарной гистограммы влево от дискриминаторной линии. Сочетанное использование двух параметров периферической красной крови (MCV и RDW) позволяет характеризовать изменения в периферическом звене эритронов у беременных женщин с невынашиванием. Возможно, эти показатели являются предикторами развития гипохромной микроцитарной анемии, что в свою очередь способствует гипоплазии плаценты, нарушению инвазии трофобласта и формированию ворсинок хориона. Характеристика лейкоцитарной формулы. Среднее количество лейкоцитов у беременных женщин обеих групп достоверно не различалось, однако у женщин 1-й группы в сравнении с беременными 2-й группы имелась тенденция в сторону лейкоцитоза ( $8,51 \pm 0,42 \times 10^9/л$  и  $7,9 \pm 0,30 \times 10^9/л$  соответственно). Согласно авторам [7, 8] при физиологически протекающей беременности количество лейкоцитов в периферической крови у женщин в III-м триместре может увеличиваться до  $12,0 \times 10^9/л$ . У наблюдаемых нами беременных количество лейкоцитов в 1-й группе было выше среднего значения у 17 (48,6%), и колебалось в пределах  $5,0$ – $14,3 \times 10^9/л$ , у женщин 2-й группы –  $4,6$ – $11,5 \times 10^9/л$ . Результаты количества лейкоцитов указывает на тенденцию к лейкоцитозу у беременных женщин с репродуктивными потерями с первого триместра. Изменения относительных популяций лейкоцитов при подсчете лейкоцитарной формулы (%) не всегда сопровождаются параллельным изменением абсолютного количества клеток. Поэтому наряду с относительным определением клеток проводили подсчет абсолютного количества анализируемой популяции лейкоцитов. Отклонения клеточного состава лейкоцитов периферической крови отражаются на изменении лейкоцитарной формулы. Виды лейкоцитов различаются не только по морфологии, но и по функциям, кинетическим характеристикам, степени реагирования на тот или иной патологический процесс. Так, у беременных женщин 1-й группы в сравнении с беременными 2-й группы наблюдался как относительный, так и абсолютный нейтрофилез в сторону повышения количества сегментоядерных клеток. Нейтрофилы составляют мощную антибактериальную защитную систему организма, осуществляя фагоцитоз. Повышенное количество нейтрофилов [9] наблюдается при инфекционных и воспалительных процессах, усиленной продукции клеток в костном мозге, ускоренной миграцией нейтрофилов из костного мозга в периферическую кровь, перераспределением нейтрофилов из маргинального в циркулирующий пул, задержке миграции нейтрофилов из крови в ткани, латентной гипоксемией и др.

Таким образом, изменение лейкоцитарной формулы сопутствует многим заболеваниям и является неспецифическим показателем, однако у женщин с невынашиванием беременности нейтрофилез оказался характерным лабораторным признаком.

Сравнительная характеристика количества моноцитов у беременных показала, что у женщин основной группы формируется абсолютный моноцитоз ( $p < 0,05$ ) в сравнении с беременными 1-й группы. Реактивный моноцитоз может развиваться при воспалительных процессах, аутоиммунных нарушениях, интоксикации. Моноциты периферической крови и формирующиеся из них органо- и тканеспецифические макрофаги образуют важную клеточную макрофагальную систему или систему мононуклеарных фагоцитов. Основными функциями этой системы является фагоцитарная реакция, секреция биологически активных веществ, участие в иммунном ответе, регуляции кроветворения, метаболизме липидов (производные арахидоновой кислоты), в гемостазе. Моноциты наряду с Т-лимфоцитами являются активными участниками эффекторных реакций клеточного иммунитета. Количество моноцитов в периферической крови в значительной степени зависит от активности функционирования Т-лимфоцитов.

Следовательно, сегментоядерные нейтрофилы и моноциты, играющие значительную роль в защитных реакциях организма, могут указывать на ранние изменения клеточного состава периферической крови и можно предположить, что эти клетки первыми отвечают на нарушение механизма невынашивания беременности. Лимфоциты (нефагоцитирующие лейкоциты) осуществляют высокоспецифические иммунные ответы для поддержания постоянства антигенного гомеостаза и аутоиммунного ответа. В отличие от моноцитов и нейтрофилов они способны покидать сосудистое русло и проникать в цитоплазму живых клеток, осуществляя иммунный надзор. Лимфоциты представляют гетерогенную популяцию клеток, которые отличаются происхождением, функцией и локализацией в лимфоидных органах. В периферической крови 65–80% лимфоцитов представлено Т-клетками, участвующими в иммунном ответе, 8–15% – В-клетками, пролиферирующими и вырабатывающими антитела и 10% – натуральные или естественные киллерные клетки (NK, ЕК). Увеличение или уменьшение относительного количества лимфоцитов в лейкоцитарной формуле связано с изменением количества нейтрофилов в периферической крови. Относительная лимфоцитопения наблюдалась у беременных женщин основной группы ( $p < 0,05$ ). Показатели клеточного и гуморального иммунитета у беременных женщин основной и контрольной групп представлены таблице 2.

Таблица 2 – Показатели клеточного и гуморального иммунитета у беременных женщин основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа, n=35	Контрольная группа, n=38	Достоверность различий, p
CD3 <sup>+</sup> , %	73,61±0,91	74,12±1,13	
CD3 <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	1,32±0,07	1,18±0,05	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	44,38±1,21	42,50±1,09	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	0,79±0,06	0,64±0,03	<0,05
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	25,67±0,93	24,43±0,85	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	0,44±0,03	0,36±0,02	<0,05
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,84±0,11	1,73±0,08	
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> , %	10,49±0,54	10,20±0,73	
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> , ×10 <sup>9</sup> /л	0,17±0,01	0,17±0,02	
CD3 <sup>-</sup> , CD56 <sup>+</sup> %	12,67±0,99	9,49±0,92	<0,05
CD3 <sup>-</sup> , CD56 <sup>+</sup> ×10 <sup>9</sup> /л	0,25±0,03	0,14±0,01	<0,001
IG A, г/л	2,19±0,11	2,17±0,15	
IG G, г/л	10,73±0,44	10,75±0,32	
IG M, г/л	1,44±0,12	1,31±0,09	

Иммунные изменения, происходящие во время беременности, многофакторные и формируются под действием сложных механизмов нейроэндокринной системы, системы цитокинов, молекул клеточной адгезии и многих других биологически активных веществ, продуцируемых клетками

трофобласта. Клетки иммунной системы матери играют важную роль в формировании иммунологической толерантности в системе мать – плацента – плод. Плод является своего рода трансплантатом, способным вызвать иммунную реакцию у матери. При нормально протекающей беременности включаются механизмы иммуносупрессии матери, которые препятствуют повреждению и отторжению плода. Иммунологическое равновесие между беременной и плодом регулируется плацентой, являющейся активным барьером, распознающим и отвечающим на различные антигены. Локальные иммуносупрессивные процессы осуществляются в фетоплацентарном комплексе на протяжении всей беременности и оказывают влияние на системный иммунный ответ матери. Физиологическая беременность протекает с балансом, как Т-хелперов, так и числом регуляторных клеток (CD4, CD25). В децидуальной ткани преобладают иммунокомпетентные клетки с фенотипом CD3<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>, которые вырабатывают цитокины и не отвечают на отцовские антигены. Децидуальные NK составляют 10% от всех NK, они контролируют инвазию трофобласта и защищают плод от инфекций и материнских антител. Их количество коррелирует с числом периферических NK [10,11]. С начала беременности в плаценте накапливается большое количество клеток естественного иммунитета. В литературе [12,13,14] существуют разные мнения о количественных изменениях основных субпопуляций лимфоцитов во время беременности. Одни авторы находят увеличение относительного содержания CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток и уменьшение общего числа лимфоцитов. Другие отмечают увеличение числа цитотоксических клеток (NK) в процессе гестации. С одной стороны увеличение NK в крови матери оказывает положительное влияние на беременность, однако значительное повышение их в периферической крови способствует нарушению гестационного процесса. В проведенных исследованиях и сравнительной характеристике клеточного звена иммунитета установлено, что у беременных женщин с невынашиванием беременности наблюдается повышенное количество натуральных киллерных клеток (CD56<sup>+</sup>), как в относительное ( $p < 0,05$ ), так и в абсолютное ( $p < 0,001$ ) число клеток. Кроме того, у беременных женщин основной группы выявлено достоверное повышение абсолютного количества Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и повышение абсолютного количества цитотоксических CD8<sup>+</sup> ( $p < 0,05$ ). Вследствие повышения Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и цитотоксических клеток CD8<sup>+</sup> иммунореактивный индекс (ИРИ) у женщин основной группы сохранился на уровне его величины беременных контрольной группы.

Таким образом, при невынашивании беременности ранних сроков наблюдается изменение популяционного состава лимфоцитов. Повышенное количество цитотоксических лимфоцитов CD8<sup>+</sup> и CD56<sup>+</sup> NK (натуральные киллеры) у матери, вероятно, являются отражением повреждения плода и прогрессирования его отторжения. Для нормального развития беременности необходимо иммунологическое равновесие с преобладанием Т-хелперов и снижение количества клеток с цитотоксической активностью CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и NK, увеличение числа регуляторных клеток, при этом активированные клетки подвергаются апоптозу.

При определении показателей гуморального звена иммунитета в периферической крови отличающихся различий среди основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) не установлено. Отмечена тенденция к увеличению содержания IgM, концентрация которого была повышенной у 11 (31,4%) женщин основной группы. Ряд авторов [15,16,17] отмечает, что при беременности наблюдается выраженная экспрессия маркеров апоптоза, связанная с регуляцией мать – плацента – плод и элиминацией активированных в отношении плода клеток. Процесс апоптоза играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции. Апоптозные клетки являются первичными антигенами и иммуногенными источниками [17,18]. Кроме того, в кровоток матери из трофобласта попадают фетальные клетки. В норме элиминация не свойственных нормальному кровотоку различного рода веществ осуществляется макрофагами. Нарушение этого процесса приводит к нарушению фагоцитоза апоптозных клеток и к моноклональной активации Т- и В-лимфоцитов. Так, у женщин с невынашиванием беременности циркулирует повышенное количество эндотелиоцитов в периферической крови, что может быть связано с эндотоксемией при экспрессии молекул клеточной адгезии. У обследованных беременных женщин изучен характер нарушений функции эндотелиоцитов. В периферической крови микроскопически определяли количество десквамированных эндотелиоцитов. Оказалось, что у беременных женщин основной группы количество этих клеток достоверно превышало их количество в контрольной группе ( $15,37 \pm 1,52$  против  $8,32 \pm 1,67$ , соответственно,  $p < 0,001$ ). Повышение в 1,85 раза десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови у женщин основной группы по сравнению с контрольной свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия и его дисфункции. Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в развитии тромботической микроангиопатии [16,18], при этом происходит нарушение физиологической тромборезистентности эндотелия, активация тромбоцитов, нарушение продукции простациклина. Дисфункции эндотелия принадлежит существенная роль в патогенезе венозных тромбозов. Большое значение в поддержании адаптационных процессов при беременности имеет

состояние системы гемостаза. Вынашивание беременности само по себе ассоциируется с прогрессирующей во времени тромбогенностью. Женщины с тромботическим анамнезом имеют повышенный риск преэклампсии, выкидыша и рождения мертвого ребенка из-за образования тромбов в плаценте, пуповине или сосудах плода [11,19]. Изучение адаптивных возможностей системы гемостаза при беременности необходимо в связи со значительной ролью гемостаза в генезе развития тромбофилий.

В большинстве случаев при беременности такие коагуляционные тесты, как активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ, АПТВ) и тромбиновое время (ТВ) остаются в норме, 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.

Результаты исследования показателей коагулограммы показали, что у женщин основной группы имеется достоверное снижение активности факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X). Это отразилось на удлинении протромбинового времени (ПВ) и соответственно увеличении международного нормализованного отношения (МНО). Нарушения синтеза факторов протромбинового комплекса указывает на нарушение синтетической функции печени у беременных женщин 1-й группы (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты исследования коагулограмм у беременных женщин основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа n=35	Контрольная группа, n=38	Достоверность различий, p
АЧТВ, с	29,95±0,61	29,66±0,69	
ПВ, с	13,51±0,17	12,74±0,12	<0,001
Активность факторов протромбинового комплекса по Квику, %	91,33±3,99	111,25±3,96	<0,001
МНО	1,04±0,02	0,96±0,01	<0,001
ТВ, с	16,22±0,23	16,93±0,40	
Фибриноген, г/л	4,72±0,13	4,53±0,16	
РФМК, мг/100 мл	6,36±0,34	3,83±0,31	<0,001

Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) являются одним из ранних маркеров разной степени тромбинемии, повышение которых в плазме крови может указывать на активацию процесса свертывания крови. Известно, что в организме беременных формируется так называемое состояние физиологической гиперкоагуляции для снижения кровопотери в предстоящих родах. Уровень РФМК в плазме крови значительно повышается в III-м триместре беременности. Анализируя результаты РФМК у наблюдаемых нами женщин, выявлено повышение фибрин – мономерных комплексов у беременных основной группы в сравнении с контрольной ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует об активации коагуляционных процессов у беременных с репродуктивными потерями в I-ом триместре беременности. Полифункциональные и потенциально высоко реактивные тромбоциты играют значительную роль в развитии тромбозов и тромбоэмболий, а при недостаточной их функции – кровоточивости. Выраженная активация тромбоцитов – повышение их адгезивных и агрегационных свойств является важнейшим пусковым механизмом тромбообразования.

Проведен анализ показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями и здоровых беременных первого триместра. Оценку агрегационной функции тромбоцитов проводили по основным параметрам агрегационного процесса: скорость агрегации клеток за 30с (%), мин), степень агрегации (максимальную точку агрегации, %) и время достижения максимальной агрегации (мин). Типичными для гиперактивности тромбоцитов явилось наличие необратимой или двухфазной агрегации на слабые индукторы, отсутствие дезагрегации, повышение скорости и степени агрегации, укорочение латентного периода, совпадение по времени первичной и вторичной агрегации тромбоцитов. Агрегационная функция тромбоцитов имеет большое патогенетическое и клиническое значение. Гиперагрегация тромбоцитов, как при максимальных, так и субпороговых дозах индуктора является характерной для предтромботических и тромботических состояний. Появление в циркулирующем кровотоке гиперактивных тромбоцитов, свидетельствует об угрозе развития тромботических осложнений. Проведено исследование спонтанной агрегации тромбоцитов и ее сравнение с минимальной



субпороговой (0,5 мкмоль/л) концентрацией аденозиндифосфата (АДФ). Выявлена взаимосвязь гиперактивности тромбоцитов с АДФ и спонтанной агрегацией у беременных женщин с репродуктивными потерями, что свидетельствует о высокой степени риска тромботических осложнений у женщин с появлением в плазме крови активных тромбоцитов. При анализе результатов основных параметров биохимического исследования крови у беременных женщин выявлено повышение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз ( $p < 0,05$ ), а также повышение содержания общего билирубина ( $p < 0,05$ ) у пациенток основной группы, что свидетельствует о нарушении функции печени у женщин с осложненным течением беременности.

**Заключение.** Интерпретация общего анализа крови с расчетом эритроцитарных индексов является полезной для характеристики периферического звена эритрона у беременных женщин. Установлено достоверное снижение MCV и повышение RDW у беременных женщин с репродуктивными потерями, что свидетельствует о микроцитозе эритроцитов, при этом отмечается сдвиг эритроцитарной гистограммы влево от дискриминаторной линии.

Для оценки лейкоцитарной формулы необходимо учитывать, как относительное, так и абсолютное количество клеток в единице объема крови. У беременных женщин с репродуктивными потерями характерным является нейтрофилез в сторону повышения сегментоядерных клеток. Параллельно с нейтрофилезом у женщин с невынашиванием формируется абсолютный моноцитоз ( $p < 0,05$ ), который может свидетельствовать об интоксикации и аутоиммунных нарушениях. Следовательно, сегментоядерные нейтрофилы и моноциты являются чувствительными клетками к ранней интоксикации организма и могут быть предвестниками ранней стадии угрозы выкидыша и, возможно, являются следствием начальных механизмов невынашивания беременности.

В проведенных исследованиях и сравнительной характеристике клеточного звена иммунитета установлено, что у беременных женщин с репродуктивными потерями имеется достоверное повышение абсолютного количества Т-хелперов ( $CD4^+$ ), повышение абсолютного количества цитотоксических  $CD8^+$  ( $p < 0,05$ ) и повышение натуральных киллерных клеток ( $CD56^+$ ), как в относительном ( $p < 0,05$ ), так и в абсолютном количестве ( $p < 0,001$ ). Повышенное количество цитотоксических лимфоцитов  $CD8^+$  и  $CD56^+$  NK у матери, вероятно, являются отражением повреждения плода и прогрессирования его отторжения.

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

Анализируя результаты определения иммуноглобулинов в периферической крови, обнаружено повышение содержания IgM у 11 (31,4%) женщин основной группы.

Данные исследования коагулограммы показали, что у женщин основной группы имеется достоверное снижение активности факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X), свидетельствующее о снижении синтетической функции печени у женщин с невынашиванием беременности.

Активации коагуляционных процессов у беременных с осложненным течением гестационного периода отражается на повышении количества РФМК ( $p < 0,001$ ).

По результатам спонтанной агрегации тромбоцитов и агрегации с пороговой концентрацией АДФ выведена закономерность силы связи между данными показателями (повышена скорость агрегации, степень агрегации и удлинено время агрегации ( $p < 0,001$ )). Полученные данные свидетельствуют о риске развития тромботических осложнений.

Таким образом, к предполагаемым механизмам невынашивания беременности ранних сроков у женщин наряду с высокой частотой сопутствующей экстрагенитальной и генитальной патологией инфекционного генеза можно отнести многочисленные метаболические нарушения. Так, снижение MCV и повышение RDW у беременных женщин основной группы свидетельствует о микроцитозе эритроцитов. Сочетанное использование двух параметров периферической красной крови (MCV и RDW) позволяет характеризовать изменения в периферическом звене эритрона у беременных женщин с невынашиванием. Возможно, эти показатели могут быть предикторами развития гипохромной микроцитарной анемии, что в свою очередь способствует гипоплазии плаценты, нарушению инвазии трофобласта и формированию ворсинок хориона. К предвестникам ранней стадии угрозы выкидыша можно отнести изменение показателей общеклинического анализа крови в сторону увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов.

Напряжение клеточного звена иммунитета с увеличением хелперно-индукторной ( $CD3^+CD4^+$ ), супрессорно-цитотоксической ( $CD3^+CD8^+$ ) и  $CD3^-CD56^+$  NK субпопуляций Т-лимфоцитов в крови беременной на фоне развития эндотелиальной дисфункции матери, вероятно, является отражением повреждения плода и прогрессирования его отторжения.

Активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза играет важную роль в патогенезе тромботических осложнений у беременных женщин с осложненным течением беременности. Из вышеизложенного, очевидно, что следует включать программы по обследованию женщин репродуктивного возраста вне беременности с целью выявления группы риска невынашивания и перинатальных потерь. На основании полученных результатов проводить рациональную подготовку женщин к беременности.

#### Литература

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Росс. Вестник акушера-гинеколога.– 2007. – № 2. – С. 62–64.
2. Пересада О.А. Неавынашивание беременности: диагностика, профилактика, лечение и реабилитация // Искусство медицины.– 2008. – № 7. – С. 33–52.
3. Можейко Л.Ф., Тихоненко И.В. Роль изменений гемодинамики и гормонального баланса в развитии и диагностике ранних осложнений беременности // Рецепт.– 2008.– № 9.– С. 180. – 186.
4. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. – М.: МИА, 2007. – 224 с.
5. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. – М.: «Медицина», 2011. – 176 с.
6. Смирнова Л.А. Клиническая трактовка общего анализа крови. – Минск: БелМАПО, 2009. – 20 с.
7. Лелевич С.В. Клинико-лабораторные особенности периода беременности: учебно-методическое пособие для студентов лечебного, педиатрического факультетов и врачей. Гродно: ГрГМУ, 2010 – 52 с.
8. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Лабораторная гематология – М., 2006. – 222 с.
9. Anthony, O. Ndudi, I. Lymphocyte subpopulations among pregnant womtn in Agbor. Delta State, Nigeria // Asian Pac. J Trop Dis. – 2012. – V. 2 – 4. – P.293. – 296.
10. The Assessment of NK Cytotoxicity and CD56+/CD16+ phenotype by flow cytometry in PBL Isolated from Women with Recurrent spontaneous Abortion / A Andalib [et al] // Int J Immunol.– 2005. – Vol. 2. – P. 213–218.
11. Вовк И.Б., Трохимович О.В., Ревенько О.О. / Патогенетические звенья ранних потерь беременности // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2013.– С. 8–14.
12. Макацария, А.Д. / Тромбофилии и синдром потери плода // Вестник РАМН. – 2001. – №1. – С. 35–40.
13. Шмагель, К.В. Иммуитет беременной женщины. – М.: Медкнига, 2003. – 225 с.
14. Радзинский В.Е., Запертова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология.– 2005.– № 6. – С. 24–29.
15. Кухарчик, Ю.В. Современные методы диагностики невынашивания беременности ранних сроков // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4 (40). – С. 23–25.
16. Айламазян Э.К., Степанова О.И., Сельков С.А., Соколов Д.И. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели // Вестник РАМН, 2013. – № 11. – С. 12–21.
17. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Акиньшина С.В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. – М.: Геотар-Медиа, 2017. – 296 с.
18. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике // Российский журнал детской гематологии и онкологии. –2015. – № 1. – С. 37–48.

### PROPOSED MECHANISMS OF MISCARRIAGE EARLY PREGNANCY

**Kurlovich I., Beluga M., Zubovskaya E., Mitroshenko I.,  
Yurkevich T., Demidova R., Samuylenok E.**  
*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The article presents an analysis of diagnostic clinical and laboratory studies and their role in the pathogenesis of reproductive losses in 35 pregnant women with miscarriage early in life. A high incidence of concomitant extragenital and genital pathology of infectious genesis was detected. To the alleged mechanisms of early pregnancy loss in women, along with co-morbidities include a change of general clinical blood analysis in the direction of increasing the number of segmented neutrophils and monocytes. Tension cell immunity with increasing helper-inductor (CD3 + CD4 +), the suppressor-cytotoxic (CD3 + CD8 +) and natural (positive) cells (CD3–CD56 + NK) subpopulations of T-lymphocytes in the blood of pregnant women for background endothelial dysfunction is a characteristic diagnostic sign for pregnant women with miscarriage of early terms. High speed and degree of spontaneous platelet activation indicates activation of vascular-platelet hemostasis, plays a significant role in the development of thrombotic complications in pregnant women with complicated pregnancy.

**Key words:** pregnant women, reproductive losses, laboratory studies.

*Поступила 04.07.2017*

## ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

Кухарчик Ю.В.<sup>1</sup>, Гутикова Л.В.<sup>1</sup>, Колесникова Т.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

г. Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** В статье представлены результаты пятилетнего анализа течения беременности и родов у женщин с миомой матки, которые были родоразрешены в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Особое внимание уделено вопросам оценки анамнеза, анализу акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии, особенностям течения беременности и родов у женщин с миомой матки.

**Ключевые слова:** беременность, роды, миома матки, миомэктомия.

**Введение.** Миома матки (ММ) является одной из наиболее распространенных опухолей репродуктивной системы и обнаруживается у 20–25% женщин в возрасте старше 30 лет. Отмечаемая в последние годы тенденция к повышению частоты обнаружения ММ у пациенток молодого возраста привела к увеличению сочетания данной патологии с беременностью и составляет по данным различных авторов 0,5–6% [1,4,5,7].

Следует отметить, что течение беременности, родов и послеродового периода у данного контингента женщин сопровождается рядом осложнений. Наиболее частыми являются угроза прерывания беременности (30–50%), самопроизвольные аборт (14–35%), преждевременные роды (30–40%), нарушение питания миоматозного узла (в I триместре у 70–80%, во II – у 15–25%), низкая плацентация и предлежание плаценты, ее отслойка; почти у каждой третьей имеются признаки фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии и гипотрофии плода [2,3,5]. Роды и послеродовый период у беременных с ММ нередко осложняются преждевременным и ранним отхождением околоплодных вод, слабостью и дискоординацией родовой деятельности, ранними послеродовыми кровотечениями и субинволюцией матки. Частота оперативных методов родоразрешения у этого контингента пациенток составляет 60–80% [1,3,8].

В литературе в настоящее время имеется ряд публикаций, посвященных изучению клинического течения беременности и ведения родов у женщин с сопутствующей ММ [2–6,8]. Однако недостаточно изучены взаимосвязи между клиническими проявлениями и формой этого заболевания, при больших размерах миоматозных узлов, наличии множественного миоматозного изменения матки. Недостаточно изучены вопросы прогнозирования осложнений и исхода беременности у пациенток с ММ на этапе её планирования, во время уже имеющейся беременности, что имеет важное практическое значение в прогнозе ожидаемых осложнений беременности и определения тактики при ее планировании.

Все вышперечисленное свидетельствует о высоком риске репродуктивных потерь у женщин с ММ и требует выработки тактики наблюдения и ведения гестации у женщин с этой патологией.

**Цель исследования.** Изучить особенности течения беременности и родов у женщин с миомой матки.

**Материалы и методы исследования.** Нами проведен ретроспективный анализ 564 историй родов женщин с ММ, которые были родоразрешены в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» в период с 2012 по 2016 гг.

У всех обследованных женщин оценивали анамнестические данные, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности и исходы родов, проведен анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Полученные материалы обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ «STATISTICA 6.0», «Microsoft Excel».

**Результаты исследования и обсуждение.** Все беременные в различные сроки гестации наблюдались в отделении патологии беременных и были родоразрешены в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». В возрасте от 20 до 29 лет было 22,5% женщин, от 30 до 39 лет – 60,3% и 17,2% беременных были старше 40 лет. Таким образом, возраст 78% женщин превышал 30 лет и в среднем составил 33,8±3,7 года.

При оценке анамнестических данных установлено наличие отягощенного наследственного анамнеза у 49,1% женщин, а среди родных и близких родственников миома матки наблюдалась в 32,3%. Среди сопутствующей гинекологической патологии чаще встречались: патология шейки матки – 38,3%, кисты яичников – 3,0%, патологические процессы эндометрия – 4,8%. Наличие бесплодия до настоящей беременности отметили 4,6% пациенток.

Следует отметить, что имело место наличие экстрагенитальной патологии у обследованных женщин (95,4%) наиболее часто отмечалась патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и мочевыделительной системы. Железодефицитная анемия установлена у каждой второй пациентки (47,7%). При оценке индекса массы тела установлено, что в рамках нормальных значений (18,5–25,0) этот индекс находился у 46,1% обследованных.

По образованию, преобладали женщины с высшим образованием (64,6%). Из социальных групп: служащие – 53,8%, «рабочие» – 13,8%. Анализ распределения женщин по семейному положению показал, что удельный вес занимают женщины, состоящие в браке 69,1%, из них, находящиеся в браке менее 5 лет – 35,3% женщин, с «хорошими» семейными отношениями – 30,6%. Анализ данных показал, что преобладали лица с «хорошими» жилищно-бытовыми условиями – 67,7%. Среди обследованных женщин с удовлетворительным материальным обеспечением было 49,2% пациенток.

У 77,5% женщин основной группы ММ до беременности характеризовалась бессимптомным течением и впервые была выявлена на УЗИ в I триместре беременности. Из анамнеза пациенток установлено, что основными факторами развития ММ являются гинекологические заболевания, аборт, эндокринная патология. Среди женщин с ММ чаще встречались пациентки с наличием 3 и более вакуум-аспираций в анамнезе. Среди обследованных женщин первобеременные составили 54,1%, повторно беременные – 36%, женщин с наличием трех и более родов – 9,9%.

Нами установлено, что у 12,4% обследованных женщин с ММ во II триместре беременности наблюдались увеличение и дегенеративные изменения миоматозных узлов. В III триместре гестации у 44,9% женщин диагностированы угрожающие преждевременные роды, в 86,9% выявлялись дегенеративные изменения лейомиомы, в 12,4% установлено наличие плацентарной недостаточности и синдрома задержки развития плода.

Следует отметить, что у 96,3% женщин роды были срочными. При этом средний срок родоразрешения составил  $271 \pm 3,6$  дня. Нами установлено, что ММ явилась причиной преждевременных родов у 3,7% беременных. Основной причиной наступления преждевременных родов в 2,7% случаях явилось преждевременное излитие околоплодных вод. У 1,1% женщин гестация прервалась в связи с наличием больших размеров множественной миомы, в результате чего произошло прогрессирование плацентарных нарушений с развитием синдрома задержки развития плода II степени, пациентки родоразрешены в сроке гестации  $244,1 \pm 5,1$  неделя.

Результаты анализа полученных данных показали, что у 29,1% обследуемых роды велись через естественные родовые пути. Индукция родов путем амниотомии и родовозбуждение простинном проведена 12,8% пациенткам. Эпизиотомия выполнена в 8,5% случаев.

Путем операции кесарево сечение родоразрешены 70,9% женщин. Из них 99,5% женщинам произведена миомэктомия. Следует отметить, что в 0,5% (2 пациентки) случаях выполнена гистерэктомию: в первом случае по поводу наличия миоматозного узла размерами более 25 см, с расположением в шеечно-перешеечной области матки, а во втором случае – множественная узловатая ММ с расположением наибольшего узла диаметром более 7,5 см в области нижнего сегмента матки.

Ретроспективный анализ историй родов показал, что миоматозные узлы располагались следующим образом: по передней стенке матки – 69,1%, по задней стенке – 66,1% узлов, в дне матки – 9,2% и в области нижнего сегмента – 1,4%.

Одиночные миоматозные узлы удалены у 45,1% пациенток их размеры в среднем составили:  $6,2 \pm 3,8$  см – 25,3% обследованных;  $12,3 \pm 3,2$  см – 66,9%, более 20 см – 1,8% женщин. Нами установлено, что пять узлов и более удалены у 15,8% пациенток, диаметр узлов варьировал в пределах от 2 до 12,5 см. Следует отметить, что наибольшее количество удаленных узлов у обследованных женщин – 9 и 11 штук. Для того, чтобы избежать осложнений во время операции и послеродовом периоде, нами проводилась профилактика кровотечения с использованием утеротонических средств, профилактика спаечного процесса, адекватная антибактериальная терапия в послеоперационном периоде.

При этом исходы всех беременностей у анализируемых пациенток были удовлетворительными. Массоростовой коэффициент новорожденных соответствовал общепринятым нормам. Оценка по шкале Апгар в среднем составила  $8,7 \pm 1,2$  балла. Средний срок выписки из стационара варьировал в пределах от 5 до 7 суток. Послеоперационный послеродовый период протекал без осложнений.

**Выводы.** Таким образом, для решения вопроса о возможности планирования беременности у женщин с миомой матки, необходимо проведение комплексного ультразвукового исследования, включающего трансабдоминальное и трансвагинальное сканирование, доплерометрию.

Следует учитывать полученные результаты исследования как критерии формирования групп риска пациенток по невынашиванию беременности, гестозу, плацентарной недостаточности, что позволяет разработать оптимальную тактику ведения беременности у пациенток с миомой матки.

## Литература

1. Кондратович, Л.М. Современный взгляд на этиологию, патогенез и способы лечения миомы матки / Л.М.Кондратович // Рос. мед. журнал. – 2014. – № 5. – С. 36–40.
2. Кулаков, В.И. Лапароскопическая миомэктомия в комбинированном лечении бесплодия и миомы матки / В.И.Кулаков, М.Н.Шилова, Н.И.Волков // Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. – М., 1997. – Т. 1. – С. 210–211.
3. Курцер, М.А. Консервативная миомэктомия во время кесарева сечения / М.А.Курцер, М.В.Лукашина, Е.П.Тищенко // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т.7. – № 3. – С. 82–87.
4. Овсянникова, Т.В. Возможности восстановления репродуктивной функции у пациенток с миомой матки / Т.В.Овсянникова, Т.Д.Гуриев // Миома матки / ред. И.С.Сидорова. – М., 2003. – С. 224–233.
5. Сидорова, И.С. Миома матки: возможности лечения и профилактики / И.С.Сидорова // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т. 10. – № 7. – С. 336–339.
6. Cheng, M.H. Medical treatment for uterine myomas / M.H.Cheng, H.T.Chao, P.H.Wang // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol.47. – № 1. – P. 18–23.
7. Hanafi, M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy / M.Hanafi // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.105. – № 4. – P. 877–881.
8. Salvador, E. Leiomyoma uteri, genetic amniocentesis, and the risk of second-trimester spontaneous abortion / E.Salvador, J.Bienstoch, K.I.Blakemore // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – № 186 (5). – P. 913–915.

## PREGNANCY AND LABOR IN WOMEN WITH UTERINE MYOMA

**Kukharchyk Yu.V.<sup>1</sup>, Hutikova L.V.<sup>1</sup>, Kolesnikova T.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Grodno Regional Clinical Perinatal Center  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** The article presents the results of a five-year analysis of the course of pregnancy and childbirth in women with uterine myoma, who were delivered at the Grodno regional clinical perinatal center. Particular attention is paid to the evaluation of anamnesis, analysis of obstetric-gynecological and eksragenital pathology, features of the course of pregnancy and labor in women with uterine myoma.

**Key words:** pregnancy, childbirth, uterine myoma, myomectomy

*Поступила 07.08.2017*

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

**Лемешевская Т.В.**

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

**Резюме.** Статья посвящена возможностям использования антропометрических данных, биофизического показателя – длины шейки матки и биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга для прогнозирования преждевременных родов (ПР) в первом триместре беременности. Представлен диапазон нормальных значений длины шейки матки (36,3–47,7 мм) и шейечно-истмического комплекса (41,4–57,0 мм) в первом триместре при одноплодной беременности. Установлена полезная клиническая значимость использования факторов риска (возраст  $\geq 30$  лет, рост  $\leq 1,64$  м, длина шейки матки  $\leq 39,4$  мм) для прогнозирования ПР в группе женщин без отягощенного акушерского анамнеза. Пациент может быть отнесен к группе высокого риска ПР при наличии всех выше указанных факторов.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, скрининг первого триместра, маркер.

**Введение.** В соответствии с данными ВОЗ все роды, наступившие в сроке беременности 22<sup>+0</sup>–36<sup>+6</sup> недель, являются преждевременными и их частота составляет 5–10% без тенденции к снижению. При наличии схем профилактики указанной патологии остается актуальной проблема раннего выявления (уже в первом триместре) женщин с высокой вероятностью развития данного осложнения.

Согласно данным литературы, при проведении комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности на выявление хромосомных болезней и врожденных пороков развития (ВПР) плода у конкретного пациента можно определить риск к широкому спектру

акушерских осложнений, в том числе и риск ПР [1]. В случае назначения превентивной терапии прогестероном женщинам группы высокого риска с одноплодной беременностью можно добиться снижения доли спонтанных ПР (< 34 недель) на 44% [2].

**Цель исследования.** Оценить возможность использования антропометрических данных, длины шейки матки и биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга для прогнозирования в первом триместре беременности самопроизвольных ПР.

**Материал и методы.** Группу исследования составили 511 женщин, которые имели одноплодную беременность, наступившую спонтанно и завершившуюся фенотипически нормальным живорожденным или мертворожденным в 22 или более недель гестации с массой новорожденного 500 г и более. Все пациенты прошли комбинированный пренатальный скрининг для диагностики ВПР и хромосомных болезней плода в РНПЦ «Мать и дитя» в сроке гестации 10 недель 5 дней – 13 недель 2 дня. Скрининг включал: сбор анамнеза, оценку антропометрических показателей, ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, биохимическое исследование крови с оценкой концентрации трофобластических белков: альфа-фетопротеина (AFP), свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека (free  $\beta$ -hCG), ассоциированного с беременностью плазменного белка А (PAPP-A). С целью прогнозирования развития ПР комбинированный пренатальный скрининг был расширен дополнительными исследованиями: УЗИ шейки матки, оценкой концентрации сывороточного белка – плацентарного фактора роста (PLGF), который является маркером плацентарной недостаточности. Все исследования были проведены при однократном обращении пациента.

УЗИ плода выполнено на аппарате MedisonAccuvixV10 с использованием трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков (4,0–7,0 МГц). В критерии ультразвуковой оценки длины шейки матки включено измерение собственно шейки матки, соответствующее длине просвета цервикального канала между наружным и внутренним зевом без истмического отдела, который с увеличением срока беременности физиологически подвергается раскрытию, истончению, смещению с последующим формированием нижнего маточного сегмента [3]. Исследование концентрации трофобластических белков в первом триместре беременности проведено при значении копчиково-теменного размера (КТР) плода 38,0–70,4 мм (по таблицам Hadlock) на аппарате VictorD3 (PerkinElmer, Финляндия) иммунофлуоресцентным методом в течение 24 часов после забора периферической венозной крови. Расчет концентрации AFP, free  $\beta$ -hCG, PAPP-A и PLGF в образцах осуществлен с помощью программного обеспечения MultiCalc.

Обработка полученных данных выполнена с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0. Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95% ( $p < 0,05$ ).

Пределы колебания нормальных значений длины шейки матки и длины шеечно-истмического комплекса рассчитаны по формуле  $M \pm 1\sigma$  и представлены в виде диапазона значений.

Вероятность (шанс) наличия анализируемых факторов у пациентов группы ПР оценена с помощью статистических показателей: отношение шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для определения точек диагностического разделения (cut-offpoint), чувствительности, специфичности анализируемых факторов применен метод ROC-анализа. Эффективность использования анализируемых факторов для прогнозирования ПР оценена путем расчета отношения правдоподобия положительного ( $LR^+$ ) и отрицательного ( $LR^-$ ) результата теста.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В группе исследования ( $n=511$ ) самопроизвольные ПР произошли в 2,5% (13) случаев, что согласуется с популяционными данными по Республике Беларусь (3,9% за 2016 г.). Срок родоразрешения составил 35 (33–36) недель со средним значением массы тела новорожденного 2500 (2420–2900) г. Группу срочных родов (СР) составили остальные 97,5% (498) случаев, родоразрешенных в 40 (39–40) недель со средним значением массы тела новорожденного 3440 (3130–3750) г.

В группе ПР в 61,5% (8) случаев роды произошли у женщин, которые были либо нерожавшими, либо имели СР в анамнезе. Поэтому необходим поиск предсказательных маркеров для выявления пациентов группы высокого риска ПР среди условно здоровых (при отсутствии отягощенного акушерского анамнеза).

При оценке антропометрических данных показано, что пациенты, завершившие беременность преждевременно, статистически значимо старше (33 (30–34) года против 27 (24–31) лет) и ниже ростом (1,63 (1,58–1,64) м против 1,66 (1,63–1,70) м) по сравнению с женщинами, родившими в срок ( $U=1851,5$ ;  $p=0,008$  и  $U=1365,5$ ;  $p=0,002$  соответственно). Полученные результаты согласуются с данными литературы [4].

При УЗИ шейки матки оценили длину: шейки матки, истмического отдела матки и шеечно-истмического комплекса. Результаты в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты УЗИ плода и биометрии шейки матки в первом триместре беременности в группах исследования, Ме (25%-75%)

Показатель	Группа СР, n=498	Группа ПР, n=13	Статистическая значимость различий
Срок гестации, недель	12,1 (11,6–12,4)	12,2 (12,1–12,4)	U=2734,5, p=0,449
КТР, мм	56,8 (51,2–62,1)	57,9 (55,5–60,9)	U=3185,5, p=0,923
ТВП, МоМ	0,76 (0,62–0,91)	0,76 (0,70–0,93)	U=2785,5, p=0,428
Длина шейки матки, мм	41,8 (38,2–46,0)	38,9 (35,6–42,2)	U=1085,0, p=0,026*
Длина истмического отдела матки, мм	6,8 (5,2–8,3)	6,0 (4,5–9,8)	U=1584,0, p=0,600
Длина шейечно-истмического комплекса, мм	48,7 (44,7–53,8)	44,4 (43,0–48,6)	U=1075,0, p=0,009*

Примечания:

1) Статистически значимые различия (\* p<0,05);

2) U – непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки количественных признаков.

Из приведенных данных видно, что группы сравнения сопоставимы по сроку гестации, КТР плода, толщине воротникового пространства. В группе СР определены медианы: длины шейки матки – 41,8 (38,2–46,0) мм, длины истмического отдела матки – 6,8 (5,2–8,3) мм, длины шейечно-истмического комплекса – 48,7 (44,7–53,8) мм (таблица 1), которые согласуются с данными литературы [5]. Рассчитан диапазон нормальных значений длины шейки матки в первом триместре беременности при одноплодной беременности, который составил от 36,3 мм до 47,7 мм, и длины шейечно-истмического комплекса – от 41,4 мм до 57,0 мм.

В группе ПР значения длины шейки матки и шейечно-истмического комплекса меньше соответствующих величин в группе СР (p<0,05), а статистически значимых различий в длине истмического отдела между обеими группами не получено (p>0,05) (таблица 1). Таким образом, уменьшение длины шейечно-истмического комплекса в группе ПР происходит за счет уменьшения длины собственно шейки матки. Исходя из полученных результатов, считаем возможным и целесообразным проводить измерение длины только шейки матки с четким соблюдением протокола УЗИ в первом триместре беременности.

С целью прогнозирования ПР в рамках комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности оценили возможность использования биохимических маркеров (AFP, freeβ-hCG, PAPP-A, PLGF). При обработке данных статистически значимых различий по всем указанным белкам между группами сравнения не установлено (p>0,05). Полученные результаты согласуются с данными других авторов [6]. Таким образом, вклад биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности в прогнозирование ПР сомнительный.

Для определения вероятности ПР был установлен диагностический порог (cut-offpoint), а также оценены чувствительность и специфичность для антропометрических данных, биофизического фактора – длины шейки матки (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты ROC-анализа факторов прогнозирования ПР

Показатель	Наименование фактора		
	длина шейки матки, мм	рост, м	возраст, полных лет
Диагностический порог	$\leq 39,4$	$\leq 1,64$	$\geq 30$
Значение AUC $\pm$ SE	0,80 $\pm$ 0,086	0,78 $\pm$ 0,087	0,78 $\pm$ 0,086
p, значение	0,017	0,026	0,023
Чувствительность, %	76,7	75,5	75,3
Специфичность, %	77,9	65,8	65,5
LR <sup>+</sup>	3,47	2,21	2,18
LR <sup>-</sup>	0,30	0,37	0,38

Примечания:

- 1) AUC – площадь под ROC-кривой;
- 2) LR<sup>+</sup> – отношение правдоподобия положительного результата теста;
- 3) LR<sup>-</sup> – отношение правдоподобия отрицательного результата теста.

Показатели чувствительности и специфичности всех анализируемых факторов находятся в диапазоне средних значений. Поэтому рассчитали отношение правдоподобия, которое обобщает ту же информацию, что и показатели чувствительности, специфичности, но не зависит от распространенности патологии и позволяет определить реальную ценность каждого фактора. Отношение правдоподобия демонстрирует, насколько результаты теста изменяют вероятность наличия патологии у пациента. LR<sup>+</sup> показывает, во сколько раз выше риск развития болезни при положительном результате теста. Например, по фактору длина шейки матки LR<sup>+</sup>=3,47 (таблица 2), следовательно, вероятность развития ПР у женщин с длиной шейки матки  $\leq 39,4$  мм выше в 3,47 раза. LR<sup>-</sup> показывает, во сколько раз выше вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста. В нашем исследовании LR<sup>-</sup> =0,30, следовательно, вероятность отсутствия ПР у женщин с длиной шейки матки более 39,4 мм выше в 0,30 раза.

Согласно данным литературы, клиническая значимость теста является наиболее полезной при LR<sup>+</sup> > 5 и LR<sup>-</sup> < 0,2, полезной при  $2 < LR^+ \leq 5$  и  $0,2 < LR^- \leq 0,5$ , польза отсутствует при LR<sup>+</sup>  $\leq 2$  и LR<sup>-</sup> > 0,5 [7]. Поскольку значения LR<sup>+</sup> и LR<sup>-</sup> всех факторов, указанных в таблице 2, укладываются в диапазон значений  $2 < LR^+ \leq 5$  и  $0,2 < LR^- \leq 0,5$ , следовательно, клиническая значимость применения всех анализируемых факторов для прогнозирования ПР является полезной.

Установив диагностический порог анализируемых факторов, с помощью ОШ и его 95% ДИ оценили вероятность наличия каждого из них у пациентов группы ПР (таблица 3).

Таблица 3 – Вероятность (шанс) наличия факторов риска у пациентов группы ПР

Наименование фактора	ОШ	95% ДИ	Статистическая значимость различий
Возраст $\geq 30$ лет	5,7	1,6–20,6	F=0,03, p=0,006*
Рост $\leq 1,64$ м	5,1	1,4–18,3	F=0,02, p=0,011*
Длина шейки матки $\leq 39,4$ мм	4,2	1,3–13,7	$\chi^2=6,2$ , p=0,013*

Примечания:

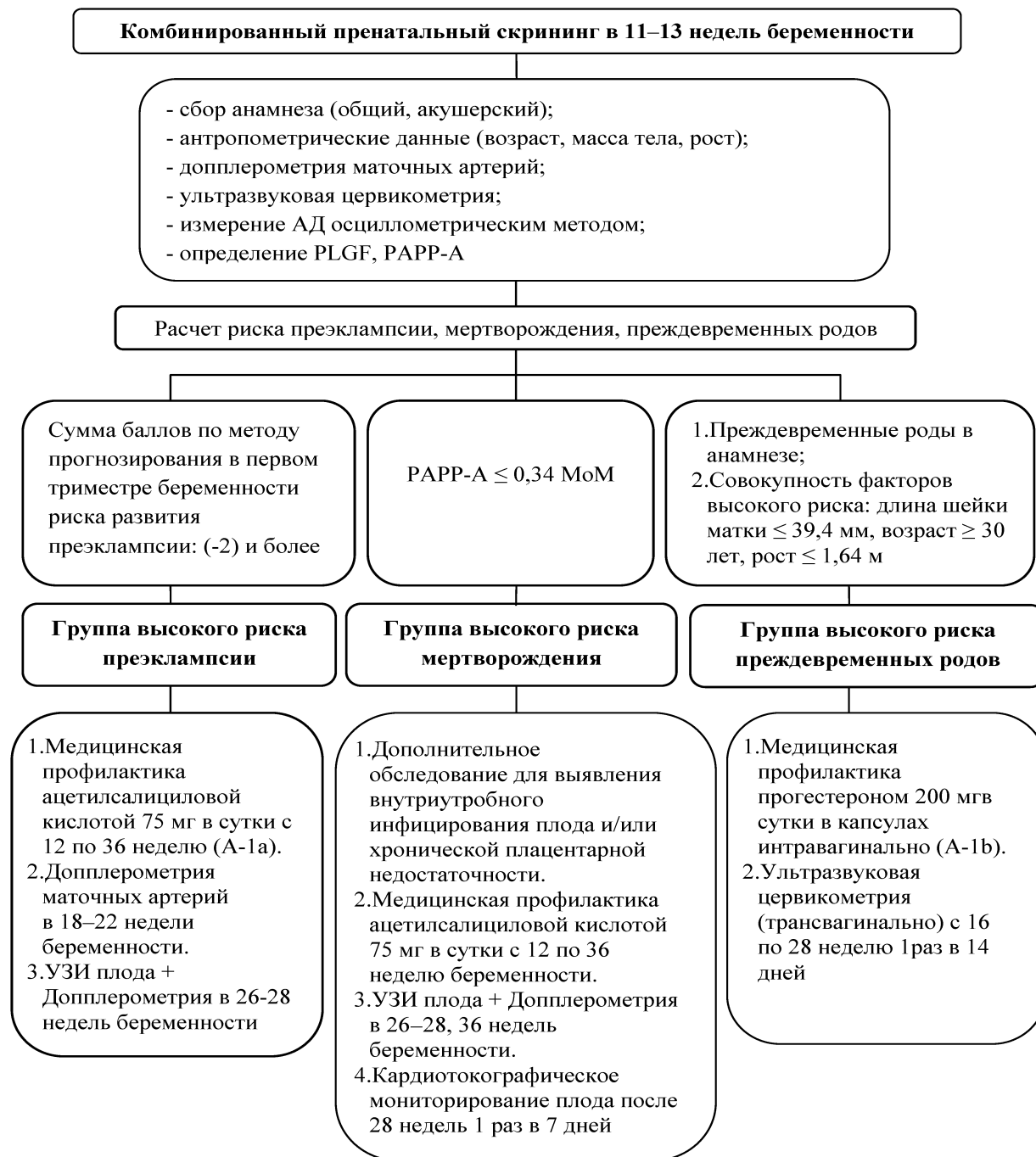
- 1) статистически значимые различия (\* p<0,05);
- 2) критерий соответствия ( $\chi^2$ ) или критерий Фишера (F) для оценки качественных признаков.

У женщин, завершивших беременность преждевременно, вероятность наличия всех факторов была значимо выше (p<0,05), чем в группе СР. Поэтому все 3 анализируемых фактора являются определяющими и, в случае наличия их у женщины без отягощенного акушерского анамнеза, пациент может быть отнесен к группе высокого риска ПР.



Таким образом, комбинированный пренатальный скрининг, дополненный УЗИ шейки матки, в совокупности с анамнестическими данными может быть использован для прогнозирования ПР уже в первом триместре беременности.

На основании проведенного исследования для практического применения предложен алгоритм формирования групп высокого риска акушерских осложнений, в том числе ПР, при выполнении комбинированного пренатального скрининга первого триместра и введения беременности (рисунок).



Уровень убедительности доказательств:

A-1a – систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований;  
A-1b – отдельные рандомизированные контролируемые исследования.

**Рисунок – Алгоритм формирования групп высокого риска акушерских осложнений при выполнении комбинированного пренатального скрининга первого триместра и ведения беременности, дополнительно к клиническим протоколам №1182 от 09.10.2012**

## Выводы

1. Рассчитан диапазон нормальных значений длины шейки матки (36,3–47,7 мм) и шейчно-истмического комплекса (41,4–57,0 мм) в первом триместре при одноплодной беременности, а также медиана длины истмического отдела матки в группе СР, которая составила 6,8 (5,2–8,3) мм.

2. Истинная длина шейки матки в первом триместре беременности в группе ПР статистически значимо короче ( $p < 0,05$ ), поэтому данный фактор может быть использован для прогнозирования ПР при проведении комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности.

3. Уменьшение длины шейчно-истмического комплекса происходит за счет уменьшения длины шейки матки, а не истмического отдела матки ( $p < 0,05$ ). Поэтому целесообразно проводить измерение только длины шейки матки с четким соблюдением протокола УЗИ в первом триместре беременности.

4. Различия уровней AFP, free $\beta$ -hCG, PAPP-A, PLGF между группами исследования не были статистически значимыми. Поэтому вклад указанных биохимических маркеров комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности в прогнозирование ПР сомнительный.

5. В группе ПР преобладали (61,5%) нерожавшие женщины, а также имевшие ранее СР. Это указывает на необходимость выявления группы высокого риска развития ПР именно среди беременных женщин без отягощенного акушерского анамнеза.

6. Установлено, что у женщин, родивших преждевременно, вероятность наличия следующих факторов риска значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе СР: возраст  $\geq 30$  лет – в 5,7 раза; рост  $\leq 1,64$  м – в 5,1 раза; длина шейки матки  $\leq 39,4$  мм – в 4,2 раза.

7. Установлена полезная клиническая значимость оценки анализируемых факторов риска (возраст  $\geq 30$  лет, рост  $\leq 1,64$  м, длина шейки матки  $\leq 39,4$  мм) для прогнозирования ПР в группе женщин без отягощенного акушерского анамнеза. Пациент может быть отнесен к группе высокого риска ПР при наличии всех выше указанных факторов.

## Литература

1. Greco E., Gupta R., Syngelaki A. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2012. – Vol. 31, N 3. – P. 154–161.
2. Fonseca E.B., Celik E., Parra M. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, N 5. – P. 462–469.
3. Лемешевская Т.В., Юсубова Э.Р., Прибушня О.В. Прогнозирование преждевременных родов по анамнестическим, биохимическим и ультразвуковым маркерам первого триместра беременности // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* – 2014. – № 5 (35). – С. 15–23.
4. Beta J., Akolekar R., Ventura W. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks // *Prenat. Diagn.* – 2011. – Vol. 31, N 1. – P. 75–83.
5. Sananes N., Schuller E., Gaudineau A. What is predictive of preterm delivery in the first trimester: isthmus or cervical length? // *Prenat. Diagn.* – 2013. – Vol. 33, N 9. – P. 894–898.
6. Conde-Agudelo A., Papageorghiou A.T., Kennedy S.H., Villar J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis // *BJOG.* – 2011. – Vol. 118, N 9. – P. 1042–1054.
7. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине: пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Издательская группа «ГЕОТАР-Медиа», 2015. – 216 с.

## PRETERM DELIVERY PREDICTION BASING ON THE RESULTS OF COMBINED PRENATAL SCREENING IN THE FIRST TRIMESTER OF PREGNANCY

**Lemeshevskaya T.V.**

*The Mother and Child National Research Center  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The article is devoted to the possibilities of preterm delivery prediction in the first trimester of pregnancy using anthropometric data, cervix length as a biophysical indicator and biochemical markers of combined prenatal screening. The range of normal cervix length (36.3–47.7 mm) and cervix-isthmus complex (41.4–57.0 mm) in the first trimester with single pregnancy are presented. The useful clinical significance of risk factors (age  $\geq 30$  years, height  $\leq 1.64$  m, cervix length  $\leq 39.4$  mm) was established for preterm delivery predicting in a group of women with normal obstetrical anamnesis. The patient can be classified as a high-risk group with all the above factors.

**Key words:** preterm delivery, first trimester screening, marker.

*Поступила 02.08.2017*

## ПОСЛЕДСТВИЯ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ГИНЕКОЛОГИИ – РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН?

Лысенко О.В., Рождественская Т.А.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

ЦСЗ БИНА

г. Витебск, Республика Беларусь

**Резюме.** Резекция яичника/яичников по поводу эндометриoidных кист всегда снижает овариальный резерв. Повторные оперативные вмешательства на придатках приводят большинство женщин к аменорее и программе с использованием донорских ооцитов. После оперативного удаления маточных труб также снижаются показатели овариального резерва, что, вероятно, связано с нарушением кровоснабжения яичников после оперативного вмешательства. Перенесенные частые внутриматочные вмешательства способствуют множественным вторичным морфофункциональным изменениям, нарушающим циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки, и формированию «тонкого» эндометрия.

**Ключевые слова:** хирургическое вмешательство, гинекология, репродуктивность.

**Введение.** Несмотря на то, что в последние десятилетия широко применяются малоинвазивные хирургические вмешательства, на сегодняшний день не существует какого-либо общепринятого стандарта, регламентирующего метод гемостатического воздействия, позволяющего максимально сохранить овариальный резерв при операциях на яичнике [1,2,3].

В свою очередь, эндометриоз, как известно, отрицательно влияет на фертильность. Хирургическое лечение эндометриоза также часто связано со снижением фертильности, что делает задачу сохранения фертильности весьма актуальной [4,5].

В настоящее время хронический эндометрит как результат репродуктивных потерь остается актуальной проблемой, так как максимальная частота его приходится на возрастную группу 26–35 лет, т.е. на пациенток в возрастном интервале, наиболее важном в реализации репродуктивной функции. Установлено, что одними из факторов риска развития хронического эндометрита являются: инвазивные вмешательства в полости матки (гистероскопия, выскабливания после искусственных и самопроизвольных аборт и неразвивающихся беременностей, диагностические выскабливания, аспирационная биопсия эндометрия); оперативные вмешательства на органах малого таза [6,7].

**Цель исследования.** Сравнительное изучение влияния различных хирургических вмешательств на репродуктивную систему женщин.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 97 пациенток с бесплодием в возрасте от 30 до 35 лет. Критериями включения в исследование были: бесплодие у женщин 30–35 лет; отсутствие мужского фактора бесплодия; толщина эндометрия по данным ультразвукового исследования органов малого таза в обе фазы менструального цикла менее 7 мм; наличие в анамнезе оперативных вмешательств на придатках. Критериями исключения из исследования были: наличие острых или обострения хронических воспалительных заболеваний гениталий; наличие онкозаболеваний любой локализации; наличие обострения хронической экстрагенитальной патологии. Произведен анализ анамнестических данных пациенток, особое внимание обращалось на перенесенные оперативные вмешательства, воспалительные заболевания органов малого таза. Гормональный статус оценивался путем определения в сыворотке крови:

- фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, прогестерона (согласно фазам цикла), пролактина, свободного тестостерона, кортизола, тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоглобулину, антител к тиреопероксидазе иммунофлюоресцентным методом (наборы реагентов miniVidas, Biomerieux, Франция);

- дегидроэпиандростерона сульфата, 17–ОН-прогестерона (согласно фазам цикла) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (наборы реагентов ДГАС-ИФА; 17–прогестерон-ИФА, Хема, Российская Федерация);

- антимюллерова гормона (АМГ) методом ИФА (набор реагентов Anxlabs, Ultra-SensitiveAMH/Elisa, Германия).

Всем пациенткам проводили оценку основных параметров овариального резерва (ОР) (ФСГ на 2–3 день менструального цикла; АМГ; количество антральных фолликулов на 2–3 день менструального цикла; объем яичника на 2–3 день менструального цикла). В случае аменореи оценка ОР производилась в любой день.

Обследованные пациентки разделены на следующие группы:

1 группа – 18 женщин, однократно оперированных в связи с наличием эндометриoidной кисты яичника с одной стороны.

2 группа – 19 пациенток, однократно оперированных в связи с наличием эндометриoidных кист обоих яичников.

3 группа – 12 женщин, оперированных 2 и более раза в связи с рецидивом эндометриoidных кист яичников.

4 группа – 17 пациенток с абсолютным трубным фактором бесплодия (удаление маточных труб с обеих сторон в связи с трубной беременностью/гидросальпинксом).

5 группа – 31 женщина с «тонким» эндометрием по данным трансвагинального исследования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994–2001), адаптированного для медико-биологических исследований. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (M); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). Интерпретация полученных результатов проводилась путем определения их статистической значимости. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось  $p < 0,05$  (5%).

**Результаты и обсуждение.** Особую группу пациенток в репродуктивной медицине представляют женщины с эндометриoidными кистами яичников. Причем агрессивная тактика их хирургического ведения встречается и в настоящий период времени достаточно часто. В таблице 1 представлены показатели ОР пациенток, оперированных по поводу эндометриoidных кист с одной/двух сторон и в связи с рецидивом заболевания. В качестве группы сравнения по показателям овариального резерва в таблицу включены пациентки с «тонким» эндометрием без оперативных вмешательств на придатках.

Таблица 1 – Основные показатели овариального резерва пациенток, перенесших оперативные вмешательства по поводу эндометриoidных кист яичников

Показатель	1 группа, n=18	2 группа, n=19	3 группа, n=12	5 группа, n=31
ФСГ, МЕ/л	10,5 (9,0; 11,3)*	12,0 (11,0; 15,0)*	45,7 (18,7; 59,9)*	7,1 (4,9; 8,3)
АМГ, нг/мл	0,8 (0,6; 0,9)*	0,7 (0,3; 0,9)*	0,02 (0,01; 0,2)*	3,0 (2,1; 3,9)
КАФ, абс.	10,0 (8,0; 16,0)*	8,0 (6,0; 10,0)*	0,0 (0,0; 2,0)*	18,0 (16,0; 21,0)

Примечания

\* – различия статистически значимы в сравнении с 5 группой ( $p < 0,05$ ).

Анализируя данные таблицы 1 необходимо отметить, что резекция яичника/яичников по поводу эндометриoidных кист всегда снижает ОР (снижение ОР отмечается во всех группах после оперативного вмешательства на придатках по поводу эндометриoidных кист яичников). Тем не менее, снижение ОР прогрессирует от 1-й к 3-й группе женщин от низкого до крайне низкого. А оперативные вмешательства на придатках в 3 группе привели большинство женщин этой группы (3/4 группы) к аменорее и программе с использованием донорских ооцитов.

Таким образом, перед проведением оперативного вмешательства по поводу эндометриoidных кист следует вначале произвести оценку ОР. При выявлении исходно сниженного ОР, эндометриoidных кистах небольшого размера (до 3 см)/рецидиве эндометриoidных кист не следует производить резекцию яичников, а необходимо произвести программу экстракорпорального оплодотворения. В случае выявления эндометриoidных кист большого размера можно произвести попытку криоконсервации ооцитов/эмбрионов, а затем произвести оперативное вмешательство.

В таблице 2 представлены показатели ОР пациенток, с абсолютным трубным фактором бесплодия (удаление маточных труб с обеих сторон в связи с трубной беременностью/гидросальпинксом). В качестве группы сравнения по показателям овариального резерва в таблицу мы также включили пациенток с «тонким» эндометрием без оперативных вмешательств на придатках.

Таблица 2 – Основные показатели овариального резерва пациенток, перенесших оперативные вмешательства по поводу трубной беременности/гидросальпинкса

Показатель	4 группа, n=17	5 группа, n=31	P
ФСГ, МЕ/л	10,1 (8,2; 11,5)	7,1 (4,9; 8,3)	<0,05
АМГ, нг/мл	0,8 (0,5; 1,0)	3,0 (2,1; 3,9)	<0,05
КАФ, абс.	10,0 (7,0; 14,0)	18,0 (16,0; 21,0)	<0,05

Как видно и таблицы 2, после оперативного удаления маточных труб также снижаются показатели ОР, что, вероятно, связано с нарушением кровоснабжения яичников после оперативного вмешательства. Полученные данные свидетельствуют о том, что при желании пациенток реализовать свою репродуктивную функцию, необходимо прибегнуть не откладывая к процедуре ЭКО через 2–3 месяца после операции для возможности получения большого количества ооцитов при еще сохраненном ОР.

Таблица 3 – Размеры матки, толщина эндометрия пациенток, перенесших внутриматочные вмешательства

Показатель	5 группа, n=31		P
	10–12 день менструального цикла	20–23 день менструального цикла	
Длина матки, мм	43,2±2,0	44,3±1,4	>0,05
Ширина матки, мм	38,4±4,1	35,8±5,3	>0,05
Толщина матки, мм	42,2±2,5	41,1±2,1	>0,05
Толщина эндометрия, мм	4,8±1,4	5,4±1,4	>0,05

Как видно из таблицы 3, отсутствуют статистически значимые различия показателей между фазами цикла.

У всех пациенток 5 группы отмечались овуляторные менструальные циклы, а показатели гормонального статуса находились в пределах референтных значений.

При анализе анамнестических данных пациенток 5 группы необходимо отметить высокий процент внутриматочных вмешательств в анамнезе (от 3 до 6), т.е. каждая женщина этой группы перенесла не менее 3-х вмешательств, не всегда обоснованных. На наш взгляд, перенесенные внутриматочные вмешательства способствовали множественным вторичным морфофункциональным изменениям, нарушающим циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки. Несмотря на абсолютный трубный фактор бесплодия у пациенток этой группы, являющийся показанием для проведения ЭКО, наличие у них «тонкого» эндометрия ставит под вопрос возможность переноса эмбрионов в полость матки и преводит этих женщин в программу суррогатного материнства. В 61,3% случаев пациентки этой группы указывают на перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза.

#### **Выводы**

1. Резекция яичника/яичников по поводу эндометриоидных кист всегда снижает овариальный резерв.
2. После оперативного удаления обеих маточных труб также снижаются показатели овариального резерва, что, вероятно, связано с нарушением кровоснабжения яичников после оперативного вмешательства.
3. Неоднократно перенесенные внутриматочные вмешательства способствуют множественным вторичным морфофункциональным изменениям и формированию «тонкого» эндометрия.

#### **Литература**

1. Al-Azemi, M. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction // Hum Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 414–422.
2. Alper E. The impact of laparoscopic ovarian cystectomy on ovarian reserve as assessed by antral follicle count and serum AMH levels // Fertil Steril. – 2009. – Vol. 92, № 3. – S59.
3. Овлащенко Е. И. и др. О влиянии методов хирургического гемостаза на состояние овариального резерва у больных с геморрагической формой апоплексии яичника // Проблемы репродукции. – 2013. – № 1. – С. 48–51.
4. Кузнецова И. В. Сохранение овариального резерва у больных эндометриозом // Проблемы репродукции. – 2016. – № 22 (4). – С. 37–42.
5. Логинова О. Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 11(6). – С. 47–53.
6. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
7. Зароченцева Н. В. И др. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 13 (5). – С. 21–27.

## CONSEQUENCES OF INTERVENTIONS IN GYNECOLOGY – REPRODUCTIVE FUNCTION OF YOUNG WOMEN?

**Lysenko O.V., Rozhdestvenskaya T.A.**

*Vitebsk state medical university*

*FHCBIINA*

*Vitebsk, Republic of Belarus*

**Summary.** Ovaries resection of endometrioid cysts always reduces the ovarian reserve. Repeated surgical interventions on the adnexa can lead to amenorrhea and a program using donor oocytes. After the operative removal of the fallopian tubes, the ovarian reserve is also reduced, which is probably due to a violation of the blood supply to the ovaries after surgery. Frequent intrauterine interventions brought forward repeatedly contribute to secondary morphofunctional changes, disrupt the cyclic transformation and receptivity of the endometrium, lead to the formation of a "thin" endometrium.

**Key words:** surgical interventions, gynecology, reproductive

*Поступила 15.06.2017*

## ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МАТКИ В СОВРЕМЕННОЙ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Маликова Л.И., Янович Л.В.**

*УЗ «Барановичский родильный дом»*

*г. Барановичи, Республика Беларусь*

**Резюме.** Гистерэктомия относится к радикальным операциям, приводящим к полному излечению пациентки. Лапароскопический доступ удаления матки является эффективным вмешательством при доброкачественной патологии матки и реальной эффективной альтернативой лапаротомической гистерэктомии.

Опыт проведенных нами 1071 лапароскопических гистерэктомий показывает, что ни размеры матки, ни неблагоприятное расположение узлов, ни наличие сочетанной патологии, ни перенесенные ранее хирургические вмешательства, наблюдаемые не менее чем в трети случаев, не являются ограничением для выполнения этой операции.

Использование аналогов ГнРГ в течение 2–3 месяцев или улипристала ацетат в течении трёх месяцев в предоперационной подготовке при больших миомах матки обеспечивает снижение объёма матки и расширяет возможность выполнения лапароскопической гистерэктомии до 92%.

**Ключевые слова:** миома матки, лапароскопическая гистерэктомия, агонисты гонадотропин-рилизинг гормоны (ГнРГ), улипристата ацетат.

**Введение.** Внедрение оперативной лапароскопии в гинекологическую практику привело к радикальному изменению хирургической тактики при различной патологии. Лейомиома матки является самой распространенной опухолью женских половых органов, диагностируется более чем у 40% пациенток в возрасте 40 лет и старше. Тактика ведения и лечение пациенток с крупными и симптоматическими фибромами матки не вызывает сомнений.

Наиболее распространенной операцией в гинекологии является гистерэктомия с придатками или без придатков по поводу миомы матки. В США на гистерэктомию приходится 36% полостных операций, в Швеции – 38%, в Великобритании – 25%, в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН частота таких операций составляет 32,5–38,2%, в нашем отделении – 32–36%.

Гистерэктомия относится к радикальным операциям, приводящим к полному излечению пациентки. С развитием новых технологий, повышением квалификации хирургов альтернативой лапаротомической гистерэктомии стала лапароскопическая.

**Цель исследования:** Обобщение опыта выполнения гистерэктомий лапароскопическим доступом независимо от размеров матки, расположения узлов, предыдущего оперативного вмешательства.

**Материал и методы исследования.** С 2007 по 2016 гг. прооперировано в гинекологическом отделении №2 по поводу миомы матки 1071 пациентка. Оперативные вмешательства проводятся лапароскопическим, влагалищным и абдоминальным доступом.

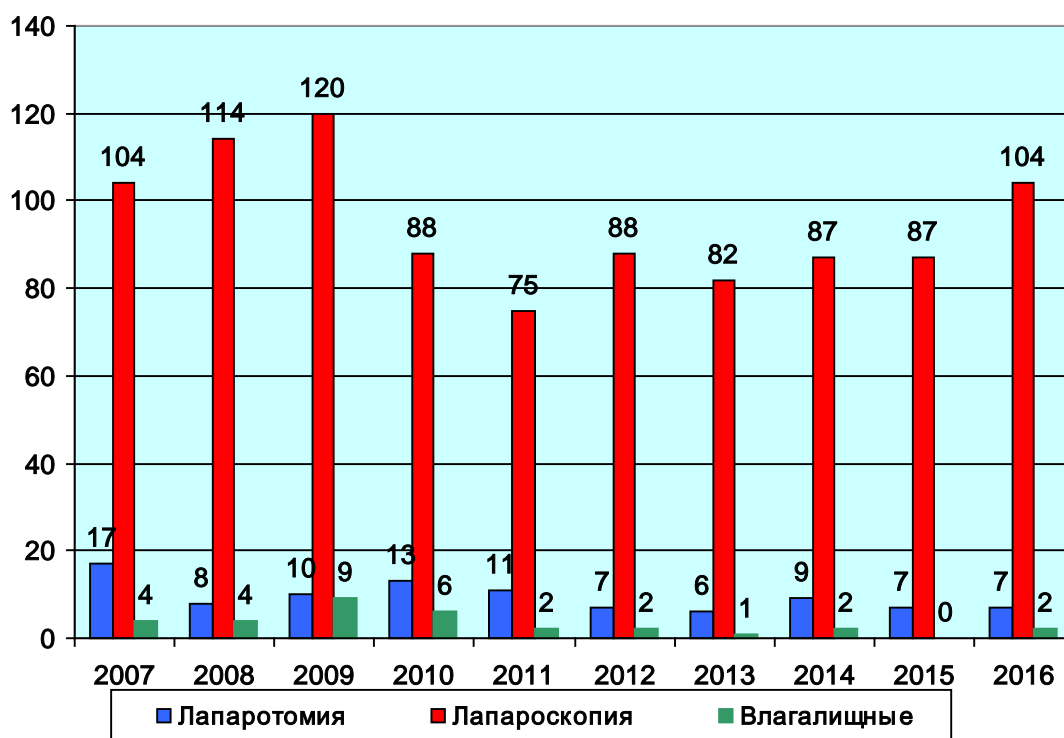


Рисунок 1 – Варианты доступа

Лапароскопическая гистерэктомия в нашем отделении выполняется с 2001 года. В настоящее время эта операция является высоко практичной и полезной новой методикой с повышенным послеоперационным комфортом для пациенток. Пациентки имеют возможность быстрее вернуться к работе и обычным видам деятельности. В последние годы лапароскопическая гистерэктомия в нашем отделении выполняется в 92% случаев.

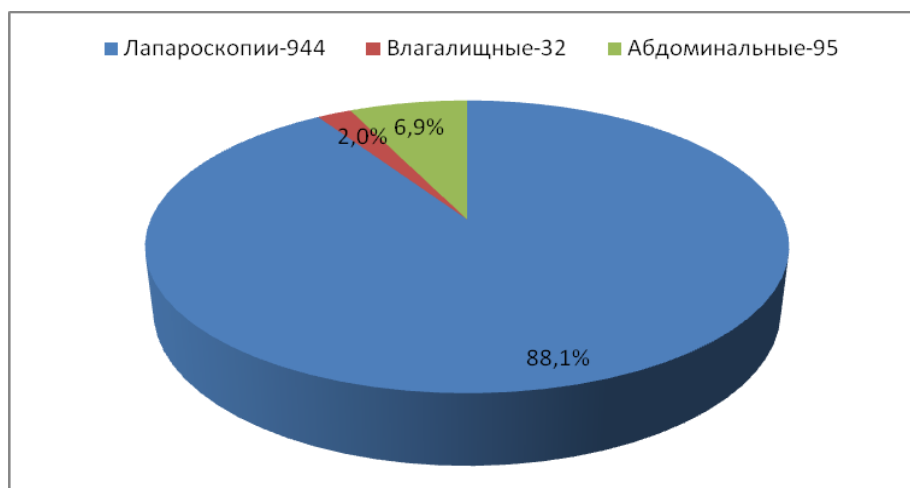
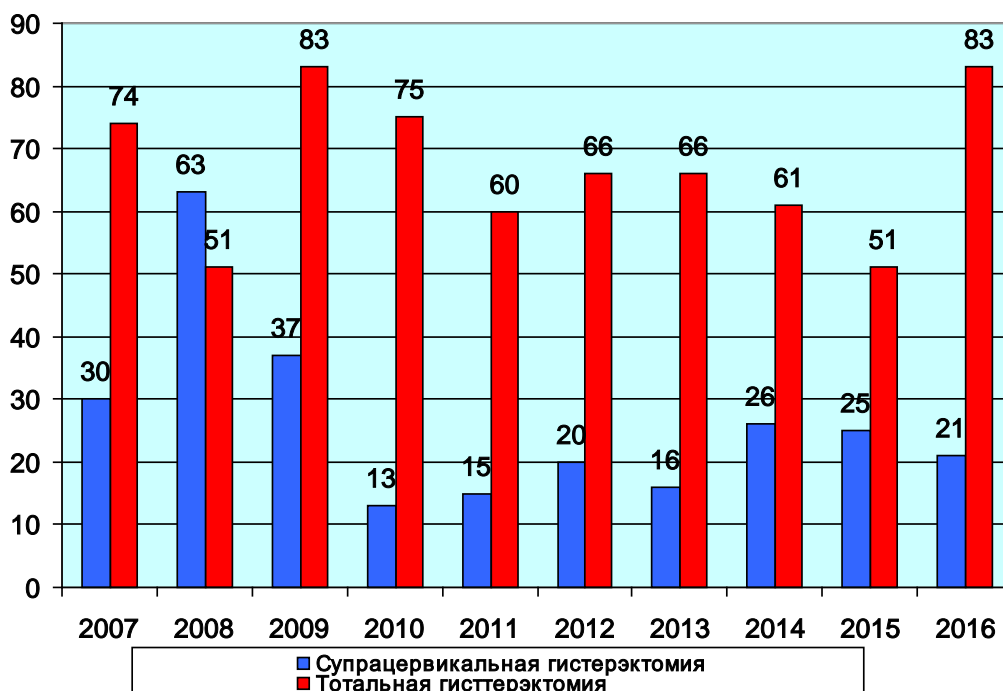


Рисунок 2 – Место лапароскопической гистерэктомии в оперативной гинекологии

Лапароскопически гистерэктомия выполнена в (994 случаях) – 88,1%, лапаротомически удалена матка в (95 случаях) – 6,9% и влагалищный метод использован в (32 случаях) – 2%. В настоящее время остается низкий процент влагалищных экстирпаций, т.к. преимущество отдаем лапароскопическому доступу. Лапароскопический доступ имеет много преимуществ, это – оптическое увеличение при визуализации анатомических и патологических изменений, лёгкое достижение влагалища, возможность обеспечения полного гемостаза и удаление сгустков крови в процессе санации брюшной полости. Преимущества для пациентки включают: отсутствие разреза передней брюшной стенки, причиняющего боль, сокращение сроков госпитализации и выздоровления, и значительно более низкую частоту выявления осложнений в том числе и кишечной непроходимости.

Выбор тактики оперативного лечения зависел от характера гинекологической патологии, чем определялся объем операции.



**Рисунок 3 – Типы гистерэктомии**

Супрацервикальная гистерэктомия выполнена в 27% случаев (266), тотальная гистерэктомия – в 73% случаев (678).

Средний возраст оперированных пациенток 46,3 года, масса тела составляла в среднем 75,6 кг, более 15% оперированных имели вес более 90 кг.

32% пациенток были ранее оперированы на органах брюшной полости, им производились операции на придатках матки, кесарево сечение, аппендэктомия, холецистэктомия, удаление камня мочеочника.

У пациенток было несколько показаний к операциям. В большей половине клинических случаев (68,5%) имели место миомы матки с геморрагическим синдромом. В данную группу не вошли пациентки с субмукозным расположением узла, которым выполнялась гистерорезектоскопия в 28% случаев (503 пациентки).

Большие размеры матки (12 недель и больше) выявлены у 34,2% пациентки, из которых у 9,2% отмечено нарушение функции соседних органов.

С целью уменьшения размеров матки в предоперационном периоде в 36 случаях использовали антагонисты Гн-РГ. Луприд-депо 3,75 мг вводился внутримышечно 1 раз в месяц на 2–4 день цикла в течение 2–3 месяцев. Оперативное вмешательство выполняли через месяц после второй или третьей инъекции.

В 12 случаях использовали подготовку улипристала ацетата (эсмия) 5 мг в день в течение трёх месяцев. Прием этого препарата способствует коррекции анемии и уменьшению объёма миомы. Оперативное вмешательство выполнялось по окончании приёма препарата. Проводилось ультразвуковое сканирование с применением трансвагинального датчика с оценкой величины матки, величины миоматозных узлов.

У 9,5% пациенток миома матки сочеталась с патологией эндометрии в виде полипоза, аденоматоза и атипичической гиперплазией эндометрия.

Быстрый рост матки наблюдался у 25,7% больных.

Все пациентки перед оперативным лечением прошли комплексное обследование, включающее УЗИ органов малого таза, цитологическое исследование мазков экзо- и эндоцервикса на атипию, кольпоскопию, гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием эндометрия и эндоцервикса, кульдоцентез, а также общеклиническое обследование.

На момент обследования экстрагенитальные заболевания констатированы у 443 пациенток (47%). Частыми сопутствующими заболеваниями были: артериальная гипертензия (21%), нарушение жирового обмена (40%), заболевания желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, варикозная болезнь (18%).



Дооперационный койко-день составил 1,1 дня, когда проводилось дообследование, уточнение объема операции.

Гистерэктомия выполнялась с использованием маточного манипулятора Clemort-Ferrand. Все этапы операции выполнялись лапароскопически. При невозможности извлечь матку одномоментно осуществляли ее фрагментацию со стороны влагалища с помощью традиционных инструментов. Купол влагалища ушивали лапароскопическим доступом. Удаление препарата во время супрацервикальной гистерэктомии осуществляли морцелляцией. Культю шейки матки укрывали брюшиной пузырно-маточной складки.

В 198 случаях (21%) гистерэктомия сочеталась с патологией придатков, были удалены придатки с одной или двух сторон.

При тотальной гистерэктомии показаниями к удалению шейки были:

- эндометриоз шейки в 12%;
- наботовы кисты – 42%;
- рубцовая деформация – 11,2%;
- дисплазия и лейкоплакия шейки – 20,7%;
- а также низкое и интралигаментарное расположение миоматозных узлов.

Одновременно с лапароскопической гистерэктомией у больных с энтероцеле с целью профилактики выпадения культи шейки матки в 16 случаях выполнена операция Мак-Колла, в 12 случаях – кольпоперинеолеваторопластика.

Продолжительность операции зависела от размеров матки, объемов вмешательства, выраженности спаечного процесса. Средняя длительность гистерэктомии без придатков составила 47 минут (не включая марцелляцию), с придатками с одной стороны – 53 минуты, с придатками с обеих сторон 63 минуты.

Средняя кровопотеря во время операции – 50–150 мл.

**Результаты исследования и обсуждение.** При анализе опыта выполнения 944 гистерэктомий лапароскопическим доступом замечено, что самыми длительными были операции при спаечном процессе и больших размерах матки (14–18 недель), в этих случаях много времени занимало извлечение матки (20–40 минут). Имелись выраженные достоверные различия в длительности первых и последних операций. Среднее время первого десятка составило 180 минут, а последнего – 80–90 минут.

По данным УЗИ оценивалось уменьшение опухоли матки и ее кровоснабжение после 1 и 2 инъекции рилизинг гармона и улипристала ацетата. В процессе проведенного лечения после 1 инъекции рилизинг гармона выявлено незначительное уменьшение матки и величин миоматозных узлов (на 1,5–2 см). После второй инъекции рилизинг гармона, отмечено значительное уменьшение васкуляризации и объема опухоли и соответственно величины матки и узлов по сравнению с исходной до 2,8 см. Особенно отмечено уменьшение размеров матки при сочетании миомы матки с аденомиозом. Антибиотикопрофилактика проведена интра- и в послеоперационном периоде в 100% случаев, профилактика тромбоэмболических осложнений назначением низкомолекулярного гепарина в 72%.

В послеоперационном периоде повышение температуры до 37,2–38°C было у 27% пациенток, причиной могла стать большая коагуляционная поверхность тканей, разъединение большого количества спаек.

Отсутствие болевой реакции позволило пациентам уже в первые сутки после операции активно двигаться, ходить, нарушений функций мочевого пузыря и кишечника не было, наркотические анальгетики не назначались.

На 2-е сутки улучшалось общее самочувствие, нормализовались данные лабораторных исследований, восстанавливались важнейшие функции организма (сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная), пациентки выписаны на 3–4–6 сутки.

Послеоперационный период осложнился у 4 (2,3%) больных; из которых у 2 (1%) – перикюпитит при низком расположении узла. Из отдаленных осложнений следует отметить 2 влагалищных кровотечения на 14 и 21 день послеоперационного периода при физическом напряжении. Остановка кровотечения была произведена в стационаре тугой тампонадой влагалища.

На основе патоморфологического заключения установлено, что среди удаленных органов преобладала лейомиома 68%; лейомиома в сочетании с эндометриозом – 24%; аденомиоз – 8%.

В 151 случае (16%) патоморфологически лейомиома сочеталась с хроническим эндометритом, чем оправдана антибиотикопрофилактика в интра- и послеоперационном периоде.

Нет сомнений в том, что преимущество лапароскопической гистерэктомии преобладает над ее риском. По данным отделения оперативной гинекологии НЦАГиП РАМН общая частота осложнений не выше той, которая отмечается при абдоминальной и влагалищной гистерэктомиях.

Следует отметить, что в настоящее время ни размеры матки, ни локализация узлов миомы, ни предыдущие лапаротомии решающего значения в выборе доступа не имеют.

Эта операция является эффективным вмешательством при доброкачественной патологии матки и реальной альтернативой лапаротомической гистерэктомии. Вмешательство обладает рядом хирургических преимуществ: обеспечение полного гемостаза с последующей санацией брюшной полости от сгустков крови, минимальная травматичность операции с одновременным уменьшением кровопотери, сокращение сроков госпитализации в 2 раза и выздоровления, а также уменьшение количества потребления медикаментов, что является экономически выгодным; обеспечивается немаловажный для женщин высокий косметический эффект. Однако, несмотря на многочисленные преимущества, присущие лапароскопическому доступу, эта операция более сложна и трудоемка. Выполнение лапароскопической гистерэктомии требует использования специального оборудования и инструментов, а также наличие высококвалифицированного хирурга и среднего медперсонала, специально прошедшего обучение.

Преимущества лапароскопической гистерэктомии преобладают над её рисками. Наш опыт показал, что женщины, нуждающиеся в гистерэктомии, с радостью отказываются от больших разрезов, если им будет предоставлена возможность выбора.

Высокое качество лечения обеспечивает высокое качество жизни.

#### **Выводы**

1. Выбор метода эндоскопических гистерэктомий зависит от характера гинекологической патологии и позволяет выполнить адекватный объем хирургического лечения при различной патологии шейки матки, эндо- и миометрия.

2. Использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов (Гн-РГ), улипристала ацета в предоперационном лечении пациенток с миомой матки для уменьшения размеров миомы и облегчения выполнения оперативного вмешательства позволило избежать абдоминальных разрезов, снизить интраоперационную кровопотерю, выполнить операцию лапароскопическим доступом.

3. При наличии достаточного опыта хирурга и необходимого оборудования противопоказания к лапароскопической гистерэктомии сводятся к минимуму.

4. Лапароскопический доступ для удаления матки является эффективным альтернативным методом хирургического лечения.

#### **Литература**

1. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Эндоскопия в гинекологии. – М.: Медицина, 2000.
2. Кулаков В.И., Адамян Л.В. // Лапароскопия и гистероскопия в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: Материал международного конгресса. – М., 1998. – Глава 3. – С. 148–202.
3. Кулаков В.И., Адамян Л.В. // Эндоскопия в гинекологии: Материал международного конгресса. – М., 1999. – Глава 2. – С. 79–152.
4. Кулаков В.И., Адамян Л.В. // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней: Материал международного конгресса. – М., 2000. – Глава 6. – С. 204–269.
5. Кулаков В.И., Адамян Л.В. // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней: Материал международного конгресса. – М., 2001. – Глава 3. – С. 53–108
6. Можейко Л.Ф., Казакевич А.И. // Журн. Здоровоохранение. – 2004. – № 8. – С. 21–22.
7. Савельева Г.М. Лапароскопия в гинекологии. – М.: ГЭОТАР Медицина, 2000.
8. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Оперативная лапароскопия в гинекологии. – М.: Медицина., 1995.

## **THE EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF UTERUS BENIGN TUMORS IN THE MODERN GYNAECOLOGIC PRACTICE**

**Malikova L.I., Ianovich L.V.**

*Health Institution «Baranovichi Maternity Hospital»  
Baranovichi, Republic of Belarus*

**Summary.** Hysterectomy belongs to radical surgical operations resulting in the complete healing of a patient. Laparoscopic access of hysterectomy is an efficient intervention at benign uterus pathology and real efficient alternative laparoscopic hysterectomy.

The experience of 1071 laparoscopic hysterectomy operations conducted by us shows that neither the uterus size, nor the unfavorable location of nodes, nor the presence of associated pathology, nor the previous surgical interventions observed in one thoird of cases as minimum are the limit for performance this operation.

The use of a-GnRH analogues during 2–3 months, or of Ulipristal acetate during 3 months at the pre-operative preparation at large hysteromyomas provides the uterus volume reduction and extends the possibility of performing the laparoscopic hysterectomy to 92%.

**Key words:** hysteromyoma, laparoscopic hysterectomy, GNRH agonists (a-GnRH), Ulipristal acetate

*Поступила 11.07.2017*

## ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Марковская Т.В.<sup>1</sup>, Михалевич С.И.<sup>1</sup>, Силява В.Л.<sup>1</sup>, Недень Л.Ч.<sup>1</sup>, Якутовская С.Л.<sup>1</sup>, Мардас А.В.<sup>2</sup>, Русецкая В.М.<sup>2</sup>, Шантар Н.Н.<sup>2</sup>, Сегень Ж.Л.<sup>2</sup>, Марковская К.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** В обзоре показана распространенность в различных странах мира преждевременных родов с обоснованием актуальности и необходимости профилактики их последствий. Подробно описаны факторы риска, биохимические и ультразвуковые маркеры доклинической диагностики преждевременных родов.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, факторы риска, доклиническая диагностика преждевременных родов, биохимические маркеры.

**Введение.** Одним из приоритетных направлений акушерско-гинекологической службы является сохранение и обеспечение физиологического течения беременности и родов с последующим рождением здорового и полноценного ребенка. Перинатальный период представляется определяющим и формирующим дальнейшую жизнь человека в будущем [11]. Многочисленные исследователи единодушны в том, что преждевременные роды (ПР) являются одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности в мире. ПР составляют один из доминирующих факторов в развитии патологии новорожденного ребенка и наносят серьезный демографический, экономический и социальный ущерб любому государству.

Частота ПР в экономически развитых странах колеблется в пределах 4–12%, вместе с тем за последние 10 лет четко прослеживается тенденция роста. Наиболее благополучные показатели зарегистрированы в следующих странах: Беларусь – 3,9 – 4,4% (2014–2016 гг.); Эквадор – 5,1%; Латвия – 5,3%; Финляндия, Хорватия и Самоа – 5,5%; Литва и Эстония – 5,7%; Антигуа/Барбуда – 5,8%; Япония и Швеция – 5,9% [21]. Относительно благополучными показателями характеризуется также Украина – 6,5%, которая перешла на новые стандарты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по определению ПР с 1 января 2007 года. В развивающихся странах отмечена более высокая частота ПР, и в среднем она составляет от 11% до 22% [9]. По предоставленным ВОЗ данным самые высокие показатели ПР зарегистрированы в следующих 10 странах: Малави – 18,1%; Коморские Острова и Конго – 16,7%; Зимбабве – 16,6%; Экваториальная Гвинея – 16,5%; Мозамбик – 16,4%; Габон – 16,3%; Пакистан – 15,8%; Индонезия – 15,5%; и Мавритания – 15,4% [21]. Проблема ПР не ограничивается странами с низким уровнем дохода. Так, например, США входят в десятку стран с самой высокой частотой ПР, где уровень их достигает 12% [21]. В Российской Федерации, где в течение двадцати лет шли дебаты о целесообразности регистрации и выхаживании экстремально недоношенных детей частота ПР составляет 7%, а по данным некоторых исследователей по разным регионам достигает 15–20% [10].

В Республике Беларусь в последние годы ПР составляют порядка 3,9–4,4% от общего числа родов, однако проблема заслуживает пристального внимания, так как в результате таких родов рождаются недоношенные дети. Проблемы здоровья недоношенных детей резко возрастают со снижением гестационного возраста и массы при рождении, так как эти дети требуют интенсивной терапии ввиду их большей уязвимости. Глубоко недоношенные дети чаще страдают от большого числа специфических заболеваний, таких как ретинопатия, внутрижелудочковые кровоизлияния, бронхолегочная дисплазия, нарушение психомоторного развития, глухота, церебральный паралич.

С 1974 года согласно критериям ВОЗ, преждевременными считаются роды, произошедшие с 22 до 37 полных недель беременности (154–259 дней) от первого дня последней менструации с массой плода от 500 грамм. ПР приводят к рождению недоношенных детей с незавершенным периодом нормального внутриутробного развития.

Так установлено, что самопроизвольные ПР – это синдром с многочисленными предрасполагающими факторами и причинами, включая инфекцию, гипоксию плода, эндокринные/параокринные изменения плаценты и оболочек плода [9].

В настоящее время факторы риска ПР изучены довольно хорошо. Наиболее значимыми в развитии идиопатических ПР являются как социально-демографические так и медицинские. К социально-демографическим факторам риска принято относить: низкое социально-экономическое положение, неблагоприятные условия труда, психо-эмоциональный стресс, интенсивное курение,

употребление наркотиков и алкоголя, национальная принадлежность, а также возраст – младше 17 и старше 34 лет. Так было выявлено, что для младшего репродуктивного возраста характерны ранние ПР, а поздний репродуктивный возраст является фактором риска поздних ПР [14]. В то же время некоторые исследователи считают, что частота ПР не ассоциируется с возрастом родителей. Кроме того отмечено, что у афроамериканских женщин недоношенные дети рождаются в среднем в 3–4 раза чаще, а в странах Восточной Азии и Латинской Америки ПР регистрируются относительно редко.

К медицинским факторам риска, возникшим до беременности, относятся следующие: ПР в анамнезе (одни ПР в анамнезе увеличивают риск их повторного возникновения в 4 раза, двое ПР – в 6 раз), привычное невынашивание, отягощенный акушерский анамнез, высокий паритет родов, аномалии мочеполовой системы, экстрагенитальные заболевания, низкий индекс массы тела, генетическая детерминированность (низкий вес матери при рождении, аллельная принадлежность женщины по гену GRPA), генетические формы фромбофилий [12].

Так же имеют значение и медицинские факторы, возникшие во время беременности, к которым относятся: многоплодная беременность, многоводие, маловодие, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), кровотечение во время беременности, патология плаценты (предлежание, отслойка), преждевременный разрыв плодных оболочек, гипер- и гипотензия, преэклампсия, анемия, фетоплацентарная недостаточность, врожденные пороки развития плода, изосенсибилизация, тромбофилические нарушения, инфекции, хориодецидуальный воспалительный синдром.

Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) относится к медицинским факторам риска ПР. Согласно данным некоторых авторов частота ПР среди беременностей в результате ВРТ также зависит от географических и демографических факторов и составляет от 6 до 15% [25].

Существует мнение, согласно которому локальное воспаление хориона и децидуальной оболочки вблизи шейки матки, персистенция условно-патогенной микоплазменной, а также вирусной микрофлоры в эндометрии служит ведущей и, чаще всего недооцениваемой причиной ранних ПР. Немалая роль в развитии ПР отводится и бактериальному вагинозу, вагинальному кандидозу и другим дисбиотическим процессам во время беременности [6].

Отдельно выделяют факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО). Распространенность ПРПО среди ПР достигает от 38 до 51% [13]. К материнским факторам относят: ПРПО во время предшествующей беременности, закончившейся ПР (риск 16–32%); маточное кровотечение во время данной беременности; длительная терапия глюкокортикоидами; системные заболевания соединительной ткани, наличие полиморфизма генов MMP9 у матери и MMP2 у плода [4]. Так же при ПРПО выделяют маточно-плацентарные факторы: отслойка плаценты (10–15%); аномалии развития матки; хориоамнионит; многоплодная беременность (7–10%) [1]. В настоящее время общепризнанным механизмом в развитии ПРПО считается инфекционно-воспалительный. Протеолитические ферменты микроорганизмов влияют на целостность плодных оболочек: под действием фосфолипаз бактерий на мембраны клеток окружающих тканей усиливается высвобождение арахидоновой кислоты с синтезом простагландинов, что приводит к досрочной дезорганизации соединительной ткани в истмико-цервикальном отделе матки, что влияет на тонус тела матки, повышение которого способствует дополнительным структурным изменениям [6].

Согласно литературным данным в 15–25% случаев плановое досрочное родоразрешение производится при артериальной гипертензии беременных, задержке развития плода (ЗРП), врожденных аномалий у плода, экстрагенитальной патологии у беременных. В результате многолетних наблюдений установлено, что в большинстве случаев причины невынашивания беременности являются сочетанными, действующими по различным, и часто перекрещивающимся патофизиологическим путям. Некоторые авторы предлагают «ПР оптимально рассматривать как полиэтиологический симптомокомплекс, в развитии и реализации которого принимают участие важнейшие системы организма женщины» [9]. В результате их взаимодействия формируется патологический TN1 клеточный ответ на антигены трофобласта в эндометрии и следующий за ним каскад местных патологических реакций, приводящих к завершению беременности.

Многочисленные исследования подтверждают, что прерывание беременности в сроках 22–27 недель обусловлено чаще всего инфекцией и ВПР плода. При сроках беременности 28–33 ПР обусловлены как тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, так и осложненным течением беременности. В свою очередь, ПР в 34–37 недель гестации приближаются по исходам к срочным родам.

Ведущее место в диагностике ПР занимают оценка жалоб беременной, объективная оценка сократительной активности матки, а также изменения состояния шейки матки и нижнего маточного сегмента в динамике, оцененные при мануальном и трансвагинальном ультразвуковом исследовании, при которых эффективность как правило составляет не менее 30%. В качестве ультразвукового

маркера прогностически неблагоприятным является патологическое изменение формы внутреннего зева (V- и U-образное) в сочетании с укорочением цервикального канала до 25 мм и менее. При этом за длину шейки матки принимается расстояние от внутреннего до наружного зева по проекции шейечного канала, которая в норме составляет 35–46 мм. Короткой шейкой матки считается уменьшение ее длины менее 30 мм. Доказано, что при длине шейки матки менее 30 мм ПР наблюдаются в 10% случаев, при укорочении менее 20 мм – у каждой третьей беременной [8], а при длине шейки матки менее 15 мм риск ПР возрастает экспоненциально [5]. Диагноз преждевременного начала родовой деятельности ставится при обнаружении на фоне регулярных схваток раскрытия шейки матки более чем на 2 см, либо ее укорочения более чем на 80%.

Для ранней диагностики преждевременной родовой деятельности рядом исследователей предложено применение непрерывной регистрации сократительной активности матки, эффективность которой составляет не менее 60%, а также определение биохимических маркеров ПР (цитокинов, фибронектина плода, эластазы, протеазы, фосфолипазы, пролактина, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), эстриола, металлопротеиназы, альфа-фетопротеина (аФП) в сыворотке крови матери и др.).

Одним из значимых маркеров ПР является определение фетального фибронектина (fFN) в шейечно вагинальном секрете после 22–24 недель беременности [17]. Риск ПР возрастает при уровне fFN выше 50 нг/мл, и как правило у 60% беременных роды могут произойти в течение 7–14 дней. За рубежом этот тест стал скрининговым методом в ранней диагностике ПР в сочетании с другими маркерами [5]. Однако использование данного маркера имеет определенные ограничения за счет иногда возникающего кровотечения, необходимости вагинального исследования, использования дезинфектантов, мазей, предшествующего ПР полового контакта (высокое содержание фибронектина в сперме), сопутствующего бактериального вагиноза, а также за счет наличия инфекции в половых путях.

Во время ПР возникает стресс, результатом которого является повышение у женщины уровней кортикотропин релизинг гормона (КРГ), адренкортикотропного гормона, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата, а также эстриола, что является свидетельством значимой роли гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в адаптивных ответах со стороны матери и плода [23]. В связи с этим в качестве других маркеров ПР предложено определение уровня КРГ. Согласно результатам некоторых исследований уровень КРГ в 2–3 раза выше у беременных с симптомами угрозы ПР на 20–36 неделе гестации. Как правило, у данной категории пациентов роды происходят в течение 24 часов. Так же существуют данные, констатирующие, что повышенный уровень КРГ в плазме матери после 28 недели беременности является точным биомаркером ПР в течение ближайших 48 часов. Некоторые авторы свидетельствуют, что возможными предикторами ПР могут служить повышенные уровни КРГ и эстриола в сочетании [24]. Другие же считают, что комбинированное определение концентрации в плазме крови КРГ и аФП или сочетание повышенных уровней аФП и ХГЧ служит наиболее эффективным диагностическим тестом. Значимую роль при прогнозировании ПР имеет определение уровня эстриола. При повышении уровня данного гормона более 2,1 нг/мл в 21–25 недель беременности увеличивается риск ПР. Высокий уровень эстриола у женщин группы высокого риска, определенный дважды с интервалом в одну неделю, связан с увеличенным риском родов в ближайшие две недели. В дополнение к представленным маркерам, определенно важная роль принадлежит фактору, стимулирующему колонии гранулоцитов, которые так же могут быть маркерами неминуемых родов.

Определенный интерес вызывают современные исследования по генотипированию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Так, достоверно выявлено, что носительство аллеля А гена ESR2014G>A является фактором риска угрожающих ПР.

Согласно современным исследованиям получены данные о роли HLA-совместимости в системе мать-плод в патогенезе не только ранних потерь беременности, но и самопроизвольных ее прерываний на поздних сроках, реализации плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преэклампсии, а также ПР. В свою очередь проведение лимфоцитоиммунотерапии у пациентов с гистосовместимостью матери и плода позволяет пролонгировать беременность до 34 недель, и как результат рождение жизнеспособного ребенка [16].

Среди факторов риска ПР также традиционно рассматривают диффузное тромбообразование в микрососудах плацентарного кровотока, однако несмотря на многочисленные исследования пока отсутствуют четкие прогностические критерии развития преждевременной родовой деятельности [3]. Этиологическими факторами излишнего тромбообразования могут быть как приобретенные (антифосфолипидный синдром (АФС)), так и врожденные – дефекты многочисленных генов, участвующих в регуляции процессов гемостаза. Роли АФС в происхождении ПР посвящено много публикаций, которыми в том числе продемонстрировано значение циркулирующих

антифосфолипидных антител не только в качестве фактора патологического тромбообразования, но и как мощного ингибитора образования защитных по отношению к беременности противовоспалительных интерлейкинов [3]. Что касается врожденных дефектов гемостаза, то к ним относятся: дефицит антитромбина III, дефицит протеинов C и S, мутация Leiden, мутация гена протромбина G20210A и гипергомоцистеинемия. Генетическая аномалия не всегда проявляется в фенотипе, но ее присутствие повышает риск тромбоза, особенно при других дефектах системы гемостаза и других факторах риска, к которым в первую очередь относится беременность [22].

На сегодняшний день определенная роль в доклинической диагностике отводится также цитокинам. Считается, что из них наиболее информативны: TNF $\alpha$  (фактор некроза опухоли) в крови; IL-6 (интерлейкин – 6) в цервикальной слизи, как маркер внутриутробного инфицирования и ПР [5]; Toll подобные рецепторы (TLR), обуславливающие первичный воспалительный ответ на возбудителей вирусных и бактериальных инфекций [0]; протеины, связывающие инсулин подобный фактор роста в цервикальном канале, как маркеры ПРПО. TNF $\alpha$  – цитокин, продуцируемый макрофагами и моноцитами, появляется раньше других цитокинов в ответ на инфекционный процесс. Средние уровни TNF $\alpha$  в крови в III триместре среди женщин с ПР (82,9 $\pm$ 3,3pg/ml) почти в 9 раз выше, чем у женщин, родивших в срок (9,3 $\pm$ 0,6pg/ml). Также доказано, что концентрация IL-6 в цервикальном секрете более 66,7пг/мл позволяет выделить контингент пациенток с высоким риском ПР [5]. Избыток цитокинов у матери может вызывать, так называемый, синдром системного воспалительного ответа плода, вплоть до развития полиорганных нарушений и смерти новорожденных.

С целью прогнозирования ПР так же рекомендуется определять фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста в цервикальном секрете с 22 недель беременности [18]. Согласно литературным данным этот маркер является высоко чувствительным, особенно, в комбинации с определением длины шейки матки при ультразвуковом исследовании [12]. В настоящее время достоверно изучен и научно обоснован метод диагностики ПРПО при использовании теста определения плацентарного  $\alpha$ -микроглобулина-1, который может выполняться самостоятельно беременной как на стационарном так и на амбулаторном этапе [2].

Также в доступных источниках имеются данные о клинических и лабораторных доказательствах выраженного дефицита магния в группе беременных женщин с ИЦН функционального и смешанного генеза, который определяется биохимическим методом в слюне. В свою очередь также доказано, что дефицит магния, участвующего в метаболизме коллагена, приводит к преждевременному созреванию шейки матки.

Некоторые авторы утверждают, что дефицит потребления кальция во время беременности достоверно повышает частоту и тяжесть таких осложнений, как угрожающий самопроизвольный выкидыш, ПР, преэклампсия, эклампсия, задержка роста плода, врожденные пороки развития и перинатальная смертность [19,20]. Потребность в кальции во время беременности значительно возрастает в результате физиологических изменений в организме женщины, особенностей функционирования эндокринной системы, минерализации костей плода, а также перераспределения кальция в системе мать-плацента-плод [11]. ВОЗ рекомендует прием препаратов кальция в рамках дородовой помощи всем беременным женщинам с высоким риском развития гипертензионных нарушений в странах с низким потреблением кальция. Рекомендуемая доза составляет 1,5–2 г элементарного кальция в день с 20 недель беременности до родоразрешения [11].

В настоящее время ведется поиск новых биохимических маркеров ПР. Так, некоторые исследователи используют определение в III триместре беременности в периферической венозной крови концентрацию нитрат ионов и при ее значении 1,15 мкМ/л или выше диагностируют угрозу ПР. Также после 20 недель гестации определяют относительное содержания Т– лимфоцитов, несущих на своей поверхности структуры, реагирующие с альфа2-микроглобулином фертильности и при показателях менее 20% прогнозируются угрожающие ПР [9]. Другие исследования включают культивирование бактерий или вирусов из амниотической жидкости, окрашивание по Граму, количественное определение иммуноглобулинов или цитокинов и ПЦР для детекции микробной ДНК.

Таким образом перед акушерами стоят две основные цели: снижение числа угрожающих ПР во избежание ненужных вмешательств и подготовка плода к преждевременному рождению с помощью адекватных и одновременно безопасных медикаментозных средств [15]. Одна из основных задач состоит в проведении первичной профилактики ПР, а именно выявление и устранение факторов риска среди всех женщин, планирующих беременность.

В настоящее время является актуальным дальнейшее исследование по поиску предикторов ПР и изучению дополнительных факторов риска с целью улучшения перинатальных исходов. К сожалению, формирование беременных в группы риска, а также определения перечня самих критериев риска не дают желаемого результата в проблеме по невынашиванию на популяционные показатели исходов беременности [8]. Возможно, это связано с тем, что «методология оценки риска и профилактические

технологии рассматриваются в качестве глобального фактора улучшения здоровья и качества жизни человека. Обычно риск рассматривают как опасность возникновения неблагоприятных последствий, относительно которых неизвестно, наступят они или нет» [8]. В акушерской практике подразумевается оценка двойного риска: как для матери, так и для будущего ребенка. Поэтому сегодня необходимо рассматривать определение и формирование рисков с точки зрения возможности контролируемого управления ими. Для контроля рисков необходимо подразумевать: частоту встречаемости в популяции; доступность диагностики; возможность несложного мониторинга; наличие проверенных способов их коррекции. При соблюдении данных постулатов четко прослеживается и экономический аспект в сокращении расходования материальных и человеческих ресурсов на профилактику неуправляемых рисков [8]. Следовательно, остается актуальной тематика поиска и определения именно контролируемых предикторов в проблеме ПР.

#### Литература

1. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Канн Н.Е., Клименченко Н.И., Митрохин С.Д., Тетрашвили Н.К., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н., Тютюнник В.Л., Адамян Л.В. «Преждевременный разрыв плодных оболочек» (Преждевременное излитие вод) Клинические рекомендации // Акуш. и гин. – 2013. № 9. – С. 123–134.
2. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Румянцева В.П., Шахмаева А.Б., Козлова О.А. Точность диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек и самостоятельное использование теста определения плацентарного  $\alpha$ -микроглобулина-1 беременной // Акуш. и гин. – 2014. – № 3. – С. 39–43.
3. Венцовский Б.М., Загородняя А.С., Леуш С.С. Полиморфизм генов фолатного обмена как причина преждевременных родов // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 4 (40). – С. 8–15.
4. Канн Н.Е., Санникова М.В., Донников А.Е., Климантсев И.В., Амиросланов Э.Ю., Ломова Н.А., Кесова М.И., Костин П.А., Тютюнник В.Л., Сухих Г.Т. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Акуш. и гин. – 2013. – № 4. – С. 14–18.
5. Коваленко А.Е., Калинина Н.И., Алексеенкова М.В., Панина О.Б., Савельева Г.М. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов // Акуш. и гин. – 2013. – №3. – С. 43–47.
6. Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов // Лечащий врач. – 2013. – №6. – С. 60–62.
7. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В. и др. TOLL подобные рецепторы в генезе невынашивания беременности // Акуш. и гин. – 2008. – № 2. – С. 22–28.
8. Потапов В.А., Давыдова Ю.В. Контролируемые риски и стратегия профилактики и преждевременной потери беременности // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – №1 (37). – С. 170–181.
9. Протопова Н.В., Шапошникова М.А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №3. – С. 28–33.
10. Радзинский В.Е., Акушерская агрессия. М.: Медиабюро Статус презенс; 2011. – 688 с.
11. Сергунина О.А., Балушкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Препараты кальция в профилактике осложнений беременности // Акуш. и гин. – 2015. – №1. – С. 111–115.
12. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Эффективность профилактики преждевременных родов // Акуш. и гин. – 2013. – №3. – С. 48–53.
13. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2010. – 536 с.
14. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Донников А.Е. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции // Акуш. и гин. – 2014. – № 3. – С. 28–32.
15. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Холин А.М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов // Акуш. и гин. – 2013. – № 5. – С. 17–22.
16. Хорошкеева О.В., Тетрашвили Н.К., Агажданова А.А., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю. Полная гистосовместимость матери и плода как один из факторов преждевременных родов и плацентарной недостаточности // Акуш. и гин. – 2015. – № 10. – С. 103–106.
17. Alfirevic Z., Allen-Coward F., Molina F., Vinuesa C.P., Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; 29 (1) : 47–50.
18. Di Renzo G.C., Cabero L.R., Facchinetti F., Antsacis A., Breborowicz G., Gratacos E. et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (5) : 659–667.
19. Hofmeyr G.J., Duley L., Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of preeclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2007; 114 (8) : 933–943.
20. Imdad A., Jabeen A., Bhutta Z.A. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health.* 2011; 11 (Suppl.3): S 18.
21. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. [Electronic resource] / Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. – Geneva, 2012. – Mode of access: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/preterm\\_20120502/ru/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/preterm_20120502/ru/). – Date of access: 18.04.2014.
22. Prochazka M., Lubusky M., Slavik L. Frequency of selected trombophilias in women with placental abruption. *The Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynecology.* – 2007. – Vol. 47. – P. 297–301.
23. Smith R, Nicholson RC. Corticotrophin releasing hormone and the timing of birth // *Front Biosci.* – 2007. – Jan 1;12: 912–918.
24. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M, Higgins S. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth // *Eur. J. Obstet Gynaecol Reprod Biol.* – 2009. – № 142. – P. 3–11.
25. Tejada-Vera B., Sutton P.D., Hyattsville M.D. Births, marriages, divorces, end deaths: Provisional data for 2009 // *Natl. Vital Stat. Rep.* – 2010. – Vol. 58, № 25. – P. 17–42.

## RISK FACTORS OF PRETERM BIRTH

Markovskaya T.V.<sup>1</sup>, Michalevich S. I.<sup>1</sup>, Silyava V.L.<sup>1</sup>, Neden L.Ch.<sup>1</sup> Yakutovskaya S. L.<sup>1</sup>,  
Mardas A.V.<sup>2</sup>, Rusetskaya V.M.<sup>2</sup>, Shantar N.N.<sup>2</sup>, Segen ZH. L.<sup>2</sup>, Markovskaya K.S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education  
Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republic scientific Practical Centre «Mother and Child»  
Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Belarusian State Medical University  
Minsk, Republic of Belarus

**Summary.** In this review the problem of premature birth is widely shown prevalence in different countries with the rationale and relevance of the need for prevention of their effects. Detailed risk factors, biochemical and ultrasound markers of preclinical diagnosis of preterm labor.

**Key words:** preterm birth, risk factors, preclinical diagnostics of preterm birth, biochemical markers.

Поступила 14.07.2017

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КОРРЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТОВАРИЭКТОМИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Милош Т.С.

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

**Резюме.** С целью оценки эффективности метаболических корректоров в лечении пациенток с климактерическими проявлениями постовариэктомического синдрома было пролечено 50 пациенток после тотальной овариэктомии в период пременопаузы с помощью льняного масла, фолиевой и аминокислот в течении 6 месяцев. В результате назначения льняного масла с профилактической целью выявлено снижение соотношения окружности талии к окружности бедер в 1,03 раза, числа циркулирующих эндотелиальных клеток в 1,7 раза. Добавление к льняному маслу фолиевой и аминокислот при легкой степени выраженности климактерических нарушений привело к снижению соотношения окружности талии к окружности бедер в 1,04 раза, количества эндотелиоцитов в 1,9 раза. Присоединение к данной схеме цимицифуги при средней степени тяжести климактерических проявлений вызвало снижение соотношения окружности талии к окружности бедер в 1,1 раза, концентрации холестерина в 1,2 раза, триглицеридов в 2,1 раза, количества эндотелиоцитов в 1,3 раза.

**Ключевые слова:** женщины, тотальная овариэктомия, льняное масло, метаболическая терапия.

**Введение.** Неослабевающий интерес к проблеме профилактики и лечения женщин с тотальной овариэктомией (ТО) определяется последствиями, вызванными данной операцией. Развивающийся у прооперированных женщин постовариэктомический синдром (ПОС) характеризуется вегето-сосудистыми, психо-эмоциональными проявлениями, приводящими к нарушениям углеводного и липидного обменов, эндотелиальной дисфункции, изменению гемодинамики с повышением свертываемости крови, что резко увеличивает риск образования тромбов, обуславливая высокую заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых нарушений [1,2]. Прослеживается закономерность, что оофорэктомия, проведенная до 55 лет повышает смертность к 80 годам на 8,58%, а до 59 лет – на 3,92% [3].

Известно, что в практическом здравоохранении у пациенток пременопаузального возраста наиболее часто используется заместительная гормональная терапия. Однако, при ее применении отсутствует должный эффект в нивелировании нейровегетативных, психоэмоциональных нарушений. Использование гормонов может приводить к проатерогенной дислипидемии, снижению активности эндогенных антиоксидантов, повышению адгезии и агрегации тромбоцитов и др. [4]. Поэтому необходим поиск новых подходов в корригировании проявлений ПОС.

В качестве альтернативной коррекции метаболических нарушений и патологии эндотелия кровеносных сосудов для предотвращения развития осложнений ПОС патогенетически обоснованным является применение ценного пищевого продукта «Льняное масло», содержащего, наряду с



витаминами E, F, A, смесь полиненасыщенных жирных кислот. Данные кислоты обладают гиполипидемическим эффектом, оказывают гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее [5], противоопухолевое действие, с положительным действием при ишемической болезни сердца и гипотензивным действием при гипертонической болезни [6]. При этом применение фолиевой кислоты помогает снизить уровень гомоцистеина, опосредующего развитие атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, улучшает скорость когнитивных функций, предотвратить остеопороз. Использование аминокислоты (глицин) регулирует метаболические процессы, активирует и нормализует защитные реакции торможения в ЦНС, устраняет психоэмоциональное перенапряжение, уменьшает выраженность вегетососудистых расстройств, непосредственно улучшает обменные процессы в мозговых клетках. Обладает альфа1-адреноблокирующим, глицин- и ГАМК-ергическим, антиоксидантным и антиоксидантным действием, регулирует глутаматные рецепторы. Использование цимицифуги аналогично эндогенному эстрогену по своей молекулярной структуре и фармакологическому действию. Она обладает высоким сродством к рецепторам эстрогенов, непосредственно воздействует на участки мозга отвечающие за выработку гормонов, тем самым предупреждая осложнения ПОС [7]. Использование этих препаратов в дифференцированной системе мероприятий при комплексной коррекции проявлений ПОС у прооперированных пациенток способствует нормализации метаболизма липидов, состояния эндотелия кровеносных сосудов и обменно-эндокринного обеспечения тканей организма, что приводит к улучшению их гормонального гомеостаза, снижению частоты нейро-вегетативных симптомов, сердечно-сосудистой патологии и оптимизации качества жизни прооперированных женщин.

**Цель исследования** – оценить эффективность метаболических корректоров в лечении пациенток с климактерическими проявлениями постовариэктомического синдрома.

**Материал и методы исследования.** На базе Гродненского областного клинического перинатального центра за период 2014 по 2016 годы было обследовано 50 прооперированных женщин (основная группа), перенесших ТО изолированно либо в сочетании с гистерэктомией по поводу лейомиомы матки, эндометриоза, опухолевидных образований яичников, либо их перекрута в возрасте старше 45 лет (средний возраст  $47,9 \pm 2,8$  года), находящихся на амбулаторном лечении и готовых соблюдать указания врача относительно назначенной терапии с учетом критериев включения и исключения.

Критериями включения в исследование служили: хирургическое наступление менопаузы, длительность эстрогенного дефицита более 6 месяцев, наличие жалоб, сходных с климактерическими симптомами, наличие в анамнезе регулярного менструального цикла, отсутствие гормональной терапии на протяжении последних 3 месяцев. Необходимым условием участия в исследовании было информированное согласие пациенток. Критерии исключения из исследования: наличие злокачественных новообразований, факт приема каких-либо лекарственных средств, оказывающих влияние на биохимический анализ крови и состояние сосудистой стенки в течение последних 3 месяцев.

Контрольную группу составили 14 неоперированных пациенток в пременопаузе (средний возраст  $45,3 \pm 1,3$  года) с сохранившимся регулярным менструальным циклом.

Состояние женщин и исследуемых показателей оценивалось до лечения и через 6 месяцев: профилактическое лечение включало прием ЛМ по 1 десертной ложке 2 раза в день, патогенетическая терапия состояла в использовании ЛМ по 1 десертной ложке 2 раза в день, фолиевой кислоты по 1 мг 3 раза в день, аминокислоты по 100 мг 3 раза в день и цимицифуги по 20 мг 2 раза в день внутрь.

С целью ранней диагностики степени проявлений ПОС у прооперированных пациенток по шкале (Уваровой Е.М., 1982) проводилась оценка модифицированного менопаузального индекса (ММИ) по сумме баллов [8]: от 12 до 34 – легкая, от 35 до 58 – средняя, более 58 – тяжелая.

У всех женщин оценивались метаболические нарушения – измеряли окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ), вычисляли соотношение ОТ/ОБ.

У обследованных пациенток определяли некоторые показатели липидного обмена в сыворотке крови по уровню общего холестерина (ХС) [9] и триглицеридов (ТГ) [10] колориметрическим фотометрическим тестом на анализаторе Beckman Coulter серии AU.

Для выяснения степени морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов определяли количество десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 100мкл плазмы крови методом микроскопии [11].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0». После проверки данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка, рассчитывали медиану, межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Для оценки статистической значимости различий при неравномерном распределении признака использовался критерий Манна-Уитни для парных сравнений между независимыми переменными. Сравнение данных до и после лечения проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. 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.** У прооперированных женщин пременопаузального возраста с удаленными яичниками выполнен анализ использования метаболических корректоров на изменение метаболических показателей и морфологического состояния эндотелия кровеносных сосудов. Оперативные вмешательства распределены следующим образом: экстирпация матки с придатками в 57% (95% ДИ 31,3–72,2) случаях, надвлагалищная ампутация матки с придатками – у 29% (95% ДИ 9,4–45,1) пациенток, двусторонняя овариэктомия – у 14% (95% ДИ 4,6–36,1) участниц. В ходе анализа полученных данных в первую подгруппу вошли 10 пациенток с ММИ до 12 баллов и включали женщин с ТО без значимых проявлений ПОС (таблица 1).

Таблица 1 – Соотношение ОТ/ОБ, концентрации холестерина, триглицеридов и ЦЭК у женщин с тотальной овариэктомией, после проведенного лечения в I подгруппе

Параметр	Единицы	Контроль (n=14)	I подгруппа (n=10)	
			до лечения	после лечения
Соотношение ОТ/ОБ	-	0,78 (0,76;0,82)	0,83 (0,81; 0,89)	0,80 (0,78; 0,83) <sup>#</sup>
Холестерин общий	ммоль/л	5,1 (4,7;5,7)	5,4 (5,0; 5,8)*	5,3(4,8; 5,7)
Триглицериды	ммоль/л	0,88 (0,62;1,21)	1,9 (1,1; 2,7)*	1,0(0,85; 2,8)
ЦЭК	кл/100 мкл	44,4 (35,5; 53,3)	96,6 (90,2; 106,4)*	55,8 (56,4; 71,3) <sup>*#</sup>

Примечание

Данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й процентиля)

\* –  $p < 0,05$  – различия статистически значимы между показателями первой подгруппы и контрольной группы

<sup>#</sup> –  $p < 0,05$  – различия статистически значимы между показателями первой подгруппы

В результате назначенного профилактического лечения, включающего прием льняного масла по 1 десертной ложке 2 раза в день внутрь в течение 6 месяцев, выявлено снижение соотношения ОТ/ОБ в 1,03 раза, количества ЦЭК в 1,7 раза, наряду с тенденцией к снижению уровня общего холестерина и триглицеридов ( $p > 0,05$ ).

Вторую подгруппу объединяли 20 пациенток с ММИ от 12 до 34 баллов и представляли участницы с легкой степенью тяжести климактерических проявлений ПОС (таблица 2).

Таблица 2 – Соотношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), концентрации холестерина, триглицеридов и число циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) у женщин с тотальной овариэктомией, после проведенного лечения во II подгруппе

Параметр	Единицы	Контроль (n=14)	II подгруппа (n=20)	
			до лечения	после лечения
Соотношение ОТ/ОБ	-	0,78 (0,76;0,82)	0,84 (0,82; 0,90)*	0,81 (0,79; 0,85) <sup>#</sup>
Холестерин общий	ммоль/л	5,1 (4,7;5,7)	6,1 (6,0; 6,9)*	5,2 (4,9; 6,1)
Триглицериды	ммоль/л	0,88 (0,62;1,21)	2,0 (1,0; 2,5)*	1,1 (0,82; 3,2)
ЦЭК	кл/100 мкл	44,4 (35,5; 53,3)	124,4 (111,1; 142,2)**	66,7 (62,2; 93,3) <sup>*#</sup>

Примечание

Данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й процентиля)

\* –  $p < 0,05$  – различия статистически значимы между показателями второй подгруппы и контрольной группы

<sup>#</sup> –  $p < 0,05$  – различия статистически значимы между показателями второй подгруппы

В ходе назначенной патогенетической терапии, основанной на приеме льняного масла по 1 десертной ложке 2 раза в день, фолиевой кислоты по 1 мг 3 раза в день, аминокислотной кислоты по

100 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев, установлено снижение соотношения ОТ/ОБ в 1,04 раза, количества ЦЭК в 1,9 раза, выявлена тенденция к снижению уровня общего холестерина и триглицеридов ( $p > 0,05$ ).

В третью подгруппу вошли 20 женщин с показателями ММИ от 35 до 58 баллов и объединяли женщин с умеренной степенью проявлений ПОС (таблица 3).

Таблица 3 – Соотношение ОТ/ОБ, концентрации холестерина, триглицеридов и ЦЭК у женщин с двусторонней овариэктомией, после проведенного лечения в III подгруппе

Параметр	Единицы	Контроль (n=14)	III подгруппа (n=20)	
			до лечения	после лечения
Соотношение ОТ/ОБ	-	0,78 (0,76;0,82)	0,86* (0,83; 0,88)	0,81 <sup>#</sup> (0,8; 0,86)
Холестерин общий	ммоль/л	5,1 (4,7;5,7)	6,2* (6,1; 6,2)	5,3 <sup>#</sup> (4,2; 6,1)
Триглицериды	ммоль/л	0,88 (0,62;1,21)	2,5** (2,5; 2,8)	1,2 <sup>#</sup> (0,79; 0,85)
ЦЭК	кл/100 мкл	44,4 (35,5; 53,3)	168,9**(164,4; 168,9)	128,9* <sup>#</sup> (128,9; 191,1)

#### Примечание

Данные представлены в виде медианы Me (25-й; 75-й процентиля)

\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями третьей подгруппы и контрольной группы

<sup>#</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>##</sup> –  $p < 0,001$  – различия статистически значимы между показателями третьей подгруппы

В случае средней степени тяжести климактерических проявлений пациенткам с ДО назначен прием льняного масла по 1 десертной ложке 2 раза в день, фолиевой кислоты по 1 мг 3 раза в день, аминокислоты по 100 мг 3 раза в день и цимецифуги по 20 мг 2 раза в день внутрь в течение 6 месяцев. В результате обнаружено снижение соотношения ОТ/ОБ в 1,1 раза, концентрации холестерина в 1,2 раза, триглицеридов в 2,1 раза, количества ЦЭК в 1,3 раза, что свидетельствует об эффективности проводимой терапии, оптимизации метаболизма незаменимых жирных кислот и улучшения морфологического состояния эндотелия кровеносных сосудов.

**Выводы.** Таким образом, применение предложенных метаболических корректоров дает возможность профилактики и своевременного лечения разной степени тяжести проявлений постовариэктомического синдрома на основании использования нескольких схем, влияющих на ключевые звенья патогенеза гипоталамо-гипофизарной регуляции. Прием льняного масла, фолиевой и аминокислот оптимизируют липидный обмен, нормализацию морфологического состояния эндотелия кровеносных сосудов, обеспечивая снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение качества жизни прооперированных пациенток.

#### Литература

1. Никитина, Т. И. Хирургическая менопауза: патогенез, кардиологические риски, стандарты ведения: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.01.01 / Т. И. Никитина; Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ. – М., 2015. – 48 с.
2. Сметник, В. П. Критерии репродуктивного старения женщин / В. П. Сметник // Consilium medicum. – 2013. – № 6. – С. 7–8.
3. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease / W. H. Parker [et al.] // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 106 (2). – P. 219–226.
4. Григорян, О. Р. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов / О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2013. – № 1. – С. 77–80.
5. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies / J. S. Zheng [et al.] // BMJ. – 2013. – Jun 27. – 346 p.
6. Mori, T. A. Omega-3 fatty acids and hypertension in humans / T. A. Mori // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2006. – Vol. 33, № 9. – P. 842–846.
7. Григорян, О. Р. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Альтернативные и дополнительные методы терапии в климактерии (обзор литературы) / О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева // Гинекология. – 2013. – Т13. – № 3. – С. 3–6.
8. Руководство по эндокринной гинекологии / Вихляева Е. М. [и др.] // Москва, Медицинское информационное агентство. – 2006. – С. 784.
9. Enzymatic determination of total serum cholesterol/ C. C. Allain [et al.] // Clin Chem – 1974. – V. 20. – P. 470–475.
10. Trinder, P. Enzymatic calorimetric determination of triglycerides by GOP-PAP method /P. Trinder // Ann Clin Biochem. – 1969. – Vol. 6. – P. 24–27.
11. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sing of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiology bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27, № 2. – P. 140–144.

## METABOLIC CORRECTORS IN THE TREATMENT OF POSTOVARIETOMY SYNDROME

Milosh T.S.

Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus

**Summary.** The aim of the research is to evaluate the effectiveness of metabolic correctors in the treatment of patients with menopausal manifestations of post-ovaryectomy syndrome, 50 patients were treated after total oophorectomy in the period of premenopause for 6 months with the help of metabolic correctors. As a result of the appointment of linseed oil for preventive purposes, a decrease in the ratio of the circumference of the waist to the hip circumference 1.03 times, the number of circulating endothelial cells in 1.7 times. Addition of folic and aminoacetic acids to linseed oil with a slight degree of climacteric disorders led to a decrease in the ratio of the waist to the hip circumference in 1.04 times, the amount of circulating endothelial cells 1.9 times. The adherence to this phytohormone moderate severity of climacteric manifestations caused a decrease in the ratio of the waist to the hip circumference in 1.1 times, concentration of cholesterol by 1.2 times, triglycerides by 2.1 times, the number of circulating endothelial cells in 1.3 times.

**Key words:** women, total oophorectomy, linseed oil, metabolic therapy.

Поступила 14.06.2017

## ОПЫТ В ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Милош Т.С.<sup>1</sup>, Янушко Т.В.<sup>1</sup>, Сайковская В.Э.<sup>2</sup>, Качук Н.В.<sup>2</sup>, Кузьмич И.И.<sup>2</sup>, Юшкевич Н.Я.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

г. Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** С целью исследования опыта в лечении опухолевидных образований придатков матки во время беременности, выявления структуры заболеваемости и ее динамики в разные сроки гестации были проанализированы 394 случая опухолей и опухолевидных образований яичников во время беременности в Гродненском областном клиническом перинатальном центре. Удельный вес данной патологии составляют функциональные кисты во время первого триместра беременности – 44,7%. Зрелые тератомы лидируют во втором и третьем триместрах гестации, составляя 27,4% и 27,9%, соответственно. Наблюдается тенденция к росту числа опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных женщин. Диагностическую значимость увеличивает определение онкомаркеров СА-125 и HE-4, определяя дальнейшую тактику лечения. Опухолевидные образования в первом триместре гестации подлежат активному наблюдению и контролю онкомаркеров в динамике, во втором триместре – хирургическому лечению в плановом порядке.

**Ключевые слова:** опухоли, опухолевидные образования яичников, беременность.

**Введение.** Известно, что проблема лечения опухолей и опухолевидных образований яичников (ОиОЯ) во время беременности остается актуальной во всем мире. Их встречаемость среди заболеваний репродуктивной системы по данным разных авторов, колеблется от 2% до 6%, в среднем составляя 2–3% [1,2]. Их влияние на течение и исход гестации значительное. Наиболее частым осложнением ОиОЯ является угроза прерывания беременности, которая выявляется в 30–75% случаях и имеет тенденцию к возрастанию в третьем триместре гестации [3]. По данным различных авторов частота перекрута ножки опухоли достигает 3–28% [4], разрыва капсулы образования – 12–14,7%. Осложненное течение родов ввиду обструкции родовых путей имеет место в 3–21% случаев. Наиболее серьезной проблемой при выявлении опухолей яичников у беременных является риск малигнизации опухоли, который достигает 0,8–1,63% [5].

К тому же диагностика ОиОЯ у беременных более трудна, чем у небеременных женщин. Ее сложности обусловлены не только скудной клинической симптоматикой, но и снижением информативности специальных методов исследования по мере увеличения срока гестации [6]. На сегодняшний день нет единого мнения относительно акушерской и хирургической тактики при ОиОЯ у беременных. При опухолях яичников акушерская тактика всецело зависит от срока гестации и решения вопроса о злокачественности процесса, за исключением случаев «острого живота»,

вызванных перекрутом, разрывом опухоли, что требует экстренного хирургического вмешательства. Оптимальным сроком для проведения планового хирургического вмешательства во время беременности признан второй триместр, поскольку к этому периоду заканчивается органогенез, формируется устойчивый гормональный фон.

Появление и рост опухоли яичников у беременных чаще всего не вызывает каких-либо жалоб. Однако, при данной патологии могут возникать боли в проекции образования, проявляясь клинически угрозой прерывания гестации, нарушением функции смежных органов, симптомами «острого» живота. К тому же опухоль может достигать значительных размеров и быть случайно обнаружена при декретивном осмотре беременной. Отмечается тенденция к увеличению частоты ОиОЯ у беременных с 1:8000 до 1:1000–1:81 гестаций. Определенную роль в увеличении частоты выявления ОиОЯ во время беременности играет более широкое внедрение ультразвукового исследования, которое стало рутинным в практическом акушерстве. По данным разных авторов, средняя частота выявления ОиОЯ у беременных составляет 3,0–6,0% среди всех гестаций [7]. При этом частота встречаемости ОиОЯ, требующих хирургического лечения во время беременности, составляет 12,3% среди всех гестаций [8].

Однако, мало изучен клинический опыт лечения ОиОЯ во время беременности. Кроме этого, отсутствует анализ структуры заболеваемости и динамики в разных сроках гестации.

**Цель** – проанализировать опыт в лечении опухолевидных образований придатков матки во время беременности, выявить структуру заболеваемости, проследить динамику в разных сроках гестации.

**Материал и методы исследования.** Было обследовано 394 пациентки с ОиОЯ, обратившиеся в поликлинику и поступившие в стационар Гродненского областного клинического перинатального центра (ГОКПЦ) за период с 2014 по 2016 год в сроках гестации от 12 до 40 недель беременности. Средний возраст беременных женщин составил 28,6±5,8 лет. Всем беременным в обязательном порядке проводился гинекологический осмотр, вагинальное исследование, лабораторные исследования (общий анализ крови, коагулограмма, онкомаркеры СА 125 и НЕ-4, УЗИ плода, придатков матки).

Полученные результаты обрабатывались при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для количественной оценки данных вычислялись описательные статистические показатели – абсолютное и относительное (проценты) количество пациентов, с определением средней, среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). В ходе описания относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95% ДИ) по формулам Клоппера–Пирсона (Clopper–Pearson interval).

**Результаты исследования.** Общее количество беременных проконсультированных и госпитализированных в ГОКПЦ с ОиОЯ придатков матки за период с 2014 по 2016 год, составило 394 случая. Среди них госпитализированы в ГОКПЦ в 2014 году 86 беременных с ОиОЯ (10,8% от общего количества госпитализированных); в 2015 году была госпитализирована 91 беременная (23%); в 2016 году – госпитализировано 95 беременных (22,47%).

У обследованных беременных в первом триместре гестации у 176 выявлены опухолевидные образования яичников, составляя 44,7% (95% ДИ 39,7–49,7), что согласуется с данными литературы [1]. Среди опухолей, персистирующих во втором и третьем триместре беременности, ведущее место занимают зрелые тератомы, составляя 108 случаев – 27,4% (95% ДИ 23,1–32,1) и 110 случаев – 27,9% (95% ДИ 23,5–32,6), соответственно.

В структуре заболеваемости опухолей и опухолевидных образований придатков матки чаще встречаются функциональные кисты яичников (фолликулярная киста яичника, киста желтого тела яичника) и составляют 76,4% (95% ДИ 71,9–80,5). На доброкачественные новообразования придатков матки (тератома, цистаденома, параовариальная киста) приходится 19,3% (95% ДИ 15,5–23,5). Удельный вес осложнений ОиОЯ составляют в 2,8% (95% ДИ 1,4–4,9) перекрут придатков матки, разрыв образования и требуют выполнения экстренного оперативного лечения в объеме цистэктомии, резекции яичника, аднексэктомии.

Среди проанализированных данных онкомаркеров диагностическую значимость повышало определение онкомаркеров СА-125 и НЕ-4, определяя план ведения беременной (таблица).

Таблица – Динамика изменений онкомаркеров СА-125 и НЕ-4 у беременных с опухолями и опухолевидными образованиями придатков матки

Показатели/ единицы	Среднее (M)	Минимально	Максимально	Стандартная ошибка средней ( $\sigma$ )
СА125 Ед/мл	35,3	11,4	139	3,4
НЕ-4 Ед/мл	47,4	30,6	85,8	1,4

**Выводы.** В первом триместре гестации среди опухолевидных образований преобладают функциональные кисты, чаще всего это кисты желтого тела, лечение которых предполагает активное наблюдение с определением в динамике онкомаркеров. Среди опухолей, персистирующих во втором и третьем триместрах беременности, ведущее место занимают зрелые тератомы. Эти доброкачественные новообразования яичников требуют планового хирургического лечения во втором триместре гестации.

Отмечается тенденция к росту числа опухолей и опухолевидных образований придатков матки у беременных женщин. Объем и качество оперативного вмешательства при хирургическом лечении опухолей и опухолевидных образований яичников в значительной степени определяет эффективность восстановления репродуктивной функции и сохранение овариального резерва пациентки.

#### **Литература**

1. Магнитская, Н. А. Диагностика и лечение образований яичников у беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Н. А. Магнитская – М., 2012. – 16 с.
2. Adnexal masses in pregnancy: a 5-year review / I. Kumari [et al.] // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2006. – № 46. – P. 52–64.
3. Хирургическая и акушерская тактика при сочетании беременности с опухолями половых органов / В. И. Краснопольский [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – С. 41–45.
4. Aggarwal, P. Ovarian tumors in pregnancy: a literature review / P. Aggarwal, S. Kehoe // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – № 155. – P. 119–124.
5. Хирургическое лечение опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных с использованием современных технологий / Л. В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – № 3. – С. 60–64.
6. Беременность и опухоли яичников / Л. С. Логутова [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 3. – С. 84–87.
7. Бахидзе, Е. В. Опухоли яичника у беременных / Е. В. Бахидзе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX. – № 3. – С. 190–196.
8. Koo, Y. J. Risk of torsion and malignancy by adnexal mass size in pregnant women / Y. J. Koo, T. J. Kim // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2011. – № 90 – P. 358–361.

## **EXPERIENCE IN TREATMENT OF TUMOR-TUMOR FORMATIONS OF THE UTERINE APPENDAGES DURING PREGNANCY**

**Milosh T.S.<sup>1</sup>, Yanushko T.V.<sup>1</sup>, Sikovskaya V.E.<sup>2</sup>, Kachuk N.V.<sup>2</sup>, Kuzmich I.I.<sup>2</sup>,  
Yushkevich N.Ya.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Grodno Medical Clinic  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** The aim is to analyze the experience in the treatment of tumoral formations of the uterine appendages during pregnancy, to reveal the structure of the morbidity, to trace the dynamics in different terms of gestation 394 cases of tumors and tumor-like formations of the ovaries were analyzed during pregnancy in the Grodno Medical Clinic. The relative density of this pathology is functional cysts during the first trimester of pregnancy 44.7%. Mature teratomas are in the lead in the second and third trimesters of gestation, making of 27.4% and 27.9%, accordingly. There is a trend towards an increase in the number of tumors and tumor-like in pregnant women. The diagnostic significance increases the definition of oncomarkers CA-125 and HE-4, defining further surgical tactics of treatment. Tumor formation in the first trimester of gestation is subject to active monitoring and control of oncomarkers in dynamics, in the second trimester surgical treatment in a planned manner.

**Key words:** tumors, tumor-like formations of ovaries, pregnancy.

*Поступила 14.06.2017*

## РОЛЬ ОФИСНОЙ ГИСТЕРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИМАТОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Милош Т.С.<sup>1</sup>, Зверко В.Л.<sup>2</sup>, Разина С.А.<sup>2</sup>, Ступакевич М.Б.<sup>2</sup>, Кашко Л.И.<sup>2</sup>, Ленец Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»

г. Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** В результате анализа статистических данных структурирована и проанализирована гинекологическая патология у женщин репродуктивного возраста, имеющих гинетальные заболевания и проблемы репродукции. Полученные данные позволяют считать офисную гистероскопию методом выбора для пациенток с внутриматочной патологией в амбулаторных условиях для выполнения расширенной диагностики и малоинвазивных операций. Данный метод обеспечивает возможность существенно улучшить состояние эндометрия, устранения внутриматочной патологии и проведения при необходимости контроля эффективности лечения.

**Ключевые слова:** офисная гистероскопия, внутриматочная патология.

**Введение.** Не вызывает сомнений, что сегодня гистероскопия является наиболее информативным методом исследования состояния эндометрия и полости матки. Ее внедрение в клиниках значимо увеличило возможности диагностики патологических состояний эндометрия. Особенно значимо, что в настоящее время данный метод позволяет выявлять внутриматочную патологию у пациенток, планирующих беременность как с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий, так и в естественных циклах. На сегодняшний день гистероскопию принято считать золотым стандартом исследования полости матки при подозрении специалистом развития заболевания полости матки либо ее эндометрия. Ее разделяют на диагностическую и операционную. Показаниями для диагностической гистероскопии служат:

1) подозрение на внутренний эндометриоз тела матки, подслизистый узел миомы, синехии (сращения) в полости матки, остатки плодного яйца, рак шейки матки, патология эндометрия, перфорация стенок матки во время аборта или диагностического выскабливания;

2) подозрение на пороки развития матки;

3) нарушение менструального цикла у женщин детородного возраста;

4) кровотечения в постменопаузе;

5) бесплодие;

6) контрольное исследование полости матки после операции на матке, при невынашивании беременности, после гормонального лечения;

7) наличие инородного тела (остатков внутриматочного контрацептива).

Однако применение современных панорамных гистероскопов из-за их относительно большого диаметра (5 мм) связано с дилатацией цервикального канала, что требует общего обезболивания и ограничивает проведение гистероскопии с диагностической целью. Это говорит о том, что на поликлиническом этапе обследования, диагностика внутриматочной патологии ограничивается ультразвуковым, рентгенологическим и цитологическим исследованиями без привлечения высокоинформативного гистероскопического метода. В то же время, целенаправленная работа по совершенствованию эндоскопов привела к созданию оптических приборов небольшого диаметра (от 1,2 до 3 мм) – мини-гистероскопов позволяющих осуществлять эффективную панорамную визуализацию полости матки без расширения цервикального канала при минимальных ощущениях дискомфорта у пациенток, что особенно важно у нерожавших пациенток [1], обеспечив возможность данного исследования в условиях поликлиники.

Известно, что наличие в арсенале офисной гистероскопии (ОГ) операционного канала и микроинструментов (щипцы, ножницы, биполярный электрод) дает возможность проводить не только прицельную «щипковую» биопсию, но и такие внутриматочные вмешательства как удаление полипов, рассечение синехий [2,3]. Данный метод позволяет не только диагностировать внутриматочную патологию, но и провести ее немедленное лечение (see-and-treat). При этом методика ОГ обеспечивает проведение процедуры без использования влагалищных зеркал, пулевых щипцов и анестезии, при этом минимизируя болевые ощущения у женщин. Ценность данного метода заключается в отсутствии потребности в анестезии и госпитализации, что неизбежно ведет к снижению стоимости самой процедуры [4].

К основным преимуществам ОГ следует отнести и отсутствие необходимости в расширении цервикального канала, что особенно важно у нерожавших пациенток, дилатация цервикального канала у которых сопровождается травматизацией тканей шейки матки.

В поликлинике Гродненского областного клинического перинатального центра (ГОКПЦ) выполняют ОГ с использованием диагностического гистероскопа «Ричард Вольф» с 2015 г. Всего проведено 174 гистероскопии в амбулаторных условиях ГОКПЦ, из них: в 2015 году – 80; в 2016 году – 72; в 1 квартале 2017 года – 22.

Однако многие аспекты применения ОГ, ее преимущества и недостатки в диагностике и лечении внутриматочной патологии у пациенток освещены недостаточно. При этом, мало изучены ее возможности в поликлинических условиях.

**Цель исследования** – изучить роль офисной гистероскопии в диагностике внутриматочной патологии у женщин, имеющих гинекологические заболевания и проблемы репродукции.

**Материалы и методы исследования.** В основу работы положено ретроспективное и проспективное изучение 152 амбулаторных карт женщин за 2015–2017 годы, которым была выполнена ОГ в условиях поликлиники ГОКПЦ.

У всех пациенток был изучен анамнез, данные гистологического исследования. Для оценки метаболических нарушений вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле:  $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$ .

Полученные результаты обрабатывались при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием при описании относительной частоты бинарного признака расчета доверительного интервала (95% ДИ) по формулам Клоппера–Пирсона (Clopper–Pearson interval).

**Результаты исследования и обсуждение.** В ходе анамнестического изучения выявлено, что средний возраст обследованных женщин составил  $41,2 \pm 7,6$  лет. У основного числа наблюдаемых пациенток месячные регулярные и безболезненные, но у 17,1% (95% ДИ 9,4–27,5) отмечены нерегулярные, а у 9,2% (95% ДИ 3,8–18,1) болезненные. Начало менструаций установлено в  $13,8 \pm 1,6$  лет.

При исходном анализе нормальный вес тела (ИМТ 18,5–25 кг/м<sup>2</sup>) зарегистрирован у 63,6% (95% ДИ 45,1–79,6) участниц, избыточная масса тела (ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>) у 12,1 % (95% ДИ 3,4–28,2) обследованных, ожирение 1 степени (ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>) выявлено у 3,0% (95% ДИ 0,1–15,8) пациенток. Среди генитальной патологии у обследованных участниц чаще всего встречалась миома матки, составив 36,4% (95% ДИ 20,4–54,9) случаев, на втором месте – аденомиоз в 24,2% (95% ДИ 11,1–42,3) женщин, третье место разделили железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и ИППП – у 18,2% (95% ДИ 7,0–35,5) случаев пациенток, полипы эндометрия и бесплодие делили четвертое место, составив поровну у участниц в 15,2% (95% ДИ 5,1–31,9) случаев, на пятом месте нарушения овариально-менструального цикла у 3,1% (95% ДИ 0,1–16,2) женщин.

Проведение ОГ позволило впервые установить у пациенток гипоплазию эндометрия в 9,1% (95% ДИ 1,9–24,3) случаев, указав причину бесплодия. Данный метод позволил устранить выявленные синехии полости матки и плацентарный полип эндометрия в 3,0% (95% ДИ 0,1–15,8) случаев. При выявлении стриктуры цервикального канала и синехий полости матки производили их рассечение острым путем, что было эффективно во всех случаях. Эффективность полипэктомии отмечена при размерах полипов до 5 мм.

**Выводы.** Офисная гистероскопия с последующей аспирационной биопсией эндометрия – малоинвазивная технически простая и высокоинформативная процедура, выполняемая на амбулаторном этапе обследования женщин репродуктивного возраста. Являясь методом выбора при исследовании полости матки в условиях поликлиники, она позволяет, при необходимости, произвести некоторые лечебные манипуляции, устранять внутриматочную патологию, что дает возможность улучшить состояние эндометрия и проводить контроль эффективности лечения. Включение офисной гистероскопии в обследовании женщин с бесплодием позволяет своевременно диагностировать и повысить эффективность преодоления женского бесплодия.

#### Литература

1. Operative office hysteroscopy without anaesthesia: A study of 4863 cases performed with mechanical instruments / Bettochi S. [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2004. – Vol.11. – P. 5961.
2. Bettocchi, S. A vaginoscopic approach to reduce the pain of office hysteroscopy/ S. Bettocchi, L. Selvaggi // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 1997. – Vol.4. – P. 255–258.
3. Margalioth, E. J. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVFET / E. J. Margalioth, A. Ben Chetrit, M. Gal // Human Reproduction. – 2006. – Vol. 21. – P. 3036–3043.
4. Попов, А. А. Офисная гистероскопия и бесплодие / А. А. Попов, О. В. Мачанските, Е. Н. Головина // Журнал акушерства и женских болезней.– 2011. – Т. LX. – № 4. – С. 87–90.



## THE ROLE OF OFFICE HYSTEROSCOPY IN DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE PATHOLOGY

Milosh T.S.<sup>1</sup>, Zverko V.L.<sup>2</sup>, Razina S.A.<sup>2</sup>, Stupakiewicz M.B.<sup>2</sup>,  
Kashko, L.I.<sup>2</sup>, Lenech E.A.<sup>2</sup>

Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus  
Grodno Medical Clinic  
Grodno, Republic of Belarus

**Summary.** The analysis of statistical data structured and analyzed gynecological pathology among women of reproductive age having general disease and reproductive problems. The data obtained suggest an office hysteroscopy is the method of choice for patients with uterine pathology in an outpatient setting to perform advanced diagnostics and minimally invasive operations. This method allows to significantly improve the condition of the endometrium, elimination of intrauterine pathology and, if necessary, monitoring the effectiveness of treatment.

**Key words:** office hysteroscopy, intrauterine pathology.

Поступила 14.06.2017

## КРИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМИОМЕТРИЯ

Михалевич С.И.<sup>1</sup>, Васильева Е.О.<sup>2</sup>, Недень Л.Ч.<sup>1</sup>, Андреева Н.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» УД Президента РБ  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Широкое распространение патологии в виде гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде (60–70% по данным ряда авторов в структуре гинекологических заболеваний (Бохман Я.В., 1989; Levis et al., 1993; Кулаков В.И. с соавт., 2001) у пациенток и отсутствие на данном этапе абсолютного по эффективности метода терапии диктует необходимость поиска новых методов лечения. Применяемые в настоящее время оральные контрацептивы, гестагены (дидрогестерон/норэтистерон), гормон-релизинг системы ((ЛНГ – ВМС (мирена)), абляции эндометрия и, в ряде случаев, резекции эндометрия, к сожалению, не дают гарантии отсутствия в последующем рецидивов данных заболеваний и полного излечения и восстановления функции женской половой сферы [1].

**Ключевые слова:** криотерапия, гиперпластические процессы эндометрия, гистероскопия, иммуннограмма.

**Введение.** В настоящее время разработаны показания для криотерапии. Но, в данные показания не включены вопросы, касающиеся гинекологических проблем (гиперплазии эндометрия) и их коррекции с ее помощью. Однако, в возрасте 45–50 лет изменения соматического профиля и гормонального фона являются системными изменениями. Назначая системную криотерапию нашим пациентам, мы ожидали получить системный ответ.

Криотерапия (КТ) [kryos – холод; therapia – лечение (греч.)] – раздел физиотерапии, включающий физические методы лечения, отличительным признаком которых, является применение холода в качестве основного действующего физического фактора. Криотерапия («лечение холодом»), один из методов, применяемых в физиотерапии, основанный на воздействии экстремально низких температур (–150° до –180°С) на организм человека, включающий мощные механизмы самовосстановления и саморегуляции [2,3].

Данная методика известна еще со времен Авиценны и Гиппократов. Она основана на включении в работу резервных капилляров в различных органах и тканях по всему организму человека, которые в свою очередь активизируют и обеспечивают лимфодренажный, противоотечный, болеутоляющий, противовоспалительный, миорелаксирующий эффекты. А также, криотерапия улучшает микроциркуляцию и трофику органов и тканей [3].

КТ применяется и у здоровых (спортсменов) с целью достижения высоких результатов.

Достоверно доказано, что КТ оказывает оптимизирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую системы, функционирование щитовидной железы, иммунную систему организма. Данные немногочисленных экспериментальных работ указывают на то, что кратковременное холодное воздействие приводит к замедлению кислородного метаболизма, замедлению процессов окислительного фосфорилирования глюкозы в покровных тканях, снижению потребления кислорода и питательных веществ клетками, замедлению трансмембранного транспорта клеточных метаболитов.

Действие криотерапии заключается в изменении деятельности высших вегетативных центров, изменении деятельности систем нейроэндокринной регуляции, активации адренокортикотропной системы с усилением выработки АКТГ передней долей гипофиза, усилением выработки кортизола корой надпочечников [4].

По имеющимся в научной литературе данным, доказано влияние КТ на иммунную систему, которое проявляется в виде увеличения хелперно-супрессорного индекса, увеличении уровня цитокинов, снижении титра циркулирующих иммунных комплексов и специфических антигенов до физиологических величин, регистрируемых у больных аутоиммунными заболеваниями; в снижении интерлейкинов 1, 4, 8; усилении функции фагоцитарной активности; в росте титра комплимента; в увеличении количества интерферонов; в увеличении количества естественных киллеров; в снижении до номинальных величин количества нулевых лимфоцитов; в увеличении лизосомальных катионных белков в гранулоцитах периферической крови.

Все эти изменения носят обратимый характер и развиваются в тканях «оболочки» тела в результате непосредственного действия холодного фактора.

Приоритет в области использования криотерапии принадлежит японскому исследователю Таимо Ямаучи, который в 1981 году обосновал применение криотерапии. Сущность этого метода заключается в создании кратковременного контакта тела пациента с газовой средой экстремально низкой температуры ( $-170$ – $-180^{\circ}\text{C}$ ) [3,5].

**Материалы и методы исследования.** Общие положения техники и методики проведения общей воздушной КТ. В нашем исследовании использовался комплекс аэрокриотерапевтический КАЭКТ-01 «КРИОН» производства НПП «Крион» г. Санкт-Петербург (Россия). Установка «КРИОН» представляет собой индивидуальную кабину, позволяющую поддерживать визуальный контакт с пациентом. В качестве криоагента использовался жидкий азот, который подается в кабину из сосудов Дьюара. Температура в камере при проведении процедуры колеблется от  $-120^{\circ}\text{C}$  до  $-180^{\circ}\text{C}$ .

Непосредственно перед процедурой пациенту проводится: общий осмотр, пульсовая диагностика, измерение артериального давления. Облачение: мужчины в плавках, женщины в купальниках, желательна из хлопчатобумажной ткани. На ноги надевают шерстяные носки и специальные войлочные тапочки, на руки – войлочные или шерстяные варежки. Температура в камере «КРИОН» колеблется от  $-120^{\circ}\text{C}$  до  $-180^{\circ}\text{C}$ , экспозиция воздействия составляет 120–180 секунд. Курс составляет до 10 процедур ежедневно.

Противопоказаниями для криотерапии как и для любого метода физиотерапии являются: лихорадка, активный туберкулез легких, злокачественные опухоли, геморрагические диатезы, истерический невроз, индивидуальная непереносимость холода, кровотечения неясной этиологии из половых путей, злокачественные новообразования женских половых органов [3].

**Цель** нашего исследования заключалась в оценке эффективности применения КТ в комплексном лечении пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе.

Исследование проводилось на базе ГУ «Республиканский клинический медицинский центр» УД Президента РБ в период с 2010–2016 гг.

В наше исследование было включено 134 пациентки. Все пациентки по получении гистологического ответа были разделены на две подгруппы. Первая подгруппа – 65 пациенток с обычной терапией гормонами (гестагены в течение 3–6 мес.). Вторая подгруппа – 69 пациенток с включением в комплекс терапии криосауны.

В обеих исследуемых подгруппах пациенток имели место генитальные заболевания в виде: нарушений менструального цикла (ановуляции и др.); бесплодие в анамнезе (первичное/вторичное); ПКЯ (поликистозом яичников в анамнезе); отягощенный гинекологический анамнез (внематочные/неразвивающиеся беременности и др.); ВЗОМТ; миомы матки до 2–3 см; аденомиоз с гетеротопиями до 2–3 см; полипы и гиперплазии эндометрия без гистологической атипии.

А также, в обеих подгруппах имели место экстрагенитальные заболевания у пациенток в виде сердечно-сосудистой патологии (АГ 1 ст.; ПМК 1 ст.; хроническая венозная недостаточность); дегенеративных поражений позвоночника (остеохондроз и др.); сахарный диабет второго типа (прием таблетированных препаратов); избыточная масса тела.

Все пациенты, включенные в наше исследование, были обследованы в объеме УЗИ органов малого таза, общеклинического обследования (ОАК, ОАМ, БАК, коагулограмма, сахар крови и др.), гистероскопии с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала, кульдоцентезом, измерением весо-ростовых показателей, определением уровня гормонов крови (ФСГ, ЛГ, кортизола, АКТГ); иммунограммой.

В исследование были включены пациентки с гиперпластическими процессами эндометрия при отсутствии атипичной эндометрии после проведенной гистероскопии с гистологическим и цитологическим исследованием соскобов полости матки и цервикального канала.

Критериями исключения из исследования явились: лихорадка, активный туберкулез легких, злокачественные опухоли, геморрагические диатезы, истерический невроз, индивидуальная непереносимость холода, кровотечения неясной этиологии из половых путей, злокачественные новообразования женских половых органов. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение 2-х лет.

**Результаты исследования.** Имевшиеся изменения до терапии в обеих подгруппах: повышенные уровни ФСГ, ЛГ, кортизола. А также, изменения в иммунограмме в виде увеличения количества циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов; снижение фагоцитарной активности лимфоцитов; снижение пулов Т- и В-лимфоцитов; снижение количества интерферонов; снижение количества естественных киллеров.

Изменения после проведения терапии проявились в нормализации уровней ФСГ, ЛГ, кортизола в 82%. Изменения в иммунограмме крови в виде: уменьшения количества циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов; увеличения фагоцитарной активности лимфоцитов; увеличения пулов Т- и В-лимфоцитов в 74%; увеличения количества интерферонов в 68%; увеличения количества естественных киллеров в 83%. Данные изменения достоверно более значимы были для второй подгруппы пациенток с применением криосауны. Также отмечена нормализация менструальной функции в 85–86%, нормализация либидо; отсутствие предменструального напряжения. В течение 2-х лет, в подгруппе с применением криотерапии в сочетании с гормонотерапией не было рецидивов гиперпластических процессов. В подгруппе с классической гормонотерапией имели место рецидивы заболевания и повторные оперативные вмешательства. У всех пациенток второй подгруппы сохранены репродуктивные органы, произошла нормализация менструальной функции, отмечено улучшение качества жизни. Исследования проводились под контролем УЗИ.

В подгруппе, не подвергавшейся воздействию криотерапии, в 52% случаев потребовались повторные курсы гормонотерапии гестагенами в течение 3–6 мес. с последующим раздельным диагностическим выскабливанием. В 20% случаев наступило удаление матки. Дополнительные эффекты, полученные нами в ходе исследования, заключались в снижении массы тела пациенток в 75–78%, уменьшение количества эпизодов простудных заболеваний и их осложнений (ОРВИ, ОРИ, грипп и проч.) в течение всего периода наблюдения.

#### **Литература**

1. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. – Москва 2011.
2. Баранов, А. Ю. Лечение холодом / А. Ю. Баранов, В. Н. Кидалов. – Москва: Астрель, 2000. – 160 с.
3. Баранов, А. Ю. Общая криотерапия – универсальный метод восстановительной медицины / А. Ю. Баранов, А. В. Попович, С. М. Козлов // Восстановительная медицина и реабилитация 2007: IV Междунар. конгресс, 25–26 сент., 2007 / Москва, 2007. – С. 92–93.
3. Волотовская, А. В. Криотерапия : учеб.-метод. пособие / А. В. Волотовская, Г. К. Колтович, Л. Е. Козловская, А. Н. Мумин. – Минск: БелМАПО, 2010. – 26 с.
4. Сивакова, П., Горбач, О.В. Обоснование применения методов терморелефлексотерапии в клинической практике - минск: БелМАПО, 2011. – 34 с.
5. Banfi, G., Melegati, G., Barassi, A. // J. Hum. Sport Exerc. – 2009. – Vol. 4. – P. 189–193.

## **CRYOTHERAPY IN TREATMENT AND PREVENTION OF HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDOMETRIUM**

**Mikhalevich S.I.<sup>1</sup>, Vasilieva E.O.<sup>2</sup>, Nedene L.Ch.<sup>1</sup>, Andreeva N.L.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>"Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education"

Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> "Republican Clinical Medical Center" UD of the President of the Republic of Belarus

Minsk, Republic of Belarus

**Summary.** The wide spread of pathology in the form of hyperplastic endometriometry in the perimenopausal period (60-70% according to the data of a number of authors in the structure of gynecological

diseases (Bokhman YV, 1989; Levis et al., 1993; Kulakov VI et al., 2001) in patients and the absence at this stage of an absolute effectiveness of the method of therapy dictates the need to search for new methods of treatment. The currently used oral contraceptives, gestagens (dydrogesterone / norethisterone), hormone-releasing system (LNG-BMC (Mirena)), endometrial ablation and, in a number of rays, resection of the endometrium, unfortunately, do not guarantee the absence of subsequent relapses of these diseases and complete cure and restoration of the function of the female sexual sphere.

**Key words:** cryotherapy, hyperplastic endometrium, hysteroscopy, immunogram.

Поступила 14.06.2017

## РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА В ФОРМИРОВАНИИ БЕСПЛОДНОГО БРАКА

Мурза Т.А.

УГ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** В статье описывается влияние уреоплазм, микоплазм, вируса простого герпеса на возникновение бесплодия, а также особенности эндокринных изменений у женщин при воспалительных заболеваниях гениталий. Исследование показало, что пациентки, страдающие воспалительными процессами гениталий, обусловленными уреамикоплазменно-герпетической инфекцией, в 83% случаев имеют нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, сопровождающиеся снижением репродуктивной функции. Включение НЛЮК в комплексную терапию способствует более раннему восстановлению репродуктивной функции у пациенток с бесплодием, так как быстрее устраняется дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе.

**Ключевые слова:** бесплодие, ановуляция, уреамикоплазменная инфекция, генитальный герпес, надвенное лазерное облучение крови.

**Введение.** Удельный вес бесплодных пар в Республике Беларусь достигает 16%. В настоящее время все большая роль в нарушении репродуктивной функции отводится воспалительным процессам, вызванным инфекциями, передаваемым половым путем.

В современных условиях воспалительный процесс половых органов вызывается преимущественно микст-инфекцией. Наиболее распространенными возбудителями являются хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, вирус простого герпеса, их ассоциации, которые наблюдаются в 30–50% случаев [1].

Человек может быть хозяином 16 видов микоплазм, 6 из них могут колонизировать мочеполовые органы. Наибольший интерес с точки зрения воспалительных процессов внутренних половых органов представляют *U.urealyticum*, *M.genitalium*, *M.hominis* [2].

По мнению различных исследователей, показатели инфицированности микоплазмами женщин в популяции разноречивы и варьируют от 10 до 80%. При этом микоплазмы выявляются у 39,4% пациенток с хроническим аднекситом, у 30–84% пациенток, страдающих от бесплодия, у 29,9% женщин, имевших самопроизвольные выкидыши [3].

Существует некоторая неоднозначность мнений исследователей в отношении патогенной роли *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma genitalium*. Однако в этиологической классификации «Глобальной стратегии профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними» ВОЗ, руководстве по диагностике и лечению половых инфекций Канадского Агентства Общественного Здоровья (СРНА), руководстве Национального центра по контролю и предупреждению заболеваний США (CDC) в 2006 году, классификации половых инфекций Harrison's Principles of Internal Medicine (Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону), Евразийских клинических рекомендациях 2016г. по применению antimicrobных средств в амбулаторной практике и других эти микроорганизмы были выделены как возможные этиологические агенты негонококковых уретритов, воспалительных заболеваний органов малого таза, бесплодия.

В июне 2006г. в Черногории был проведен Междисциплинарный консенсус по генитальным микоплазмам. По его результатам был принят рабочий документ, согласно подтвержденная инфекция, вызванная *M.genitalium*, любой локализации требует проведения антибактериальной терапии. Помимо прочего при отсутствии других возбудителей лечение *U.urealyticum* и *M.hominis* следует назначать при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе (в том числе бесплодие) [4].

Механизмы негативного влияния микоплазм на репродуктивную функцию могут быть различными. Деструктивное действие на эпителий, выстилающий маточную трубу. Выраженный воспалительный процесс приводит к сужению просвета маточной трубы или ее непроходимости. Большое количество аммиака и перекиси водорода, выделяемое микоплазмами, вызывает цитопатический эффект в реснитчатых клетках эпителия маточных труб, что приводит к снижению их мерцательной активности. Субклинические формы эндометрита могут приводить к невозможности имплантации плодного яйца. Колонизация цервикального канала с изменением структуры слизи токсичными для сперматозоидов микроорганизмами могут быть причиной цервикального фактора бесплодия. Субклиническая инфекция способствует образованию антиспермальных антител у женщин (иммунологический фактор). Вред репродуктивной системе женщины наносит и то, что уреоплазма может являться проводником вирусов [5,6,7].

Взаимосвязь между воспалительным процессом гениталий и дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы научно подтверждена рядом специалистов. Нарушение механизмов обратной связи в ней ведет к включению в яичниках защитных механизмов, формированию резистентности органов-мишеней к гонадотропным гормонам с формированием ановуляции. Нарушение местной гемодинамики, сопровождающее хроническое воспаление придатков матки, может приводить к гипофункции яичников с недостаточностью лютеиновой фазы на фоне гипоэстрогении [8].

Нельзя обойти вниманием и проблему герпеса, учитывая высокую инфицированность населения вирусом простого герпеса (по некоторым данным до 90%), пожизненное носительство в организме человека с частым формированием хронических рецидивирующих форм болезни. Генитальный герпес в 20% случаев протекает бессимптомно, в 60% – стерто или атипично. Возникновение бесплодия связано с поражением *Herpes simplex virus II* (реже I) шейки матки, эндометрия, маточных труб [2,3].

При применении антибактериальных препаратов кроме ожидаемого положительного эффекта в ряде случаев возможен ряд нежелательных последствий от проводимой терапии: аллергические реакции, токсические поражения печени, почек, снижение иммунологической реактивности организма.

Для оптимизации эффекта от лечения обосновано включение в комплексную терапию преформированных физических факторов. Одним из таких факторов является надвенное лазерное облучение крови (НЛОК). Лазерное облучение крови используют в качестве иммуностимулирующего, антибактериального, анальгезирующего, противовоспалительного, биостимулирующего, десенсибилизирующего, сосудорасширяющего, противоотечного, антигипоксического средства [9].

**Цель исследования.** Повышение эффективности восстановления нарушенной репродуктивной функции женщин, страдающих воспалительными процессами гениталий, обусловленными сочетанной уреамикоплазменно-герпетической инфекцией, на основании разработки и внедрения нового метода лечения, включающего использование надвенного лазерного облучения крови в сочетании с этиотропными антибактериальными и противовирусными лекарственными средствами.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на базе отделения планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий и гинекологического отделения ГУ РНПЦ «Мать и дитя», УЗ «Брестский областной медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья». Объектом проводимого проспективного исследования явились 193 женщины с бесплодием уреамикоплазменно-герпетической этиологии.

Все пациенты, включенные в исследование, были методом случайного отбора распределены в 2 группы, которым было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и лечение. Группа сравнения (96 пациентов) пролечена согласно клиническим протоколам наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь приказом от 09.10.2012 №1182. Основная группа (97 пациентов) получала комплексное медикаментозное лечение, идентичное группе сравнения, с включением в комплексную терапию НЛОК. Параметры НЛОК: длина волны 670 нм, частота следования импульсов 125 Гц, мощность излучения 6,5 мВт, контактная методика, время процедуры 30 минут, всего 10 процедур 1 раз в день.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной базы данных MSExcel, пакета прикладных программ «Statistica 10,0».

**Результаты и обсуждение.** Для изучения гормонального статуса у пациенток исследуемых групп оценивались уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина в I фазу менструального цикла, прогестерона в I и II фазу менструального цикла до и после лечения. Результаты данного исследования представлены в таблице 1. Проводился ультразвуковой контроль за фолликулогенезом.

Таблица 1 – Характеристика уровня гормонов до лечения в основной группе и группе сравнения, Ме (25%–75%)

Признак	Основная группа, n=97	Группа сравнения, n=96	Статистическая значимость различий
ФСГ, МЕ/л	10,1 (9,2–10,8)	10,2 (9,3–11,1)	U=4346,5, p=0,426
ЛГ, МЕ/л	11,3 (8,4–12,7)	11 (9,1–12,7)	U=4633,0, p=0,950
Пролактин, МЕ/л	22,2 (18,7–24,7)	21,5 (19,7–23,9)	U=4633,0, p=0,950
Прогестерон I фазы, нмоль/л	4,3 (3,5–5,3)	4,0 (2,8–5,2)	U=4088,0, p=0,144
Прогестерон II фазы, нмоль/л	14,3 (11,5–19,6)	13,9 (9,3–18,0)	U=4218,0, p=0,259

При измерении уровней гонадотропных гормонов до начала лечения у женщин с воспалительными процессами гениталий, вызванными уреамикоплазменно-герпетической инфекцией, было установлено превышение уровней ФСГ, тенденция к повышению ЛГ, пролактина, базальной секреции прогестерона в I фазу МЦ. Во II фазу секреция прогестерона была снижена. Значимых различий между основной группой и группой сравнения выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

По данным ультразвукового мониторинга, уровня прогестерона II фазы у женщин основной группы констатировалось отсутствие овуляции в 82% случаев, в остальных 18% случаев при наличии овуляции выявлялась недостаточность лютеиновой фазы. У женщин группы сравнения ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы были выявлены в 78% и 22% соответственно ( $\chi^2 = 0,6$ ,  $p = 0,447$ ).

Динамика гормонов после лечения представлена в таблицах 2–4.

Таблица 2 – Характеристика уровня гормонов до и после лечения в основной группе, Ме (25%–75%)

Признак	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий
ФСГ, МЕ/л	10,1 (9,2–10,8)	8,8 (8,1–9,2)	T=289,5, p=0,001
ЛГ, МЕ/л	11,3 (8,4–12,7)	7,3 (6,2–8,4)	T=20,5, p=0,001
Пролактин, МЕ/л	22,2 (18,7–24,7)	15,5 (11,8–18,0)	T=45,0, p=0,001
Прогестерон I фазы, нмоль/л	4,3 (3,5–5,3)	3,2 (2,1–4,0)	T=165,0, p=0,001
Прогестерон II фазы, нмоль/л	14,3 (11,5–19,6)	46,0 (38,1–56,7)	T=0,0, p=0,001

Таблица 3 – Характеристика уровня гормонов до и после лечения в группе сравнения, Ме (25%–75%)

Признак	До лечения	После лечения	Статистическая значимость различий
ФСГ, МЕ/л	10,2 (9,3–11,1)	9,3 (8,9–10,2)	T=989,0, p=0,001
ЛГ, МЕ/л	11 (9,1–12,7)	9,4 (7,7–11,1)	T=20,5, p=0,001
Пролактин, МЕ/л	21,5 (19,7–23,9)	18,9 (16,7–20,3)	T=153,0, p=0,001
Прогестерон I фазы, нмоль/л	4,0 (2,8–5,2)	3,4 (2,8–4,1)	T=1129,5, p=0,001
Прогестерон II фазы, нмоль/л	13,9 (9,3–18,0)	40,5 (25,2–53,7)	T=134,0, p=0,001

Таблица 4 – Характеристика уровня гормонов после лечения в основной группе и группе сравнения, Ме (25%–75%)

Признак	Основная группа, n=97	Группа сравнения, n=96	Статистическая значимость различий
ФСГ, МЕ/л	8,8 (8,1–9,2)	9,3 (8,9–10,2)	U=2801,0, p=0,001
ЛГ, МЕ/л	7,3 (6,2–8,4)	9,4 (7,7–11,1)	U=1934,0, p=0,001
Пролактин, МЕ/л	15,5 (11,8–18,0)	18,9 (16,7–20,3)	U=2270,0, p=0,001
Прогестерон I фазы, нмоль/л	3,2 (2,1–4,0)	3,4 (2,8–4,1)	U=4013,0, p=0,098
Прогестерон II фазы, нмоль/л	46,0 (38,1–56,7)	40,5 (25,2–53,7)	U=3303,0, p=0,001

Таким образом, после лечения ИППП уровень ФСГ, ЛГ, пролактина и прогестерона в I фазу менструального цикла в обеих группах стали ниже, чем был до лечения. В то же время, уровни гонадотропных гормонов и пролактина после комплексной терапии у пациенток, проходивших в составе комплексной терапии НЛОК, оказались достоверно ниже, чем у пациенток группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

Отмечено, что уровень прогестерона во II фазе цикла увеличился, что свидетельствует о хорошем эффекте комплексной терапии. При этом в основной группе уровень оказался достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

После лечения были выявлены достоверные различия в восстановлении овуляции и в частоте наступления беременности, величина ошибки во всех случаях составила менее 5% ( $p < 0,05$ ). Результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Восстановление овуляции и частота наступления беременности после лечения, абс (%)

Признак	Основная группа, n=97	Группа сравнения, n=96	Статистическая значимость различий
Восстановление овуляции	69 (71)	53 (55)	$\chi^2 = 5,3, p = 0,022$
Частота наступления беременности (12 месяцев)	48 (49,5)	21 (21,9)	$\chi^2 = 16,0, p = 0,001$

**Выводы.** Сочетанная уреамикоплазменно-герпетическая инфекция неблагоприятно воздействует на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему пациентов, вызывая нарушения овуляции и репродуктивной функции.

Включение в комплексную терапию НЛОК способствует более раннему восстановлению овуляции и наступлению беременности у пациентов с бесплодием.

#### Литература

1. Кулага, О.К. Современные аспекты патогенеза, диагностики, лечения и профилактики инфекций, ассоциированных с патологией репродуктивной системы : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.01 / О.К. Кулага; Бел. мед. акад. последиплом. образования. – Витебск, 2008. – 43 с.
2. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л.Г. Тумилович – М.: МИА, 2005. – 632 с.
3. Козлова, В.И. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. Руководство для врачей / В.И. Козлова, А.Ф. Пухнер. – М.: «Триада-Х», 2003. – 439 с.
4. Прилепская В., Кисина В., Соколовский Е., и др. // Гинекология. 2007. № 9. С. 31 – 38.
5. Taylor-Robinson, D. Mycoplasma genitalium: from Chrysalis to multicolored butterfly / D. Taylor-Robinson, JS Jensen // Clin Microbiol Rev. – 2011. – № 24 (3). – P. 498–514.
6. Svenstrup, H.F. Mycoplasma genitalium attaches to human spermatozoa. / H.F. Svenstrup, J. Fedder, J. Abraham-Peskir, S. Birkelund // HumReprod. – 2003. – №18. – P. 2103–2109.
7. Назаренко, Е.Г. Роль цервикального фактора при бесплодии // Поликлиническая гинекология (Под ред. проф. В. Н. Прилепской). М., 2005. С. 213–220.
8. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова; под ред. В.Н. Серова – 2-е изд. – Минск: МЕДпресс-информ, 2006. – 528 с.
9. Москвин С.В., Кочетков А.В. Эффективные методики лазерной терапии. – М.–Тверь: Издательство «Триада», 2016. – 80 с.

## THE ROLE OF INFECTIOUS FACTOR IN THE FORMATION OF INFERTILE COUPLE

**Murza T.A.**

*National research center Mother and Child  
Minsk, Belarus*

**Summary.** The article describes the effects of ureaplasma, mycoplasma, genital herpes on the occurrence of infertility and features of endocrine changes at women with inflammatory diseases of genitals. The study showed that patients who suffer from genital inflammation caused by ureamycoplasma-herpetic infection in 80% of cases have abnormalities of the hypothalamic-pituitary-ovarian system associated with decreased fertility. The adding of transcutaneous laser blood irradiation in the treatment regimen of ureamycoplasma-herpetic infection contributes to earlier recovery of reproductive function as the imbalance in the hypothalamic-pituitary-ovarian system is quicker eliminated.

**Key words:** infertility, anovulation, ureamycoplasma infection, genital herpes, transcutaneous laser blood irradiation.

*Поступила 31.08.2017*

## РЕТРОХОРИАЛЬНЫЕ ГЕМАТОМЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

**Никитина Е.В., Гуляева Л.С., Васильева Л.Н., Стефанович В.Т.**  
*УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** В результате проведенной работы выявлена наиболее частая локализация ретрохориальной гематомы во время беременности, срок, на котором она возникает, факторы, способствующие ее образованию, к каким патологиям приводит образование ретрохориальных гематом (неразвивающаяся беременность, самопроизвольный аборт, повторные угрозы прерывания, развитие анемии).

**Ключевые слова:** ретрохориальная гематома, беременность.

**Введение.** Анализ современного состояния вопроса невынашивания беременности позволяет утверждать, что неуточненные аборты являются важной проблемой репродуктивных потерь. Желанная беременность в 15–20% случаев заканчивается досрочным спонтанным прерыванием, причем на эмбриональный период приходится до 75% всех репродуктивных потерь, связанных с невынашиванием [1,2].

Одним из признаков прерывания беременности на ранних сроках является ретрохориальная гематома, возникающая вследствие частичного отторжения плодного яйца от хориона – предшественника плаценты. Существует множество причин, способных вызвать подобное осложнение, поэтому предупредить ее появление практически невозможно, а также, невозможно установить точную причину образования гематомы. В некоторых случаях, возникновение ретрохориальной гематомы связывается с чрезмерными физическими нагрузками и негативным воздействием окружающей среды (вибрация, высокий уровень шума и пр.). Образование ретрохориальной гематомы также может быть вызвано рядом заболеваний, среди которых выделяются различные воспалительные и инфекционные болезни, некоторые аутоиммунные заболевания, а также патологии свертывающей системы организма.

**Целью исследования** – определить влияние ретрохориальных гематом на исход беременности и родов; выявить меры профилактики образования ретрохориальных гематом и осложнений, обусловленных их наличием.

**Материалы и методы.** Нами исследованы журналы с протоколами УЗИ-исследования пациенток, 70 историй болезни беременных с ретрохориальной гематомой УЗ «БГКБ» г. Минска, истории родов пациенток с ретрохориальной гематомой (диагностированной в ранние сроки беременности) и истории родов контрольной группы, родоразрешенных в УЗ «БГКБ». В обеих группах изучались способы родоразрешения, осложнения, состояние новорожденных. В каждую группу включены по 50 пациентки. Статистический анализ сравниваемых параметров данных групп проведен с использованием программ Statistica v.6.0.

**Результаты исследования и обсуждение.** Беременные с ретрохориальной гематомой были госпитализированы с жалобами на боли внизу живота (обычно тянущего характера), а также на кровянистые выделения – от мажущих до кровотечений. Средний возраст наступления менархе в группе исследуемых пациенток составил  $13,3 \pm 1,2$  лет. Частота ретрохориальных гематом по передней стенке матки составила 51%, у внутреннего зева – 21%, по задней и боковой стенкам – 14% и 14% соответственно. По сроку возникновения гематомы – максимальная частота возникновения гематом приходится на срок 7–13 нед. (80%). Имеется 14 гематом на более поздних сроках (14–23 нед.) – 20%. В данной группе пациенток выявлены основные возможные причины, приведших к образованию ретрохориальной гематомы:

- нарушение гемостаза (АФС – синдром, наследственная тромбофилия по результатам генетического паспорта) выявлено у 16 пациенток (22,5%);
- инфекционный агент (чаще речь шла об условно-патогенной флоре, выявленной по результатам посевов из влагалища, но сюда же мы отнесли и беременных с ИППП) выявлен у 32 беременных (45%);
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (рубец на матке, медицинские аборты в анамнезе, полипы эндометрия) выявлены у 19 пациенток (27%).

Из 70 женщин исследуемой группы: 10 беременностей самостоятельно прервалось, 50 женщины родоразрешены, 10 беременностей пролонгируются. В обеих группах преобладающим способом родоразрешения были роды через естественные родовые пути – в исследуемой группе 70% (из них, 15 индуцированных), в контрольной группе 95% (из них, 5 индуцированных). В исследуемой группе достаточно высокий уровень родоразрешения путем кесарева сечения – 30% (15) операций, все



операции были выполнены по экстренным показаниям со стороны плода (острый дистресс плода) против 5% операций в контрольной. Средняя масса новорожденных в исследуемой группе составила 2150 г (40% детей маловесны), в контрольной – 3520 г (маловесных 5%).

**Выводы.** Наиболее частая локализация ретроплацентарной гематомы в области внутреннего зева и по передней стенке матки в сроке 7–13 недель гестации.

Прогноз в отношении дальнейшего развития беременности зависит как от размеров гематомы, так и от ее расположения. Анализ течения и исхода беременности выявил более неблагоприятное прогностическое течение беременности при расположении гематом в области передней и задней стенки матки (9 случаев прерывания беременности произошло при данной локализации гематомы), чем при локализации гематом в области внутреннего зева и боковых стенок матки. Ретрохориальная гематома могла способствовать формированию первичной фетоплацентарной недостаточности и рождению маловесных детей. Вес плаценты в исследуемой группе составил в среднем 370 грамм (в контрольной 460 грамм).

Основным фактором риска возникновения ретроплацентарной гематомы является инфекционно-воспалительный фактор (45% беременные с ретрохориальной гематомой инфицированы). Необходимым в комплексном лечении является назначение антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры.

Таким образом, с целью улучшения прогноза течения беременности, снижения риска ее прерывания, предотвращения формирования ФПН и развития СЗРП следует провести комплекс лечебно-диагностических мероприятий с использованием современных технологий, направленных на выявление ретроплацентарных гематом и проведение адекватного лечения, что позволит снизить частоту неблагоприятных исходов.

#### **Литература**

1. Агаджанова А. А., Серов В. Н., Сидельникова В. М., Тетруашвили Н. К. Ранние потери беременности: новое понимание гормональных нарушений // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 16. – С. 907–909.
2. Зароченцева Н. В., Капрора Ю. П., Марченко С. Ю., Серова О. Ф. Особенности ведения первого триместра беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе // Русский медицинский журнал. 2006. – Т. 14. – № 4. С. 304–308.
3. Краснополский В. И. Лечение недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности: пособие для врачей/ В. И. Краснополский, Л. С. Логутова, О. Ф. Серова и др. – Москва, 2005. – 24 с. 5.

## **RETROCHORIAL HEMATOMA AND THEIR INFLUENCE ON THE PREGNANCY AND PREGNANCY OUTCOME**

**Nikitina E.V., Gulyaeva L.S., Vasilyeva L.N., Stefanovich V.T.**

*Belarusian State Medical University*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** As a result of the work, the most frequent localization of the retrochoric hematoma during pregnancy, the time at which it occurs, the factors contributing to its formation, the pathology leads to the formation of retrochoric hematomas (undeveloped pregnancy, spontaneous abortion, repeated threats of interruption, the development of anemia).

**Key words:** retrochorionic hematoma, pregnancy.

*Поступила 14.06.2017*

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Павловская М.А.<sup>1</sup>, Гутикова Л.В.<sup>1</sup>, Гриб А.К.<sup>1</sup>, Костяхин А.Е.<sup>2</sup>,  
Кулешова Л.В.<sup>2</sup>, Величко М.Г.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Городская клиническая больница № 4 г. Гродно»  
г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>3</sup>УО «Гродненский государственный аграрный университет»  
г. Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** Обследование 352 женщин репродуктивного возраста с разной степенью распространенности эндометриоза показало, что для очагов прогрессирующего наружного генитального эндометриоза наиболее типичны пролиферация эпителия желез различной степени выраженности, секреторные изменения и децидуализация цитогенной стромы. При рецидивах патологии эпителий характеризуется дистрофическими изменениями, склерозированием крупных артерий, возрастанием массы соединительнотканного компонента (фибробластов и внеклеточного матрикса). Прогрессирование процесса в основном происходит за счет сохранения функциональной активности эпителиальных и стромальных компонентов в регрессирующих очагах, трансформированных в кисты.

**Ключевые слова:** эндометриоз, морфология, репродуктивный возраст, рецидив.

**Введение.** Эндометриоз является одним из самых загадочных и многоликих заболеваний, которое встречается практически у каждой третьей женщины, является одной из наиболее частых причин бесплодия и нередко сопровождается выраженным болевым синдромом. Эндометриоз – это прогрессирующее, рецидивирующее заболевание, во многом связанное с ежемесячной ретроградной менструацией [1].

Широкое внедрение лапароскопии в гинекологическую практику дало возможность визуального изучения особенностей наружного генитального эндометриоза (НГЭ), который диагностируется у 44,3% пациенток. Из всех локализаций, характеризующих проявления эндометриоза, поражения яичников занимают второе место и первое при НГЭ (32%-65,4%) [2].

В соответствии с современной позицией о механизмах возникновения генитального эндометриоза, в патогенезе заболевания обращается внимание на участие разнообразных факторов: наследственность, феномен ретроградной менструации, оксидативный стресс, дефекты клеточного и гуморального иммунитета, целомическая метаплазия, ауто- и паракринные влияния (факторы роста), роль избыточной экспрессии энзима ароматазы и развитие в связи с этим феномена локальной гипергормонемии, ятрогенные воздействия, влияние токсикантов внешней среды [3].

Тем не менее, несмотря на большое количество исследований, природа заболевания продолжает оставаться предметом споров и научных дискуссий. Обсуждаемая на данный момент полиэтиологичность НГЭ, представленная различными концепциями, не в полной мере может объяснить ключевой момент развития заболевания – имплантацию и превращение клетки эндометрия в эндометриоидный очаг [4,5], что обосновывает необходимость детального изучения этой проблемы, в первую очередь с точки зрения морфологии.

**Цель исследования.** Выявление морфологических особенностей наружного генитального эндометриоза для уточнения механизмов формирования этой патологии у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 352 пациентки, проходившие обследование и лечение в отделении гинекологии УЗ «Городская клиническая больница № 4 г.Гродно». По основным клиническим составляющим – возрасту, жалобам, особенностям репродуктивной системы, распространенности процесса – пациентки не различались.

Для выполнения проводимого нами исследования все больные были разделены на три группы: в I группу вошли 148 (119 женщин в ретроспективной и 29 – в проспективной группах) пациенток с I-II стадией наружного генитального эндометриоза по классификации r-AFS (1985), II группу составили 184 женщины (114 и 46 в ретроспективной и проспективной группах соответственно) пациенток с III-IV стадией заболевания (160 женщин с III-IV стадией и 24 пациентки с рецидивом). Контрольную группу составили 20 пациенток без признаков эндометриоза, которым проводилось обследование по поводу бесплодия. Все пациентки, включенные в исследование были репродуктивного возраста. При этом средний возраст женщин I группы составил  $29,8 \pm 0,1$  года, а пациенток II группы –  $27,5 \pm 0,3$  года,

III группы – 28,6±0,2 года. У всех пациенток был нормальный индекс массы тела, который составлял 18,5–25 кг/м<sup>2</sup>.

Дизайн исследования соответствовал Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра, согласно которой рубрика N 80 – эндометриоз имеет подрубрики – N 80.1 – эндометриоз яичников, N 80.2 – эндометриоз маточных труб, N 80.3 – эндометриоз тазовой брюшины, что относится в наружному генитальному эндометриозу. Из нашего исследования были исключены пациентки с миомой матки и аденомиозом.

Распространенность эндометриоза определяли в результате проведения лапароскопии, используя рекомендации пересмотренной классификации, разработанной Американским обществом фертильности (r-AFS)(1985). В качестве объектов исследования были биоптаты брюшины и яичников.

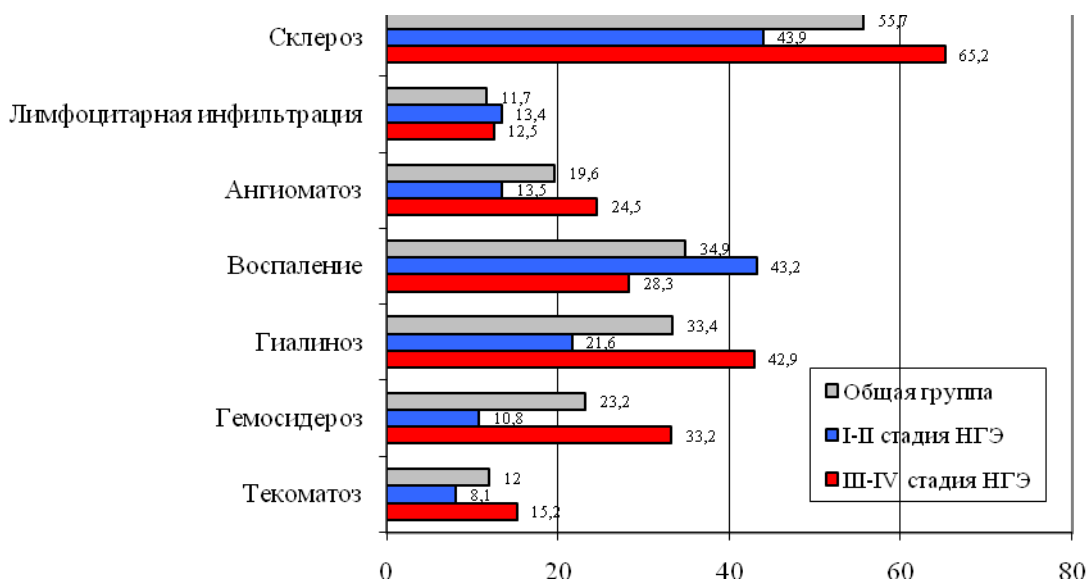
Верификацию эндометриоза проводили по степени распространения процесса и морфофункциональным характеристикам гетеротопических очагов. Морфологический диагноз основывался на микроскопическом выявлении эктопического эндометриоидного эпителия в сочетании с элементами эндометриоидной стромы.

**Результаты исследования и обсуждение.** В группах пациенток с НГЭ менархе приходилось на период до 11 или с 11 до 14 лет (у 327 пациенток). Вместе с этим, раннее наступление менархе чаще встречалось среди женщин с НГЭ II группы (60,9%) и I группы (52,7%), в отличие от пациенток контрольной группы. Средний возраст начала менструации у пациенток I группы составил 10,2±0,11 лет, II – 11,8±0,19 лет, III – 13,4±0,1лет. Регулярность менструального цикла отмечалась у большинства пациенток (в среднем 28–30 дней). В то же время, наличие удлиненного цикла (32–38 дней и более), чаще отмечалось среди женщин II группы (III-IV стадия НГЭ) – в 33% случаев. Альгоменорея имела место у 50% женщин с НГЭ с менархе, причем у 85,1% пациенток с I-II стадией НГЭ и только у 21,7% больных с III-IV стадией НГЭ. Соматический анамнез обследованных женщин был отягощен следующей патологией: хроническим тонзиллитом в 91,3% случаев, перенесенными детскими инфекциями в 98%, сердечно-сосудистой патологией в 4,5%, желудочно-кишечного тракта – в 12%, мочевыделительной системы – 8,4%, эндокринопатиями – в 30% случаев. Особенности гинекологического анамнеза явилось обнаружение у 59,3% пациенток воспалительных заболеваний половых органов, а инфекций, передаваемый половым путем, – у 80% женщин. Репродуктивная функция характеризовалась высоким уровнем бесплодия – основного симптома эндометриоза, достигающего при сроке заболевания свыше 5 лет почти 55%. По нашим данным, первичное бесплодие имело место у 52% женщин, причём при I-II стадиях НГЭ – в 55,4% случаев, тогда как в группе с III-IV стадией – в 49,5%. Вторичное бесплодие было обнаружено у 25% пациенток с НГЭ, при этом в I группе – у 25,7%, во II – у 24,5%. Проанализировав длительность заболевания от начала клинических проявлений до 1-й госпитализации, мы выявили, что этот период составил от 3 месяцев до 6 лет. При этом наиболее характерными симптомами эндометриоза являлись: бесплодие (77%), появление прогрессивно нарастающих болей в животе (37,3%) до или во время менструации (54%), диспареуния (22%), мажущиеся кровянистые выделения до и после менструации (28%), психоэмоциональные нарушения (38%) и т.д. Кроме того, при прогрессировании заболевания имела место тенденция увеличения частоты встречаемости симптомов. Выраженность и интенсивность жалоб, по нашим данным, преобладали в группе пациенток с III-IV стадией НГЭ. Анализируя операционный материал пациенток с НГЭ, мы обнаружили следующие особенности: в гетеротопических очагах выявлено наличие двух направлений их существования – прогрессия и регрессия. Для очагов прогрессирующего НГЭ наиболее типичными были пролиферация эпителия желез различной степени выраженности, секреторные изменения и децидуализация цитогенной стромы (таблица 1).

Таблица 1 – Операционный материал пациенток с НГЭ: функциональное состояние желез эндометрия в эндометриоидных гетеротопиях

Фаза менструального цикла	Абс.	%
Пролиферативная	118	49,6
Секреторная	120	50,4
Средняя секреция	22	18,3
Поздняя секреция	98	81,7

По нашим данным, очаги регрессирующего НГЭ без признаков функциональной активности характеризовались кистозной трансформацией желез и атрофией эпителия, а также фибропластической перестройкой и ангиоматозом цитогенной стромы в общей группе – у 19,6% пациенток, при I-II стадиях НГЭ – у 13,5% женщин, при III-IV стадиях – в 24,5% случаев (рисунок 1).



**Рисунок 1 – Гистологическая характеристика эндометриодных гетеротопий при проспективном и ретроспективном анализе у пациенток в зависимости от стадии НГЭ (p<0,05)**

При рецидивах эндометриоза, после проведения гормональной терапии или во время её, эпителий во многих участках характеризовался дистрофическими изменениями, а также склерозированием крупных артерий. При этом встречались старые кровоизлияния, а также участки с отсутствием эпителия. Кроме того, нами отмечено замещение цитогенной стромы волокнистой соединительной тканью. При этом анатомически киста сохранялась как полостное образование. Следует отметить, что в некоторых участках регрессии эндометриодная ткань была замещена фиброзной, нередко с формированием гиалина.

По нашим данным, характеризующим гистологическое исследование очагов НГЭ, обнаружено, что они построены из желез с эпителием пролиферативного типа, цитогенной стромы с новообразованными сосудами капиллярного типа. При этом усиление процесса неоангиогенеза наблюдалось особенно в эндометриодных кистах яичников.

У пациенток с рецидивом заболевания у всех пациенток нами обнаружен эндометриоз III-IV стадии. Следует при этом подчеркнуть, что спаечный процесс 1-й степени обнаружен в 8,3% случаев, 2-й – у 41,6% пациенток, 3-й степени выявлен у 8,3% женщин, 4-й – у 41,6%.

При гистологическом исследовании удаленных макропрепаратов у каждой второй пациентки при гистологическом исследовании были обнаружены «старые» эндометриодные кисты, которые были лишены эпителиальной выстилки с отложениями гемосидерина.

#### **Выводы**

1. В гетеротопических эндометриодных очагах определяются два направления их существования – прогрессия и регрессия. Для очагов прогрессирующего наружного генитального эндометриоза наиболее типичны пролиферация эпителия желез различной степени выраженности, секреторные изменения и децидуализация цитогенной стромы.

2. При рецидивах эндометриоза эпителий характеризуется дистрофическими изменениями, склерозированием крупных артерий, возрастанием массы соединительнотканного компонента (фибробластов и внеклеточного матрикса).

3. Прогрессирование процесса в основном происходит за счет сохранения функциональной активности эпителиальных и стромальных компонентов в регрессирующих очагах, трансформированных в кисты.

#### **Литература**

1. Пересада, О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – № 14 – С. 15–26.
2. Bulun, S.E. Endometriosis / S.E. Bulun // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 268–279.
3. Burney, R.O. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis / R.O. Burney, L.C. Giudice // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98, № 3. – P. 511–519.
4. Endometriosis: diagnosis and management / N. Leyland, R. Casper, P. Laberge, S.S. Singh // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2010. – Vol.32, № 7, suppl. 2. – P. S1 – 32.
5. Giudice, L.N. Endometriosis / L.N. Giudice // Engl J Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 2389–2398.

## MORPHOLOGICAL FEATURES OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Pavlovskaya M.A.<sup>1</sup>, Gutikova L.V.<sup>1</sup>, Grib A.K.<sup>1</sup>, Kostadin A.E.<sup>2</sup>, Kuleshova L.V.<sup>2</sup>, Velichko M.G.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grodno state medical University

Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno City clinical hospital № 4

Grodno, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Grodno state agrarian University

Grodno, Republic of Belarus

**Summary.** A survey of 352 women of reproductive age with varying degrees of prevalence of endometriosis has shown that progressive lesions of external genital endometriosis the most typical proliferation of epithelium of glands of varying severity, secretory changes and decidualization of cytotogenous stroma. Recurrence of the pathology epithelium is characterized by degenerative changes, the hardening of the large arteries, increasing the mass of connective tissue components (fibroblasts and extracellular matrix). The progression of the process occurs mainly at the expense of preserving the functional activity of epithelial and stromal components in regressing foci, transformed into a cyst.

**Key words:** endometriosis, morphology, reproductive age, recurrence

*Поступила 16.06.2017*

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА МЕТРОНИДАЗОЛА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Пересада О.А.<sup>1</sup>, Верес И.А.<sup>1</sup>, Гошкевич Е.А.<sup>2</sup>, Тимошенко Т.И.<sup>2</sup>, Бурчик Р.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования

г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова»

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Проведена оценка клинической эффективности лечения послеродового эндометрита в сочетании с обострением хронического сальпингоофорита с применением комплексного лечения с электрофорезом метронидазола в основной группе (n= 27; средний возраст 27,2±9,1 лет) и базисной терапии в группе сравнения (n= 28; средний возраст 28,3±10,4 лет). С помощью балльной методики определяли выраженность клинических проявлений воспалительных заболеваний органов малого таза у рожениц в баллах до и после лечения и количественно оценивали эффективность лечения в сравниваемых группах. Установлено, что включение электрофореза метронидазола в комплексное лечение способствует повышению эффективности терапии за счет снижения активности воспалительного процесса путем усиления проникновения метронидазола в патологический очаг и оказания противовоспалительного действия.

**Ключевые слова:** послеродовый эндометрит, сальпингоофорит, электрофорез, метронидазол, количественная оценка, баллы.

**Введение.** Воспалительные заболевания органов малого таза широко распространены в послеродовом периоде [1,2]. Воспалительный процесс развивается вследствие проникновения в половые пути различных возбудителей и при наличии благоприятных условий для их развития. Послеродовые эндометриты (ПЭ) до настоящего времени остаются самыми частыми осложнениями пуэрперия [3]. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза являются значимым фактором риска развития ПЭ. В свою очередь, недолеченный воспалительный процесс послеродовой матки является предиктором хронического эндометрита и негативно влияет на репродуктивную функцию женщины [4].

Доказано, что комбинированное воздействие физических факторов и лекарственных средств повышает эффективность противовоспалительного лечения [5,6].

**Цель работы** – повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний органов малого таза после родов путем включения электрофореза метронидазола в комплекс мероприятий.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на базе УЗ «3 ГКБ». В процессе наблюдения для исключения субъективного подхода при назначении лечения 55 рожениц с

ПЭ были разделены на две группы: основная (n= 27; средний возраст 27,2±9,1 лет) и группа сравнения (n= 28; средний возраст 28,3±10,4 лет). Группа сравнения получала базисное лечение: гентамицин 80 мг внутримышечно через 8 часов и метронидазол в таблетках по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней, основная группа – дополнительно транскутанный электрофорез метронидазола в течение 7 дней. Ранее нами было проведено исследование устойчивости метронидазола к электрическому току и его полярности, а также определение степени проницаемости кожи человека для метронидазола при его транскутанном введении с помощью ионофорезометрии [7,8].

Отмечалась высокая частота гинекологических операций (тубэктомия по поводу гидросальпинкса, тубэктомия по поводу внематочной беременности, гистероскопия) до беременности во всех группах наблюдения (29,6% и 32,1% соответственно). Гнойно-воспалительные заболевания различной локализации до беременности перенесли 33,3% родильниц. Проблема сочетанной патологии сформировалась у этих женщин на фоне репродуктивных потерь: замершая беременность имели место у 5 (18,5%) родильниц основной группы и 6 (21,4%) – группы сравнения. В анамнезе у 13 (48,1%) родильниц основной группы и 14 (50%) группы сравнения была эрозия шейки матки, эндоцервициты, кольпиты в различных сочетаниях, у всех – воспалительные процессы придатков матки.

Отмечалась высокая частота гинекологических операций до беременности во всех группах наблюдения: 32% и 34,6% соответственно. Так, тубэктомия по поводу гидросальпинкса была проведена у 4% основной группы и 3,8% – в группе сравнения; внематочная беременность в анамнезе встречалась у 8% и 11,5% соответственно; гистероскопии проводились 16% женщинам основной группы и 19,2% – группы сравнения.

Из осложнений в период гестации наиболее часто (62,2 и 63,1%) встречалась анемия, кольпиты (56 и 57,7%) и гестозы (32 и 34,6%), острые респираторные вирусные инфекции (24 и 19,2%) и пиелонефриты (28 и 23,1%).

*Методика проведения процедуры чрезкожного электрофореза метронидазола.*

Прокладку, полностью пропитанную 0,5% раствором метронидазола, располагают на низ живота в области патологического очага с поперечным расположением электродов – активный (анод) размещают на область очага (придатки матки или матка), катод без прокладки – на область крестца. Процедуру у родильницы проводили с помощью аппарата «Поток» длительностью 20 минут с плотностью тока 0,05 мА/см<sup>2</sup> ежедневно 1 раз в сутки, в течение 8 дней с момента нормализации температуры тела.

Для каждой пациентки была проведена формализованная оценка клинических данных в соответствии с модифицированной балльной шкалой степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза после родов [9, 10].

У каждой родильницы оценивались все шкальные признаки до начала и после терапии и отмечались в соответствие со степенью их выраженности по градациям в баллах. В итоге рассчитывали суммарные балльные значения признаков и проводили их сравнения по группам. Обобщение всех признаков в баллах дает наглядное представление о динамике количественной выраженности каждого признака в процессе наблюдения в сравниваемых группах. Величина балльного значения признака прямо пропорциональна степени его выраженности.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью прикладной программы STATISTICA 12.6. Все данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $\bar{X} \pm Sx$ ), так как имели нормальное распределение. Сравнение частотных распределений в группах осуществляли с помощью критерия  $\chi^2$ , количественных данных – с помощью критерия Стьюдента-Фишера, при  $p < 0,05$  выборки считались достоверно отличающимися друг от друга.

**Результаты исследования и обсуждение.** В таблице 1 представлен анализ выраженности признаков эндометрита у родильниц в группах наблюдения до и после лечения. До проведения терапевтических мероприятий обе группы наблюдения были сопоставимы по возрастному составу и клиническим характеристикам, статистически значимых различий между ними не выявлено. Так, при поступлении в стационар жалобы на боли внизу живота предъявляли все родильницы (135 и 140 баллов). Патологический характер выделения из половых путей имели место у 16 (78 баллов) родильниц основной группы, 15 (72 балла) – в группе сравнения. Средний уровень подъема температуры тела составил 37,6±2,1 (61 балл) в основной группе; 37,5±2,0 (66 баллов) – в группе сравнения.

Таблица 1 – Оценка выраженности признаков заболевания у рожениц в группах до и после лечения

№	Признак и его градации	Основная группа (n=27)		Группа сравнения (n=28)	
		до лечения (n/баллы)	после лечения (n/баллы)	до лечения (n/баллы)	после лечения (n/баллы)
1	Жалобы на боли внизу живота				
	1) нет (0)	0/0	23/0	0/0	18/0
	2) есть (5)	27/135	4/20	28/140	10/50
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		135	20*	140	50
2	Патологические выделения из полости матки				
	1) нет (0)	11/0	17/0	13/0	13/0
	2) незначительные (4)	10/40	10/40	10/40	13/52
	3) умеренные (6)	5/30	0/0	4/24	2/12
	4) выраженные (8)	1/8	0/0	1/8	0/0
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		78	40	72	64
3	Температура тела, С°				
	1) норма (0)	5/0	27/0	4/0	26/0
	2) до 37, 4 (1)	11/11	0/0	12/12	2/2
	3) 37,5–38 (4)	8/32	0/0	9/36	0/0
	4) 38,1 и более (6)	3/18	0/0	3/18	0/0
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		61	0	66	2
4	Количество лейкоцитов крови ( $\times 10^9/\text{л}$ )				
	1) до 9,0 (0)	6/0	15/0	5/0	5/0
	2) 9,0–11,0 (3)	8/24	10/30	9/27	16/48
	3) 11,0–14,0 (5)	8/40	2/10	9/45	5/25
	4) более 14 (7)	5/35	0/0	5/35	2/14
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		99	40*	107	87
5	Палочкоядерные нейтрофилы крови, %				
	1) до 5 (0)	0/0	22/0	0/0	12/0
	2) 5–9 (2)	17/34	5/10	16/32	12/24
	3) более 9 (4)	10/40	0/0	12/48	4/16
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		74	10*	80	40
6	СОЭ (мм/час)				
	1) до 15 (0)	4/0	16/0	3/0	2/0
	2) 15–30 (3)	17/51	10/30	18/54	20/60
	3) больше 30 (6)	6/36	1/6	7/42	6/36
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		87	36*	96	96
7	Общий гемоглобин крови (г/л)				
	1) 110 и более (0)	23/0	25/0	23/0	26/0
	2) 109–90 (2)	4/8	2/4	5/10	2/4
	3) 89–70 (4)	0/0	0/0	0/0	0/0
	4) ниже 70 (7)	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		8	4	10	4
8	Болезненность при влагалищном исследовании				
	1) нет (0)	0/0	23/0	0/0	18/0
	2) незначительная (2)	5/10	4/8	6/12	6/12
	3) умеренная (5)	12/60	0/0	13/65	4/20
	4) выраженная (7)	10/70	0/0	9/63	0/0
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		140	8	140	32
9	Размер матки (бимануально)				
	1) норма (0)	1/0	18/0	1/0	23/0
	2) незначительно увеличена (3)	11/33	9/27	13/39	3/9
	3) значительно увеличена (9)	15/135	0/0	14/126	0/0
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		168	27*	165	9

10	Тонус матки				
	1) норма (0)	12/0	27/0	16/0	28/0
	2) незначительная гипотония (3)	12/36	0/0	10/30	0/0
	3) выраженная гипотония (нечеткие контуры ее стенок, дряблая консистенция при пальпации) (8)	3/24	0/0	2/16	0/0
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		60	0	46	0
11	Тяжистость в области придатков матки (бимануально)				
	1) нет (0)	10/0	21/0	11/0	16/0
	2) есть односторонняя (3)	11/33	4/12	12/36	8/24
	2) есть двухсторонняя (4)	6/24	2/8	5/20	4/16
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		57	20	56	40
12	Результаты УЗИ матки				
	1) норма (0)	0/0	25/0	0/0	22/0
	2) незначительные изменения (расширение полости до 15 мм, содержимое неоднородное) (4)	12/48	2/8	14/56	6/24
	3) выраженные изменения (расширение полости более 15 мм, содержимое неоднородное) (8)	15/120	0/0	14/112	0/0
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		168	8*	168	24
13	<i>Увеличение размеров придатков матки по УЗИ</i>				
	1) нет (0)	17/0	25/0	17/0	23/0
	2) есть односторонняя (4)	10/40	2/8	11/44	5/20
	2) есть двухсторонняя (6)	0/0	0/0	0/0	0/0
<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		40	8	44	20
	Бактериальный посев материала из цервикального канала				
14	1) нет роста (0)	0/0	23/0	2/0	20/0
	2) незначительный рост до $10^4$ КОЕ (1)	7/7	4/4	8/8	5/5
	3) умеренный рост $10^4$ - $10^6$ КОЕ (2)	16/32	0/0	15/30	3/6
	4) значительный рост более $10^6$ КОЕ (5)	4/20	0/0	3/15	0/0
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>		59	4	53
<i>Суммарное балльное значение признаков в группе</i>		1234	229	1247	523
<i>Средний балл на одну родильницу</i>		45,7	8,5*	44,5	18,7

Примечание.

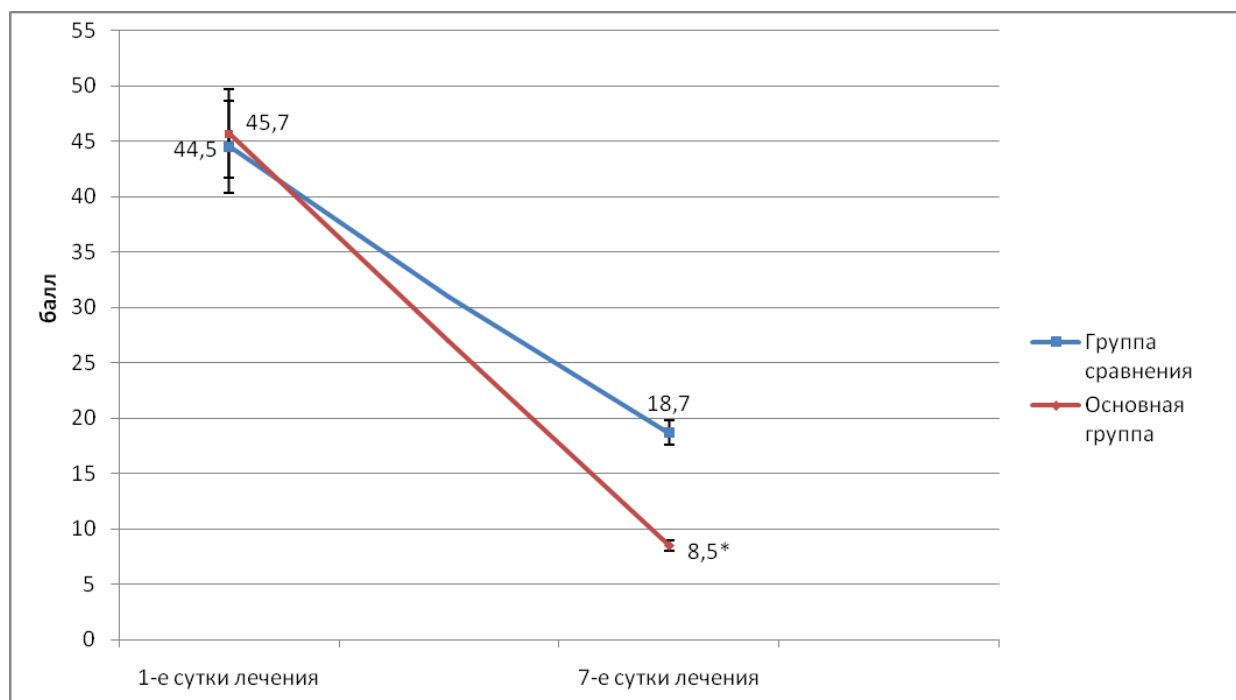
В скобках указаны баллы, которые начисляются в соответствие с градацией признака п/баллы – частота встречаемости признака данной градации в выборке (абсолютные значения)/суммарное балльное значение признака соответствующей градации

\* – статистическая значимость различий данных основной группы в сравнении с группой сравнения после лечения

В общем анализе крови у родильниц отмечались воспалительные изменения: лейкоцитоз у 21 (99 баллов) родильниц основной группы и 23 родильниц (107 баллов) – сравнения; повышенное количество палочкоядерных нейтрофилов крови (более 9%) в основной группе было у 10 родильниц (40 баллов), в группе сравнения – у 12 родильниц (48 баллов); повышенный уровень СОЭ (более 15 мм/час) в основной группе было у 23 родильниц (87 баллов), в группе сравнения – у 25 родильниц (96 баллов). У 4-х родильниц основной группы (8 баллов) и 5 родильниц группы сравнения (10 баллов) была диагностирована анемия легкой степени. При бимануальном исследовании выраженная болезненность составила в основной группе 70 баллов, в группе сравнения – 63 балла. Увеличение размеров матки диагностировано в обеих группах (168 и 165 баллов соответственно). Снижение тонуса матки имели 15 родильниц основной группы (60 баллов) и 12 – в группе сравнения (46 баллов). Тяжистость придатков матки имели по 17 родильниц (57 и 56 баллов соответственно). По данным УЗИ матки определялись: выраженные воспалительные изменения со стороны матки и ее полости – у 15 родильниц основной группы (120 баллов) и 14 – группы сравнения (112 баллов) и незначительные изменения по 48 и 56 баллов соответственно. Увеличение придатков матки по УЗИ диагностировано у 10 родильниц основной группы (40 баллов) и 11 – группы сравнения (44 балла). Наличие роста патогенной флоры отмечено у всех родильниц, что составило по 59 и 53 баллов соответственно. Суммарное балльное значение до начала терапии на одну родильницу составило  $45,7 \pm 4,0$  балла в



основной группе и  $44,5 \pm 4,2$  балла – в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). В результате лечения нормализация температуры тела была отмечена у всех рожениц основной группы (0 баллов). У 2-х рожениц группы сравнения оставались жалобы на субфебрильную температуру тела (2 балла). У 4-х рожениц основной группы сохранялись боли внизу живота (20 баллов), у 10 – в группе сравнения (50 баллов);  $p = 0,043$ . Незначительная болезненность при пальпации сохранялась у 4-х рожениц основной группы (8 баллов) и – у 6 в группе сравнения (12 баллов); оставалась умеренная болезненность при пальпации у 4-х рожениц группы сравнения (20 баллов), что потребовало назначения обезболивающих препаратов (ректальные свечи с диклофенаком ежедневно по 1-й в течение 5 дней). Незначительное увеличение размеров матки при бимануальном исследовании сохранялось у 9 рожениц основной группы (27 баллов), в группе сравнения – 9 баллов ( $p = 0,026$ ); тяжесть придатков матки – у 6 женщин в основной группе (24 балла) и – у 12 сравнения (48 баллов). По УЗИ под влиянием электрофореза метронидазола отмечалась ликвидация воспалительных явлений матки (8 баллов), а при базисной терапии – 24 балла,  $p = 0,032$ . Нормализация размеров придатков матки по УЗИ произошла до 8 и 22 баллов соответственно. Количество лейкоцитов снизилось в основной группе до 40 баллов и в группе сравнения – до 79 баллов;  $p = 0,021$ ; уровень палочкоядерных нейтрофилов крови – до 10 и 40 баллов;  $p = 0,016$ ; уровень СОЭ снизился в основной группе до 36 баллов, в группе сравнения оставался прежним;  $p = 0,007$ . Средняя балльная оценка заболевания после лечения на 1 роженицу составила  $8,5 \pm 0,5$  балла в основной против  $18,7 \pm 1,1$  балла в группе сравнения ( $p = 0,029$ ), что представлено на рисунке. Таким образом, метод электрофореза способствует проникновению препарата к патологическому очагу, обеспечивая в нем повышенную концентрацию лекарственного средства, а также оказывает общее противовоспалительное действие, что имеет большое терапевтическое значение, особенно при сочетанных воспалительных заболеваниях органов малого таза.



**Рисунок – Средняя балльная оценка на одну роженицу в сравниваемых группах до и после лечения ( $p = 0,029$ )**

### Выводы

1. Предложенная методика балльной оценки степени тяжести послеродовых воспалительных заболеваний органов малого таза позволяет дать количественную оценку выраженности заболевания, а также оценить эффективность проводимого лечения в сравниваемых группах.
2. Включение электрофореза метронидазола в комплексное лечение послеродовых воспалительных заболеваний органов малого таза оказывает общее и локальное противовоспалительное действие.
3. Проведенное исследование установило высокую терапевтическую эффективность включения электрофореза метронидазола в комплексное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у рожениц по сравнению с базисной терапией.

#### Литература

1. Селихова М. С. Послеродовые инфекционные осложнения: прогнозирование, профилактика, лечение: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. – Волгоград, 2008. – 35 с.
2. Никонов А.П. Послеродовый эндометрит как проявление раневой инфекции: Автореф. дис....д-ра мед. наук. – М, 1993. – 42 с.
3. Орджоникидзе Н.В. Современные представления о гнойно-воспалительных осложнениях у родильниц / Н.В. Орджоникидзе, И.В. Мешалкина // Журнал Росс. общества акушеров-гинекологов. – 2006. – № 3. – С. 18–25.
4. Пересада О.А. Клинические и лечебные особенности хронического эндометрита / О.А. Пересада, М.Н. Соколовская и др. // Охрана материнства и детства. – 2010. – № 1. – С. 65–68.
5. Стругацкий В.М., Маланова Т.Б., Арсланян К.Н. Физиотерапия в практике акушера-гинеколога; МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
6. Улащик В.С. Электрофорез лекарственных веществ: Руководство для специалистов; Белорусская наука, 2010. – 404 с.
7. Верес И.А. Экспериментальное обоснование чрескожного введения раствора метронидазола в организм методом лекарственного электрофореза / И.А. Верес, П.С. Русакевич, В.П. Кириленко // Медицинские новости. – 2016. – № 12. – С. 48–50.
8. Способ введения метронидазола в организм человека: пат. 20882 Респ. Беларусь, МПК А 61N 1/30 (2006) / И.А. Верес, В.С. Улащик, В.В. Войтов; заявитель И.А. Верес, В.С. Улащик, В.В. Войтов. – № а 20101917; заявл. 2010.12.30.
9. Способ количественной оценки выраженности послеродового эндометрита: пат. 20970 Респ. Беларусь, МПК А 61B 10/00 (2006) / И.А. Верес; заявитель И.А. Верес. – № а 20140045; заявл. 2014.01.20.
10. Способ количественной оценки выраженности сальпингоофорита: пат. 20929 Респ. Беларусь, МПК А 61B 10/00 (2006) / И.А. Верес; заявитель И.А. Верес. – № а 20140046; заявл. 2014.01.20.

### INFLUENCE OF ELECTROPHORESIS OF METRONIDAZOL ON THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF POSTPARTUM INFLAMMATORY DISEASES OF PELVIC ORGANS

**Peresada O.A.<sup>1</sup>, Veres I. A.<sup>1</sup>, Goshkevich E.A.<sup>2</sup>, Timoshenko T.I.<sup>2</sup>, Burchik R.S.<sup>2</sup>**

*Belarussian medical academy of postgraduate education  
Minsk, Republic of Belarus  
UZ "3rd city clinical hospital named after E.V. Klimov  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** It has been carried out the clinical efficacy estimation of postpartum endometritis (PE) in combination with exacerbation of chronic salpingo-oophoritis treatment by means of metronidazole electrophoresis in the main group (n = 27, mean age 27.2 ± 9.1) and comparison group (n = 28, mean age 28.3 ± 10.4). With the help of the scoring method, the severity of the clinical manifestations of pelvic inflammatory diseases in the puerperas in points before and after treatment was determined and the effectiveness of treatment in the compared groups was quantitatively evaluated. It was found that the inclusion of metronidazole electrophoresis in complex treatment promotes the effectiveness of therapy by reducing the activity of the inflammatory process by enhancing the penetration of metronidazole into the pathological focus and providing anti-inflammatory action.

**Key words:** postpartum endometritis, salpingo-oophoritis, electrophoresis, metronidazole, quantitative evaluation, scores

*Поступила 14.06.2017*

### ОЦЕНКА ПЛАЦЕНТАЦИИ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ЭКСПЕРТНЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ

**Прибушения О.В.<sup>1</sup>, Курочкин А.В.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь  
<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный университет»  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Статья посвящена использованию современных экспертных систем и систем принятия решений, которые можно применять в пренатальной диагностике для определения хориальности и прогнозирования исходов беременности при многоплодии. В основу программы положено

исследование количества хорионов и амнионов, выполненное при дихориальной диамниотической (ДХДА) двойне.

**Ключевые слова:** многоплодие, хориальность, экспертная система, система принятия решений.

**Введение.** В Беларуси частота многоплодия значительно возросла и это соответствует мировой тенденции [1]. Частота многоплодия растет неуклонно и связана, прежде всего, с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и методик индукции овуляции (ИО). Так, частота двоен составляет 1–3%, и с ними ассоциируется около 11% всей перинатальной смертности [2]. По мнению многих авторов, многоплодие ассоциируется с более высокой частотой рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР) [3,4]. При диагностике ВПР при многоплодии, как правило, в процессе проведения медико-генетического консультирования (МГК) обсуждается возможность избирательной редукции пораженного плода или плодов [5]. Особенно сложными для консультирования и выбора акушерской тактики являются случаи диагностики ВПР у одного или нескольких плодов при многоплодии, когда беременность наступила в результате естественного цикла, без применения каких-либо индуцирующих овуляцию препаратов. Ключевым моментом в решении этого вопроса является оценка хориальности, и по возможности, зиготности. Кроме того, оценка хориальности принципиально важна для прогнозирования поздних акушерских осложнений, прежде всего, фето-фетального синдрома, и тактики ведения беременности.

Экспертная оценка описанных параметров может быть автоматизирована. Наиболее распространенным подходом к автоматизации процессов оценивания и принятия решений является формализация и применение формальных методов. В частности, достаточно эффективным является применение нечеткого логического вывода по сформулированным экспертным правилам.

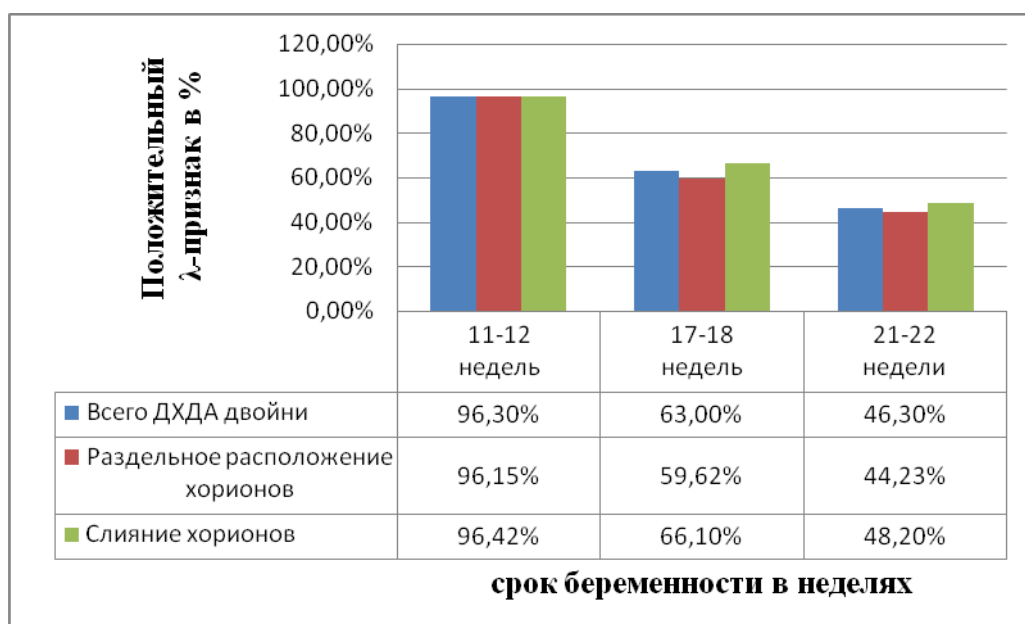
**Целью** нашего исследования было оценить характер плацентации при многоплодной беременности, и создать экспертную компьютерную программу для прогнозирования исходов беременностей на базе оценки характера плацентации с использованием системы нечеткой логики.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись пациентки – беременные с многоплодной беременностью прошедшие, комбинированный скрининг первого триместра в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены на аппаратах VOLUSON 730 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансвагинального датчика 7 МГц и Medison Acuvix с применением трансабдоминального и трансвагинального конвексных датчиков. Для оценки хориальности была изучена визуализация  $\lambda$  (лямбда)-признака и проведено измерение толщины межамниотической мембраны. Анализ выполнялся только при ДХДА двойнях ( $n=108$ ). Все пациентки были осмотрены на одном УЗ аппарате в сроках беременности 11–12, 17–18, 21–22 и 32–34 недели. В ходе осмотра оценивались: расположение плацент относительно передней или задней стенок матки, их слияние или раздельное расположение. Измерение межамниотической мембраны выполнялось во 2-м и 3-м триместрах в вышеуказанные сроки.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10. Для проверки характера распределения полученных данных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при  $p < 0,005$ . Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия ( $\chi^2$ ). Величину коэффициента оценивали по таблице значений  $\chi^2$ . Число степеней свободы при определении значимости коэффициента соответствия вычисляли по формуле  $n^f = (s - 1) * (r - 1)$ , где  $s$  – число граф,  $r$  – число строк таблицы.

Автоматизация и реализация экспертной системы осуществлялась с использованием модели нечеткого вывода по методу Такаги-Сугено-Канга на основании формализованных сформулированных правил, связывающих входные и оцениваемые параметры. Непосредственно нечеткий вывод и графический интерфейс пользователя реализован при помощи языка программирования JavaScript на платформе node.js и electron.

**Результаты:** *Оценка сонографических признаков хориальности.* При проведении оценки визуализации  $\lambda$ -признака при ДХДА двойне в сроках беременности 11–12, 17–18, 21–22 недели было установлено, что в 1-м триместре беременности у 52 женщин (48,1%) хорион располагался раздельно, у 56 женщины (50,9%) – рядом, при слиянии. Анализ визуализации  $\lambda$ -признака выполнялся в группах беременных с раздельным и слитным расположением хориона (рисунок 1).



**Рисунок 1 – Динамика визуализации положительного сонографического маркера хориальности λ-признака при ДХДА двойне**

Нами установлено, что частота визуализации λ-признака снижается при увеличении срока гестации, и различия становятся статистически значимыми между 1-м (11–12 недель) и 2-м триместрами (17–18 недель) как в целом в группе ДХДА двоен, так и при раздельном или слитном расположении хорионов. Полученные данные показывают, что определение хориальности необходимо выполнять в 11–13 недель беременности, и ее значение для выбора дальнейшей тактики ведения беременности и планирования инвазивных манипуляций имеет приоритетное значение. Определение хориальности во 2-м триместре беременности может вносить дополнительные данные и также должно учитываться.

Была высказана гипотеза о влиянии слитного и раздельного расположения хорионов на частоту визуализации λ-признака. Нами проведено сравнение частоты выявления λ-признака между указанными группами в различные сроки гестации (таблица 1).

**Таблица 1 – Визуализация λ-признака при слитном и раздельном расположении хориона при ДХДА двойне в разные сроки гестации (n=108)**

Срок беременности	11–12 недель		17–18 недель		21–22 недель		$\chi^2 / p^*$		
	есть	нет	есть	нет	есть	нет	11–17 недель	17–21 недель	11–21 недель
Наличие λ-признака									
Всего наблюдений ДХДА	104	4	68	40	50	58	$\chi^2=27,56$ , $p<0,001$	$\chi^2=0,64$ , $p=0,42$	$\chi^2=12,50$ , $p=0,0004$
Раздельное расположение хориона	50	2	31	21	23	29	$\chi^2=11,04$ , $p<0,001$	$\chi^2=0,02$ , $p=0,90$	$\chi^2=5,06$ , $p=0,024$
Слитное расположение хориона	54	2	37	19	27	29	$\chi^2=15,84$ , $p<0,001$	$\chi^2=0,74$ , $p=0,39$	$\chi^2=6,94$ , $p=0,0084$
$\chi^2/p^{**}$	$\chi^2=0,01$ , $p=0,94$		$\chi^2=0,48$ , $p=0,49$		$\chi^2=0,17$ , $p=0,68$				

Примечание

\* – Мак-Немар

\*\* – Пирсон

Как видно из таблицы 1 при проведении статистического анализа частоты визуализации положительного  $\lambda$ -признака в группах при раздельном и слитном расположении хориона в сроках гестации 11–12, 17–18 и 21–22 недели статистически значимых различий нами не установлено.

Таким образом, при ДХДА двойне раздельное или слитное расположение хориона не влияет на частоту визуализации  $\lambda$ -признака. Однако как при раздельном так и при слитном расположении хориона сонографический маркер ДХ статистически чаще определялся в 1-м триместре беременности.

Другим УЗ маркером для оценки хориальности во 2-м триместре беременности является межамниотическая мембрана. Для изучения толщины межамниотической мембраны, динамики ее изменения, мы выполняли измерение мембраны для всех ДХДА двоен в сроках гестации 17–18, 21–22 и 32–34 недели. Средняя толщина мембраны в 17–18 недель гестации составила  $2,22 \pm 0,629$  ( $2,06$ – $2,38$ ) мм, в 21–22 недели –  $2,20 \pm 0,493$  ( $2,04$ – $2,35$ ) мм, в 32–34 недели –  $2,10 \pm 0,473$  ( $1,66$ – $2,53$ ) мм. При проведении статистического анализа по толщине межамниотической мембраны в разные сроки гестации достоверных различий не установлено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, в проведенном нами исследовании, величина межамниотической мембраны оказалась более 2 мм как во 2-м так и в 3-м триместрах беременности, следовательно ее толщина со сроком беременности не меняется и может быть использована в качестве дополнительного маркера хориальности во 2-м и 3-м триместрах беременности для диагностики ДХДА двойни.

**Разработка компьютерной программы для определения хориальности.** По результатам исследования сонографических признаков хориальности в разные триместры беременности разработана компьютерная программа «Экспертная программа для определения хориальности и прогнозирования течения беременности при многоплодии».

В качестве основного механизма построения системы автоматизированного принятия решений использовалась строгая формализация. Под формализацией понимается изложение доменных знаний с использованием какого-либо вида конечного формального языка и алгебры типов данных. Любое формальное высказывание, описанное в рамках грамматики выбранного языка, может использоваться как элементарное выражение при построении более сложных высказываний, а также для установления отношений между ними с использованием формальных методов вывода.

Формализация – ключевой этап построения дескриптивной системы принятия решений, так как в силу конечности формальной грамматики любые высказывания могут быть обработаны конечным автоматом. Иначе говоря – совокупность формальных высказываний может быть переведена в цифровую форму и обработана на основании некоторых правил компьютерной системой. Таким образом, принятие решений осуществляется на основании вывода конечного решения исходя из ограничений, накладываемых совокупностью формальных высказываний.

Наиболее популярный подход к непосредственно принятию решений в этом контексте заключается в сведении исходных формальных высказываний к ограничениям и, на их основе, формулировки задачи оптимизации.

В общем виде задача оптимизации сводится к нахождению экстремума целевой функции в некоторой области конечномерного пространства. Координатами пространства принятия решений являются индивидуальные признаки, на основании которых формулируется формальное высказывание, а границы области задаются накладываемыми на них ограничениями. Задачи оптимизации достаточно хорошо изучены и решаются численно с помощью методов математического программирования.

Существенный недостаток сведения исходной формальной совокупности высказываний к задаче оптимизации заключается в высокой сложности формулировки признаков, ограничений и, что самое главное, целевой функции. Не всегда формальные высказывания и все возможные комбинации допустимых значений признаков можно полностью описать в виде функции, и, во многих ситуациях, формулировка функциональной записи исходных требований может привести к потере данных. Во многих доменных областях, в том числе и в медицине, построение системы принятия решений на основе оптимизации невозможно в силу отсутствия критерия «правильности» решения – верификация полученного результата может осуществляться только на ретроспективных данных.

Значительно более простым вариантом является применение логического вывода. Исходные признаки бинаризируются, и на основании формальных правил формулируются выражения логики высказываний. Для такого вида выражений четко определены правила вывода, при помощи которых можно сформулировать конечный результат. Исходная формализация, в этом случае, может быть достаточно просто сформулирована с использованием алгебры логики в виде причинно-следственных высказываний.

В разрабатываемой системе решалась задача определения хориальности при многоплодной беременности на основании данных типичных обследований. В качестве исходных признаков использовались следующие:

- наличие или отсутствие  $\lambda$ -признака при обследовании в сроке беременности 11 и 17 недель;
- пол плодов при обследовании в сроке беременности 11 и 17 недель;
- раздельное или совместное положение хорионов в сроке беременности 11 недель;
- раздельное или совместное положение хорионов/плацент в срок беременности 11 и 17 недель;
- толщина межамниотической мембраны в сроке беременности 17 недель и более.

С использованием вышеперечисленных признаков можно составить формальные высказывания с использованием алгебры логики, т.е. на основании причинно-следственных высказываний. Сами высказывания сформулированы на основании данных вышеизложенных исследований и наблюдений.

Тем не менее, существует ряд ограничений, из-за которых строгий логический вывод не является корректным в контексте данной задачи. Во-первых, каждый из сформулированных признаков не является абсолютным, и имеет некоторую достоверность (определяемую, всё так же, на основании практических данных). Во-вторых, некоторые признаки могут, в определенных условиях, противоречить друг другу при использовании строгого логического вывода. В-третьих, в рассматриваемой задаче некоторые исходные признаки легко бинаризируются, однако результат, на основании достоверностей формулируемых правил, не может являться строгим ответом, и также должен обладать некой мерой достоверности. Кроме того, даже наличие или отсутствие того или иного бинарного признака может обладать определенной достоверностью, которую врач может сформулировать по результатам обследования.

Для решения описываемых проблем может эффективно использоваться аппарат нечеткой логики и правила нечеткого вывода. В отличие от строгой логики высказываний, исходные признаки (называемые в нечетких системах лингвистическими переменными) и выходной результат не обладают свойством строгой принадлежности, а вместо этого оперируют t-нормой. Другими словами, на каждый входной признак и выходное значение не дается строгое значение «да» или «нет», а вместо этого формулируются диапазоны допустимых значений и их функции принадлежности к некоторым областям многомерного вектора входных данных.

Применение системы нечеткой логики и использование нечёткого вывода позволяет учитывать достоверности каждого признака при определении конечного результата. В разрабатываемой системе в качестве возможных достоверностей можно указать следующие значения:

- очень низкая,
- низкая,
- средняя,
- высокая,
- очень высокая.

Достоверность определяет то, какое влияние конкретное правило имеет на конечный результат. Для непосредственного нечеткого вывода используется алгоритм Такаги-Сугено-Канга. Алгоритм состоит из 6 этапов: фаззификация, агрегация подусловий, активация подзаключений, аккумулярование заключений и дефаззификация. На вход системе подаётся совокупность правил, каждое из которых состоит из условия (исходные значения, «причина») и заключения (ожидаемое выходное значение, «следствие»).

В системе реализован нечеткий вывод по совокупности следующих правил:

- при наличии  $\lambda$ -признака в 11 или 17 недель – беременность ДХ (высокая достоверность);
- при отсутствии  $\lambda$ -признака в 17 недель – беременность монохориальная (МХ) (низкая достоверность);
- при различии пола плодов в 17 недель – беременность ДХ (высокая достоверность);
- при одинаковом поле плодов в 17 недель – беременность МХ (очень низкая достоверность);
- при раздельном положении хорионов в 11 недель – беременность ДХ (средняя достоверность);
- при раздельном положении плацент в 11 или 17 недель – беременность ДХ (средняя достоверность);
- при слитном положении плацент (или наличии 1 плаценты) в 17 недель – беременность монохориальная (низкая достоверность);
- при толщине межамниотической перегородки более 2 мм в 17 и более недель – беременность ДХ (средняя достоверность);
- при толщине межамниотической перегородки менее 2 мм в 17 и более недель – беременность МХ (низкая достоверность).

В качестве выходного значения системы нечеткого вывода используется нормированное бинарное кодирование. Результат работы системы  $\xi$ , после нормировки, принимает значения от 0 до 1:  $\xi \in [0; 1]$ . При значениях от 0 до 0,5 делается вывод о МХ, а при значениях от 0,5 до 1 – о ДХ.

Достоверность полученного результата (уверенность в исходе) можно достаточно просто рассчитать следующим образом:

$$\mu = |2\xi - 1| \cdot 100\%$$

При значениях  $\xi$  близких к 0,5 (или  $\mu$  близких к 0), результат работы системы нечеткого вывода недостоверен.

В дальнейшем, для повышения качества экспертных оценок, предусмотрена возможность добавления или изменения правил, введения новых переменных для входных данных, а также определение меры уверенности и определение многозначных (более двух значений) лингвистических переменных для бинарных признаков.

**Заключение.** Таким образом, изучены сонографические признаки хоральности в разные сроки беременности. Показано что УЗ визуализация  $\lambda$ -признака снижается при увеличении срока беременности и различия становятся статистически значимы между УЗ осмотрами в 11–12 недель и 17–18 недель гестации как в целом в группе ДХДА двоен ( $p < 0,001$ ), так и при раздельном ( $p < 0,001$ ) и при слитном ( $p < 0,001$ ) расположении хорионов. Установлена средняя толщина межамниотической мембраны в 17–18 недель гестации –  $2,22 \pm 0,629$  (2,06–2,38) мм, в 21–22 недели –  $2,20 \pm 0,493$  (2,04–2,35) мм, в 32–34 недели –  $2,10 \pm 0,473$  (1,66–2,53) мм. Толщина межамниотической мембраны не меняется во 2-м и 3-м триместре и может быть дополнительным маркером для диагностики характера плацентации при многоплодной беременности.

На основании проведенных исследований разработана система автоматизированного принятия решений. Программа состоятельна для оценки хоральности многоплодных беременностей и может использоваться в качестве информационного экспертного ресурса.

#### Литература

1. Births: final data for 2002 / Martin, J.A. Hamilton B. E., Sutton P. D., Ventura S. J. и др. // Natl Vital Stat Rep. – 2003. – 52(10). – p. 1–113.
2. Evans, M.I., Andriole S., Britt D.W. Fetal reduction: 25 years' experience // Fetal Diagn Ther. – 2014. – 35(2). – p. 69–82.
3. Congenital malformations in twins: an international study / Mastroiacovo P., Castilla E. E., Arpino C. и др. // Am J Med Genet – 1999. – 83(2). – p. 117–124.
4. Glinianaia S.V., Rankin J., Wright C. // Congenital anomalies in twins: a register-based study // Hum Reprod – 2008. – 23(6). – p. 1306–1311.
5. Detection of genetic abnormalities by using CVS and FISH prior to fetal reduction in sonographically normal appearing fetuses \ Rosner M., Pergament E., Andriole S. и др. // Prenat Diagn – 2013 – 33(10). – p. 940–944.

## ASSESSMENT OF CHORIALITY IN MULTIPLE PREGNANCIES BY MODERN EXPERT AND DECISION-MAKING SYSTEMS

Pribushenya O.V.<sup>1</sup>, Kurochkin A.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Scientific Practical Center «Mother and child»

Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Belarusian State University

Minsk, Republic of Belarus

**Summary.** The paper discusses modern expert and decision-making systems usage for prenatal diagnosis and determining of chorality in multiple pregnancies. The expert decision making system is based on the results of chorionicity and amnionicity research on dichorial diamniotic multiple pregnancy.

**Key words:** multiple pregnancies, chorionicity, expert system, decision-making system.

Поступила 14.08.2017

# НЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ У МАТЕРЕЙ И БИОГЕННЫЕ АМИНЫ СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Протасевич Т.С., Шейбак Л.Н.

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

**Резюме.** Проанализированы показатели обмена серотонина и катехоламинов в сыворотке пуповинной крови у новорожденных, родившихся путем операции кесарево сечение в зависимости от вида анестезии у матерей. Установлено, что у детей, извлеченных оперативно под спинальной анестезией у матерей, выражено снижение содержания серотонина, 5-гидрокситриптофана и 5-оксииндолуксусной кислоты. Течение периода ранней неонатальной адаптации у них протекало с меньшей физиологической убылью массы тела и отсутствием синдрома угнетения ЦНС. При оперативном родоразрешении вне зависимости от способа обезболивания у матерей изменения обмена биогенных аминов протекали однонаправленно.

**Ключевые слова:** доношенные новорожденные, серотонин, катехоламины, анестезия, кесарево сечение.

**Введение.** Выбор метода анестезии при операции кесарево сечение зависит от показаний к операции, состояния плода, матери, причин, вызвавших необходимость проведения оперативного родоразрешения. Известно, что обезболивание в родах способно влиять на возможности адаптации новорожденного ребенка к новым условиям существования. Процессы ранней неонатальной адаптации у детей, рожденных путем кесарева сечения, протекают менее благоприятно и клинически характеризуются наличием синдрома угнетения ЦНС, дыхательными нарушениями, более поздним восстановлением массы тела. Объективная оценка состояния новорожденного ребенка на первых минутах жизни может являться критерием адекватности способа родоразрешения и оказанного при этом анестезиологического пособия [1,2].

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли биогенных аминов в сердечно-легочной адаптации новорожденных детей. Катехоламиновая адаптация при рождении является примером адаптивной роли стресса. Серотонин является химическим передатчиком импульсов между нервными клетками человеческого мозга и контролирует многие функции организма. Учитывая то, что биогенные амины способны оказывать значительную роль на течение адаптационного процесса и влиять на ключевые звенья гемодинамики, проведен анализ содержания предшественников и метаболитов дофамина, а также серотонина в сыворотке пуповинной крови доношенных новорожденных детей, родившихся операцией кесарева сечения с учетом способа обезболивания [3,4,5,7].

**Цель работы** – анализ показателей катехоламинового и серотонинового обмена в сыворотке пуповинной крови доношенных новорожденных детей, родившихся операцией кесарево сечение в зависимости от анестезиологического пособия.

**Материалы исследования и методы.** Обследовано 85 доношенных детей, родившихся при помощи операции кесарево сечение. Антропометрические показатели у них составили: масса тела – 3606,7±484,7 г, длина тела – 52,6±2,0 см, окружность головы – 35,5±1,2 см.

Оперативное родоразрешение с применением эндотрахеального наркоза было проведено в 56,5% случаев, спинномозговая анестезия выполнена в 43,5% случаев. Плановое кесарево сечение проведено у 61 женщины (71,8%), экстренное кесарево сечение – у 24 (28,2%). Родоразрешение женщин в экстренном порядке было выполнено в связи с начавшейся внутриутробной гипоксией плода в 11 случаях, в 6 – при слабости родовых сил, не поддающейся медикаментозной коррекции, при клинически узком тазе – у 6 женщин, а также при частичной отслойке нормально расположенной плаценты – у 1. Основными показаниями к плановому оперативному родоразрешению явились: отягощенный акушерский анамнез (n=32) и наличие экстрагенитальной патологии с учётом рекомендаций узких специалистов (n=18).

Контрольную группу составили 24 доношенных ребенка, которые родились естественным путём без дополнительных методов коррекции родовой деятельности от матерей с физиологическим течением беременности.

Измерение концентрации тирозина (Tyr), 3,4-диоксифенилаланина (DOPA), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA), а также определение уровня триптофана (Trp), 5-гидрокситриптофана (5-HTP), серотонина (5-HT) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) проводили ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с детектированием по природной флюоресценции с помощью хроматографической системы.



Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 5.5. Медианой (Me), верхней и нижней квартилями представлены величины, не имеющие приблизительно нормальное распределение. Для принятия решения о виде распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Уровень значимости принят 5%. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод – критерий Манна-Уитни.

**Результаты исследования и обсуждение.** Нами получено снижение содержания серотонина, его предшественников и метаболитов в сыворотке пуповинной крови у детей, извлеченных оперативно с использованием спинальной анестезии у матери. Отмечалось достоверное снижение содержания 5-НТФ (предшественник серотонина) – 9,8 (2,2/18,1) нмоль/л против 25,7 (17,6/43,6) нмоль/л в контрольной группе ( $p=0,01$ ), серотонина – 61,6 (20,9/106,0) нмоль/л против 135,5 (84,4/212,5) нмоль/л в контрольной группе ( $p=0,001$ ) и продукта его деградации 5-НПAA – 20,4 (8,9/137,0) нмоль/л против 110,0 (65,9/191,0) нмоль/л ( $p=0,04$ ). При этом показатели содержания триптофана существенно не отличались, что свидетельствует о снижении процессов образования данного биологически активного вещества, а не обеспеченности аминокислотой.

В тоже время в сыворотке пуповинной крови детей, родившихся оперативно с использованием эндотрахеального наркоза у матерей, отмечалось лишь снижение предшественника серотонина (5-НТФ) по сравнению с показателями в контрольной группе 18,0 (4,9/26,3,0) нмоль/л против 25,7 (17,6/43,6) нмоль/л,  $p=0,02$ .

Полученные нами результаты подтверждают гипотезу о том, что имеет место зависимость обеспеченности биологически активными веществами у новорожденных детей и особенностей их рождения. Использование спинальной анестезии при операции кесарево сечение отражается на серотониновом обмене у новорожденных детей. Учитывая возможность влияния серотонина на сокращение гладкой мускулатуры, сосудосуживающий эффект, влияние на агрегацию тромбоцитов и микроциркуляцию, а также усиление реакций стресса при его снижении, можно предположить вероятность его влияния на течение ранней неонатальной адаптации у новорожденных детей. Его недостаточность способна влиять на рефлекторную активность в сторону активации и снижение болевых порогов [6].

При анализе особенностей течения ранней неонатальной адаптации у детей, родившихся оперативно при эндотрахеальном наркозе у матерей, мы наблюдали более выраженную убыль массы тела, синдром угнетения нервно-рефлекторной активности, чаще синдром срыгиваний и рвоты. При спинальной анестезии у матерей синдром угнетения нервно-рефлекторной активности наблюдался только у 3 (8,1%) новорождённых ( $p<0,05$ ), что было значительно реже.

О стрессовом воздействии оперативного родоразрешения с использованием различного обезболивания у матерей свидетельствует повышение содержания предшественников и метаболитов катехоламинов. Нами получено снижение метаболитов дофамина в сыворотке пуповинной крови после оперативного родоразрешения при использовании эндотрахеального наркоза у матерей: DOPAC – 329,0 (167,0/531,0) нмоль/л против 394,5 (272,3/842,0) нмоль/л в контрольной группе ( $p=0,045$ ) и HVA – 473,5 (268,5/814,0) нмоль/л против 737,4 (599,0/1080,0) нмоль/л в контрольной группе,  $p=0,007$ ). Аналогичная закономерность выявлена у новорождённых детей после оперативного родоразрешения под спинномозговой анестезией у матерей: DOPAC – 230,0 (82,9/406,0) нмоль/л против 394,5 (272,3/842,0) в контрольной группе ( $p=0,004$ ) и HVA – 324,0 (167,0/471,0) нмоль/л против 737,4 (599,0/1080,0) нмоль/л в контрольной группе,  $p=0,00002$ ). При этом, содержание тирозина, как источника для синтеза катехоламинов, существенно не отличалось в сравниваемых группах. Следовательно, метод обезболивания у матерей при оперативном родоразрешении существенно не влиял на обмен катехоламинов у детей. Вероятно, оперативное родоразрешение, а не метод анестезиологического пособия, влияет на повышенную нагрузку катехоламинов и, соответственно, ответ на родовый стресс.

**Заключение.** Таким образом, в сыворотке пуповинной крови детей, родившихся операцией кесарево сечение при спинальной анестезии у матерей, выявлено снижение содержания серотонина, 5-гидрокситриптофана (его предшественника) и 5-оксииндолуксусной кислоты (его метаболита). Течение периода ранней неонатальной адаптации у них протекало более благоприятно в связи с меньшей убылью массы тела и отсутствием синдрома угнетения ЦНС. При родоразрешении путем операции кесарево сечение, проведенном как при эндотрахеальном наркозе, так и спинальной анестезии у матерей, в сыворотке пуповинной крови выявлены однонаправленные изменения катехоламинового обмена в виде снижения метаболитов дофамина.

## Литература

1. Акушерство: учебник для студентов учреждений, обеспечивающих получение высш. образования по специальности «Лечебное дело» / В.И. Дуда, Вл.И. Дуда. – 2-е изд., испр. И доп. – Минск: Адукацыя і выхаванне, 2007. – 656 с.
2. Базовый курс анестезиологии: пособие для студентов учреждений высшего образования / Р.Э. Якубцевич [и др.]; под ред. Доц. Р.Э. Якубцевича. – Гродно: ГрГМУ, 2016. – 152 с.
3. Николаева, А.А. Дофамин – серотонин – соматостатин: изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике / А.А. Николаева, С.В. Королёва, И.П. Ашмарин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – № 2. – С. 60–64.
4. Порядин, Г.В. Стресс и патология / Г.В. Порядин. – Москва: Российский государственный медицинский университет, 2009. – 24 с.
5. Шейбак Л.Н. «Катехоламиновый всплеск» и его значение для новорожденного // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – № 3 (45). – С. 24–28.
6. Adayev, T. Transmembrane signaling in the brain by serotonin, a key regulator of physiology and emotion bioscience reports / T. Adayev // Bioscience Reports. – 2005. – Vol. 25. – P. 363–380.
7. Sheibak, L. Precursors and metabolites of catecholamines in umbilical blood serum of full-term newborns and their after-birth adaptation / L. Sheibak [et al.] // Archives of perinatal medicine. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 106–110.

## ANESTHESIA AT CESAREAN SECTION AND BIOGENIC AMINES IN UMBILICAL CORD BLOOD SERUM OF FULL-TERM NEWBORNS

**Pratasevich T.S., Sheibak L.N.**

*Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** Serotonin and catecholamine metabolism in umbilical cord blood serum of full-term newborn infants after caesarian section, depending on anesthesia, was analyzed. It has been shown that in the cord blood serum of children after cesarean section under spinal anesthesia in mothers, serotonin, tryptophan and 5-hydroxytryptophan levels decreased, but in this group of newborns a more favorable period of early neonatal adaptation was observed in comparison with the group of children after operative delivery under endotracheal anesthesia. In cesarean section under endotracheal and spinal anesthesia, unidirectional changes in catecholamine metabolism in the form of a decrease of dopamine metabolites were detected in newborns.

**Keywords:** newborns, full-term, serotonin, catecholamines, anesthesia, cesarean section

*Поступила 14.06.2017*

## ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОД РОДОВ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

**Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Комарова Ю.Ю., Лагуто С.Н., Стасевич С.М.**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Статья посвящена особенностям течения беременности при гипотиреозе и особенностям ведения родов у беременных с гипотиреозом. Проанализированы показатели гормонов щитовидной железы, проводимая коррекция в лечении гипотиреоза, изучены особенности патоморфологических исследований последов.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, тироидные гормоны, беременность, фетоплацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод, послед, хориоамнионит, интервиллузит, децидуит.

**Ведение.** Актуальность проблемы гипотиреоза в практике врачей различных специальностей несомненна, поскольку при дефиците тироидных гормонов, необходимых для нормального функционирования практически каждой клетки организма человека, развиваются тяжелые изменения всех без исключения органов и систем. Дефицит гормонов щитовидной железы оказывает негативное влияние на здоровье населения, особенно беременных и кормящих женщин. Актуальность проблемы диагностики и лечения гипотиреоза у женщин репродуктивного возраста определяется высокой частотой бесплодия, акушерских и перинатальных осложнений, среди причин которых значительную роль играет сниженная функция щитовидной железы. Беременная женщина с гипотиреозом имеет повышенный риск акушерских осложнений: внутриутробная гибель плода, гипертензия, отслойка плаценты, перинатальные осложнения. Терапия тироидными гормонами значительно улучшает исход беременности. Частота эндокринной патологии у беременных женщин за последние годы увеличивается не только в нашей стране, но и за рубежом.

**Цель исследования:** изучение влияния гипотиреоза на течение и исход беременности.

**Материалы и методы исследования.** На базе УЗ “1 ГКБ” проведен ретроспективный анализ 75 историй родов за 2015 год. Контрольную группу составили 35 историй родов без диагноза гипотиреоза. Для анализа результатов исследования использовалась программа STATISTICA 6.0, применялись тесты Фишера и Хи-квадрат.

**Результаты исследования и обсуждение.** Средний возраст пациенток составил 29,63 ±4,12 лет, вариация от 19 до 36 лет. Для исследования отбирались истории беременных женщин с гипотиреозом, при этом исключалась другая эндокринная патология, тяжелые соматические заболевания, тяжелый гестоз, случаи клинических проявлений инфекций половых путей. Для анализа эндокринной патологии учитывались уровни ТТГ, Т4 свободного, АТ-ТПО в первом триместре беременности.

При изучении историй болезней 75 пациенток контрольной группы была выявлена следующая патология щитовидной железы: субклинический гипотиреоз отмечался у 59,0% обследованных беременных женщин, аутоиммунный тиреоидит – у 21%, узловой зоб – у 8,0%, ИГТТ – у 7%, послеоперационный гипотиреоз был диагностирован в 5,0% случаев.

При сборе анамнеза у обследуемых беременных женщин было выявлено, что у 12% женщин из основной группы имели случаи неразвивающейся беременности в прошлом, в контрольной группе данный показатель составил 5,7%.

Нами выявлено, что течение настоящей беременности у женщин с гипотиреозом осложнилось: кольпитом – в 78,87% случаев, анемией – в 57,3%, ХФПН – 48,9%, ОРВИ – 46,05%, имела место угроза прерывания беременности в 45,5% случаев, присоединение гестоза легкой степени – 39,73%, наличие ИЦН – 9,3% случаев.

При изучении контрольной группы данные показатели составили: анемия беременных легкой степени – 20,0%, ХФПН – 14,3%, ОРВИ – 31,4%, угрозой прерывания беременности – 14,2%, гестоз легкой степени – 11,4%, ИЦН – 5,7% случаев соответственно (таблица 1).

Таблица 1 – Осложнения беременности

Осложнения течения беременности	Основная группа, %		Контрольная группа, %	
Кольпит	59	78,87		
Анемия	43*	57,3	15	20
ХФПН	29*	48,9	5	14,2
ОРВИ	35*	46,6	11	31,4
Угроза прерывания беременности	34*	45,5	5	14,2
Гестоз легкой степени	30*	39,73	4	11,4
ИЦН	7	9,3	2	5,7

Примечание

\* – при  $p < 0,05$  в сравнении с контролем

Течение родов у беременных с гипотиреозом в основной группе осложнялось: ПИОВ в 44% случаев, 1-й слабостью родовой деятельности в 21,3%. В группе контроля ПИОВ и 1-я слабость родовой деятельности составили по 11,4% (таблица 2).

Таблица 2 – Осложнения родов

Осложнения течения родов	Основная группа, абсолютное количество, %		Контрольная группа, абсолютное количество, %	
ПИОВ	33*	44	4	11,4
1-я слабость родовой деятельности	16	21,3	4	11,4

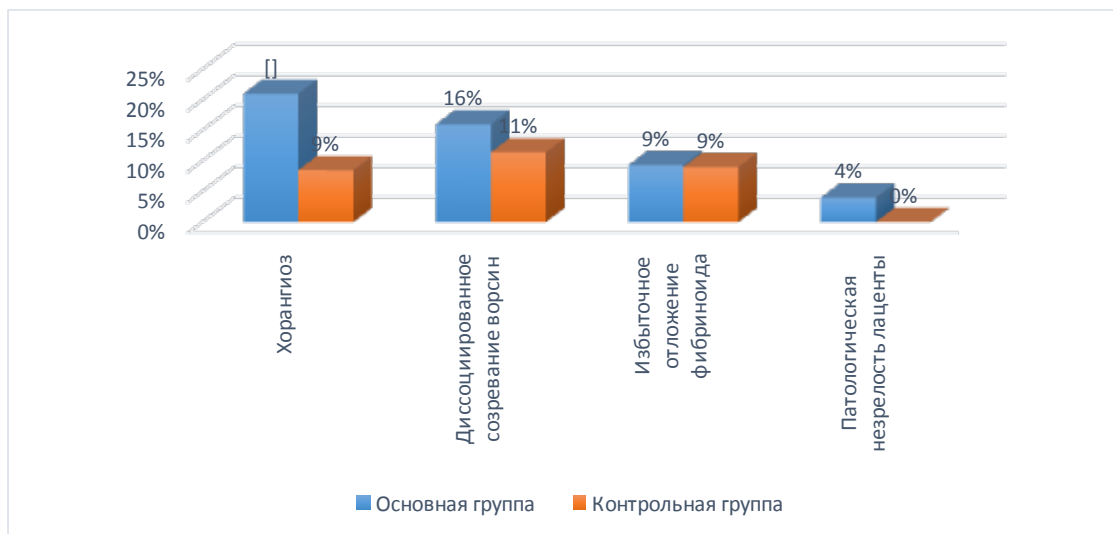
Примечание

\* – при  $p < 0,05$  в сравнении с контролем

При изучении патоморфологических исследований последов выявлено: в основной группе было преобладание хорангиоза – 21% случаев ( $p < 0,05$ ) и диссоциированного созревания ворсин хориона – 16% случаев по сравнению с контрольной группой, что характерно для такого осложнения

беременности, как ХФПН. Также в основной группе было выявлено избыточное отложение фибриноида – 9% случаев, патологическая незрелость плаценты – 4% случаев.

Патоморфологические изменения последа в контрольной группе выглядели следующим образом: хорангиоз – 9% случаев, диссоциированное созревание ворсин – 11%, избыточное отложение фибриноида – 9%, патологическая незрелость плаценты – 0% (рисунок 1).



**Рисунок 1 – Патоморфологические изменения последа в обеих группах**

Частота воспалительных изменений в виде очагового хориоамнионита, интервиллuzита, децидуита достоверно не отличались в сравниваемых группах.

Проведенные нами исследования показали, что гипотиреоз приводит к выраженным осложнениям течения беременности и родов, проявляющимся анемией беременных, угрозой прерывания беременности, ХФПН, длительным течением латентных инфекций урогенитального тракта. При гипотиреозе среди патоморфологических изменений последа преобладали хорангиоз и диссоциированное созревание ворсин хориона.

По данным литературы выявлено, что во время беременности отмечается усиление почечного клиренса йода, что приводит к увеличению потребности в йоде. Значительное количество йода, поступающего в организм беременной женщины, расходуется на нормальное функционирование фетоплацентарного комплекса, что при наличии йод-дефицита приводит к развитию ХФПН.

#### **Выводы**

1. Всем женщинам в Республике Беларусь, с учетом имеющегося йод-дефицита, а также достаточно высокой распространенности аутоиммунного тиреоидита и носительства АТ-ТПО, необходим прегравидарный скрининг гормонов щитовидной железы и своевременная компенсация гипотиреоза, а также тщательный мониторинг течения беременности и родов, коррекция выявленных осложнений.

2. Необходимо исследование уровня ТТГ на ранних сроках беременности.

3. Тактика лечения гипотиреоза во время беременности отличается от лечения небеременных женщин. При беременности обязательным является лечение как манифестного, так и субклинического гипотиреоза. Кроме того, если терапию обычно начинают с 25–50 мкг в сутки с постепенным ее увеличением на 25–50 мкг каждые 2–4 недели до полной заместительной терапии, то во беременности полная заместительная терапия назначается сразу.

4. Во беременности для оценки адекватности заместительной терапии гипотиреоза, помимо определения ТТГ, обязательно тестирование св.Т4.

5. Все беременные женщины, проживающие в йод-дефицитных регионах, должны на протяжении всей беременности и периода лактации принимать профилактические дозы калия йодида по 150–200 мкг/сутки, либо в составе поливитаминов, либо в качестве лекарственных препаратов (Йодомарин). Прием вышеуказанных доз калия йодида не противопоказан для лиц с аутоиммунным гипотиреозом, поскольку физиологические дозы йода не оказывают негативное влияние на течение аутоиммунного тиреоидита.

6. Женщины, у которых во время беременности выявлены высокие уровни АТ-ТПО (>200 Ед/мл) при нормальных уровнях ТТГ и св.Т4, должны быть обследованы через 1,5–3 мес. после родов и далее наблюдаться у эндокринолога в связи с высокой вероятностью развития гипотиреоза.

#### Литература

1. Фадеев В.В., Перминова С.Г., Назаренко Т.А., Корнеева И.Е., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. «Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщин». Пособие для врачей. ООО «Энни» МАИ-ПРИНТ, Москва, 2009, 235 с.
2. Фадеев В.В., Лесникова С.В., Мельниченко Г.А. Клиническая тиреодология. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 17–31.
3. Платонова Н.М. Преимущества безлактозной формы препарата L – тироксин в терапии гипотиреоза. 2013.– №1 – С. 7–12.
4. Cooper DS. Clinical practice: Subclinical hypothyroidism. N Engl J Med. 2001; 345: 260–265.
5. Toft A.D. Clinical practice: Subclinical hyperthyroidism. N Engl J Med. 2001; 345: 512–516.

### PREGNANCY AND BIRTH OUTCOMES IN HYPOTHYROIDISM

**Savickaya V.M., Korshikova R.L., Akulich N.S., Komarova Y.Y., Laguto S.N., Stasevich S.M.**

*Belarusian state medical University  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary:** the article is devoted to peculiarities of pregnancy with hypothyroidism and peculiarities of labor management in pregnant women with hypothyroidism. Analyzed the performance of thyroid hormones, the ongoing correction in the treatment of hypothyroidism, the peculiarities of pathomorphological studies of the placenta.

**Key words:** hypothyroidism, thyroid hormones, pregnancy, fetoplacental insufficiency, premature rupture of membranes, placenta, chorioamnionitis, intervillous, deciduas.

*Поступила 03.07.2017*

### КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ СУБИНВОЛЮЦИИ МАТКИ У РОДИЛЬНИЦ С ПРИМЕНЕНИЕМ УФОК И ВЛОК

**Семенцова С.В.<sup>1</sup>, Сурова Н.А.<sup>2</sup>, Станько Д.Э.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

*г. Гродно, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно»*

*г. Гродно, Республика Беларусь*

**Резюме.** В статье представлены результаты эффективности применения УФОК и ВЛОК в составе комплексного лечения субинволюции матки. Установлено, что использование лечебных и детоксикационных эффектов УФОК и ВЛОК у родильниц с субинволюцией матки способствует снижению длительности пребывания в стационаре, позволяет быстрее ликвидировать признаки общей интоксикации (общая слабость, чувство недомогания), нормализовать показатели гемограммы и темпы инволюции матки в послеродовом периоде.

**Ключевые слова:** субинволюция матки, УФОК, ВЛОК, комплексное лечение.

**Введение.** Послеродовые гнойно-септические заболевания до сих пор остаются одной из важных проблем акушерства, занимая свое место в пятерке основных причин материнской заболеваемости и смертности. Не менее актуальной является проблема нарушения сократительной активности матки в послеродовом периоде. Послеродовая субинволюция матки до настоящего времени не имеет однозначного определения. Некоторые авторы относят субинволюцию матки к послеродовым септическим заболеваниям, или рассматривают ее в качестве предстadium послеродового эндометрита, не выделяя как самостоятельное осложнение пуэрперия [1]. Традиционное широкое использование антибиотикотерапии в больших дозах и длительными курсами часто приводит к затяжному течению воспалительного процесса и возникновению антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов с развитием атипичных, стертых форм эндометрита, нарушая микроэкологию влагалища и кишечника с развитием дисбактериоза. В последние годы многие клиницисты уделяют большое внимание экстракорпоральным методам терапии. Известно, что УФОК и ВЛОК оказывают иммуностимулирующее действие, снижают концентрацию циркулирующих иммунных комплексов, стабилизируют систему антиоксидантов организма, обеспечивают эффективную коррекцию микроциркуляции и агрегатного состояния крови [2].

**Цель исследования** – совершенствование комплексной терапии у родильниц с субинволюцией матки путем использования УФОК и ВЛОК.

**Материалы и методы исследования.** В исследование были включены 96 рожениц акушерско-обсервационного отделения УЗ «ГКБСМП г. Гродно» в возрасте от 19 до 40 лет. Группу контроля составили 25 практически здоровых родильниц с физиологическим течением беременности, родов и послеродового периода, отсутствием очагов острой инфекции. Две основные группы: 1-я основная – 35 родильниц с субинволюцией матки, получавших антибактериальную, утеротоническую терапию, 3–5 сеансов УФОК и ВЛОК, 2-я основная группа включала 36 родильниц с субинволюцией матки, получавших только антибактериальную, утеротоническую терапию. Курс лечения УФОК и ВЛОК включал от 3 до 5 сеансов согласно общепринятым методикам. Для оценки эффективности лечения родильниц использовались клинические, специальные, лабораторные, статистические методы исследования. Статистический анализ проводили с использованием STATISTICA 10.0. Для сравнения переменных использовали тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Нулевая гипотеза (об отсутствии различий между переменными) отвергалась на уровне значимости  $\alpha=0,05$ , ( $p<0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Средний возраст рожениц в обеих основных группах не отличался и составил  $32,2\pm 5,21$  лет,  $30,9\pm 5,3$  лет – в сравнительной группе. Анализ структуры соматической патологии у обследованных родильниц показал, что наиболее часто встречаемыми явились заболевания мочевыводящих путей (в I основной группе – 38,8% случаев, в группе сравнения – 33,4%) и ЛОР – органов (42,8% и 40,0% соответственно). При изучении становления менструальной функции было выявлено, что у женщин обеих основных групп и группы контроля возраст наступления менархе без достоверных различий и составил  $13,3\pm 1,5$  лет. Характер менструальной функции (регулярность, периодичность, болезненность) в основных группах также достоверно не различался ( $p>0,05$ ). Однако каждая третья женщина основных групп имела нарушения менструальной функции по типу менометроррагий (33,5% – в I основной и 32,0% – во 2 основной, 15% – в группе сравнения,  $p<0,05$ ).

Из данных анализа репродуктивной функции, достоверных различий в количестве беременностей в I и II основных группах выявлено не было. В I основной группе преобладали повторнородящие, но первородящие женщины (40,0%), повторнородящие составили 37,1%, 34,0% и 38% во II основной группе соответственно. Наличие инструментальной ревизии стенок матки в анамнезе после самопроизвольных и медикаментозных прерываний, а также в пуэрперии после предыдущих беременностей отмечалось фактически у каждой второй пациентки в обеих основных группах, что достоверно повышает риск возникновения воспалительных заболеваний органов женской репродуктивной системы, в том числе у родильниц.

Основными жалобами пациенток обеих основных групп были общая слабость и чувство недомогания. Не было отмечено ни одного случая гипертермии, выраженных болей внизу живота либо гнойных выделений с неприятным запахом. При влагалищном исследовании у пациенток обеих основных групп на 4–5 сутки в 100% случаев отмечалась размягченная консистенция матки на фоне увеличения размеров до 13–15 недель беременности, болезненность ее при пальпации встречалась у 85,7% родильниц I группы и у 80,6% – во II основной группе. Более чем в 90% случаев отмечались мутные выделения из половых путей.

Исходные показатели периферической крови, исследованные до начала проводимой терапии, у пациенток изучаемых групп достоверно не различались. Среднее содержание лейкоцитов до начала лечения было выше нормы в обеих основных группах и составило  $15,2\pm 3,27\cdot 10^9/\text{л}$  в I основной группе,  $14,8\pm 3,3\cdot 10^9/\text{л}$  и II основной группе, при значении  $9,62\pm 2,27\cdot 10^9/\text{л}$  в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Под воздействием УФОК и ВЛОК происходило достоверное уменьшение лейкоцитоза до  $9,1\pm 3,5\cdot 10^9/\text{л}$  на 3 сутки терапии ( $p<0,01$ ). В лейкоцитарной формуле у всех пациенток имел место сдвиг влево, что выражалось в повышении содержания палочкоядерных нейтрофилов до  $9,7\pm 2,28\%$  в I группе и до  $9,9\pm 2,3\%$  – во 2 основной II группе ( $p>0,05$ ), при значении  $4,07\pm 1,07\%$  в группе контроля ( $p<0,05$ ). В I основной группе после сеансов УФОК и ВЛОК происходило достоверное снижение их числа на 3–4 сутки терапии до  $3,8\pm 2,5\%$ , что свидетельствует о резком уменьшении активности воспалительного процесса ( $p<0,01$ ). Во 2 основной группе отмечалось недостоверное ( $p>0,05$ ) снижение данного показателя ( $7,0\pm 2,9\%$ ) даже на 4–5 сутки проводимого лечения и достигалось значений группы контроля только к 6–8 суткам. У родильниц обеих основных групп до начала проведения терапии отмечалась лимфопения:  $13,3\pm 5,1\%$  – в I основной группе,  $13,1\pm 6,1\%$  – во II основной группе ( $p>0,05$ ),  $22,4\pm 5,4\%$  – в сравнительной группе ( $p<0,05$ ). В I основной группе к 4–5 суткам после начала УФОК и ВЛОК число лимфоцитов достоверно отличалось по сравнению с исходными значениями и достигало нормальных значений группы сравнения ( $p<0,01$ ), что свидетельствует об адекватной активации иммунной системы у пациенток I основной группы в ответ на проводимую терапию. Во II группе подобные значения достигались лишь к 6–7 суткам лечения. Содержание сегментоядерных лейкоцитов, исходно не различавшееся между основными группами и составляющее  $66,5\pm 5,6\%$ , в ходе лечения достоверно снижалось в I основной группе (с  $76,6\pm 9,8\%$  до  $66,1\pm 9,2\%$ ) ( $p<0,01$ ), в то время как во 2 основной группе отмечалась лишь тенденция к их снижению

(с  $74,7 \pm 7,8\%$  до  $69,4 \pm 3,8\%$ ). Следует отметить, что улучшение клинической симптоматики и процесса инволюции матки нами отмечено в прямо пропорциональной зависимости от динамики позитивных изменений основных показателей капиллярной крови.

Достоверное снижение содержания лейкоцитов и более быстрая нормализация лейкоцитарной формулы в процессе проведения УФОК и ВЛОК свидетельствует о купировании системной воспалительной реакции и повышении чувствительности тканей к лекарственным субстратам. Происходит восстановление чувствительности рецепторов и деблокирование рецепторного аппарата, связывающегося с лекарственными средствами, что приводит к повышению чувствительности организма к медикаментозной терапии.

**Заключение.** По нашему мнению, изучение динамики клинического течения субинволюции матки выявило существенные преимущества использования УФОК и ВЛОК в составе комплексной терапии данного послеродового осложнения. За счет одновременного воздействия на различные патогенетические звенья воспалительного процесса, УФОК и ВЛОК позволяет добиться значительного улучшения лабораторных показателей и способствует ускорению процесса инволюции матки на фоне антибактериальной и утеротонической терапии, сохранить репродуктивную функцию у женщин с инфекционными осложнениями после родов. При этом сокращается количество койко-дней, проведенных роженицей в стационаре, и сроки лечения в среднем на 2,5 дня, что немаловажно для кормящей матери. Безопасность и отсутствие осложнений позволяют рекомендовать процедуру УФОК и ВЛОК в составе комплексной терапии послеродовых гнойно-септических осложнений.

#### Литература

1. Устюжанина, Н.В. Прогнозирование осложненного течения послеродового периода с использованием коэффициента инволюции матки / Н.В. Устюжанина // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29, №. 2. – С. 77–83.
2. Абрамченко, В.В. Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии / В.В. Абрамченко, Д.Ф. Костючек, Э.Д. Хаджиева. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. – 363 с.

### COMPLEX THERAPY OF UTERINE SUBNOVOLITION IN WOMEN AFTER LABOR WITH APPLICATION OF UVBI AND ILBI

Sementsova S.<sup>1</sup>, Surova N.<sup>2</sup>, Stanko D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno City Clinical Hospital of Emergency Care  
Grodno, Republic of Belarus

**Summary.** The article presents the results of the effectiveness of the use of UVBI and ILBI within the complex treatment of the uterine subinvolution. It has been established that the use of therapeutic and detoxifying effects of ILBI and UVBI in puerperas with subinvolution of the uterus helps to reduce the length of period in the hospital, allows to eliminate the signs of general intoxication (general weakness, ailment), normalize hemogram parameters and rates of involution of the uterus in the postpartum period.

**Key words:** uterine subinvolution, UVBI, ILBI, complex treatment

Поступила 20.07.2017

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Солонко И.И.<sup>1</sup>, Скрягина Е.М.<sup>1</sup>, Пересада О.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме:** проведен анализ амбулаторных карт, историй болезни, историй родов 39 пациенток с туберкулезом легких для оценки течения и исходов беременности. Установлено, что туберкулез и беременность – неблагоприятное сочетание, следует проводить консультирование пациенток и ориентировать их на предохранение от незапланированной беременности. Если беременность все же наступает, то своевременное лечение туберкулеза в соответствии с моделью лекарственной чувствительности в большинстве случаев дает возможность ее благополучного исхода.

**Ключевые слова:** туберкулез, беременность, исходы беременности.

**Введение.** В настоящее время эпидемическая ситуация по туберкулезу в Республике Беларусь характеризуется как достаточно контролируемая. На протяжении 2006–2015 гг. самая высокая заболеваемость туберкулезом среди женщин сохранялась в молодой репродуктивной группе 25–34 лет, несмотря на снижение показателя с максимального значения 41,8 на 100 тыс. в 2006г. до 22,8 на 100 тыс. в 2015г., или на 45,5% [5Рe]. Особенно сложные проблемы перед практическим здравоохранением возникают при сочетании туберкулеза с беременностью. Согласно постановления Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 10.12.2014 №88 «Об установлении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» активный туберкулез всех локализаций является медицинским показанием для искусственного прерывания беременности со стороны матери. Но в данном вопросе нельзя не принимать во внимание и желание женщины стать матерью. Окончательное решение о вынашивании беременности зависит от матери. О взаимовлиянии туберкулеза и беременности нет единого мнения, существуют различные, порой прямо противоположные точки зрения. Одни считают, что беременность, роды, период лактации способствуют возникновению туберкулеза, вызывают обострение и ухудшают его течение [1,2,6]. Другие высказывают мнение, что беременность не является фактором, способствующим развитию туберкулеза, а туберкулез, в свою очередь, не является прямым медицинским показанием для прерывания беременности [3,4].

**Цель.** Оценка течения и исходов беременности у женщин, больных туберкулезом.

**Материалы и методы исследования.** Ретроспективно проанализированы амбулаторные карты, истории болезни, истории родов 39 женщин, больных туберкулезом легких, которые находились на лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» и были родоразрешены в роддомах г.Минска в 2010–2015 годах. Проанализированы исходы беременности у данных пациенток.

**Обсуждение.** Средний возраст беременных женщин составил 27,1±5,1 лет. Женщины имели высшее или среднее специальное образование в 78% случаев. Большое количество беременных (более 60%) имели вредные привычки – никотиновую зависимость. Наиболее часто встречалась инфильтративная форма туберкулеза – 89,1%, по одному случаю были представлены диссеминированной, фиброзно-кавернозной и очаговой формами. Наличие распада легочной ткани встречалось у большинства женщин. Бактериовыделение было выявлено в 26 (67%) случаев. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза встречалась в 22 (84,6%) случаях бактериовыделения. Преобладала множественная лекарственная устойчивость (устойчивость как минимум к изониазиду и рифампицину) – 20 (76,9%) пациенток. В том числе у троих определялась широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) и у 7 – преШЛУ. ШЛУ – это устойчивость к любому фторхинолону и как минимум к одному из трех инъекционных противотуберкулезных лекарственных средств в дополнение к множественной лекарственной устойчивости. У 27 (69,2 %) пациенток диагноз туберкулеза был установлен до наступления беременности, у 3 (7,7%) женщин активный туберкулез был выявлен во время настоящей беременности и у 9 (23%) был диагностирован в течение 3 месяцев после родов. Тщательный сбор анамнеза, правильный выбор диагностических мероприятий позволили своевременно верифицировать у них туберкулез. Всем беременным при подтверждении диагноза туберкулеза легких в обязательном порядке назначалось лечение в соответствии с моделью лекарственной чувствительности и учетом распространенности процесса и его тяжести. У женщин с диагностированным туберкулезом во время беременности в 2 случаях произошли срочные роды через естественные родовые пути, одна пациентка прервала беременность в сроке 19–20 недель. У всех женщин с диагностированным туберкулезом после родов роды произошли в срок. В 3 случаях (33,3%) пациентки родоразрешались путем операции кесарева сечения, что несколько выше в сравнении с данными по Республике Беларусь в целом. У пациенток с наступившей беременностью на фоне имеющегося туберкулеза в половине случаев (14 случаев – 51,6%) беременность была прервана искусственным путем, причем у каждой четвертой женщины в позднем сроке. Высокая частота аборт в большинстве случаев связана с убеждением в отрицательном влиянии туберкулеза на беременность. 13 женщин отказались прерывать беременность. В 84,6% у них произошли срочные роды. Из них в 2 случаях роды были оперативными: в одном случае путем операции кесарева сечения, в другом – с использованием акушерских щипцов. В 2 случаях произошли преждевременные роды. Следует отметить, что это были пациентки, которые отказались от лечения туберкулеза.

**Заключение.** Туберкулез и беременность – неблагоприятное сочетание, следует проводить консультирование пациенток и ориентировать их на предохранение от незапланированной беременности. Если беременность все же наступает, то своевременное лечение туберкулеза в соответствии с моделью лекарственной чувствительности в большинстве случаев дает возможность пролонгировать беременность до сроков наступления срочных родов.



#### Литература

1. Кульчавеня Е. В. Туберкулез и беременность / Е. В. Кульчавеня, Т. А. Рейхруд // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 6.
2. Лютина Е.И. Случай врожденного туберкулеза / Е.И. Лютина, Ф. К. Манеров // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3, – С. 64–66.
3. Особенности течения и эффективность терапии туберкулеза легких у беременной женщины / М. В. Павлова, Н. В. Сапожникова, Л. И. Арчакова и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3, – С. 67–71.
4. Особенности течения туберкулеза на фоне беременности / А. В. Мордык, Е. Н. Кравченко, Г. А. Валеева, Л. В. Пузырева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 2 (144). – С. 87–91.
5. Эпидемиология туберкулеза в Беларуси на рубеже XX–XXI веков (1996–2005гг.) и на современном этапе (2006–2015гг.) / Г.Л. Гуревич, А.С. Дубровский, Е.М. Скрагина [и др.] // Материалы международной научно-практической конференции. – Минск. – 2016. – С. 4–19.
6. Tuberculosis in perinatal stage. A challenge to the binomial care mother-son/ Report of two cases / R. Martinez-Veronica, L. Lopez-Vargas, L. M/ Avalos-Huizar et al. // Ginecol. Obstet. Mex. – 2014. – Vol. 3, P. 82–88.

## THE COURSE AND OUTCOMES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH TUBERCULOSIS

Salonka I.I.<sup>1</sup>, Skrahina A.M.<sup>1</sup>, Peresada O.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*The Republican Scientific and Practical Centre of pulmonology and phthisiology  
Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The analysis of medical documentation of 39 patients with a pulmonary tuberculosis for assessment of course and results of pregnancy is carried out. It is established that tuberculosis and pregnancy – an adverse combination, it is necessary to carry out consultation of patients and to focus them on preservation from unplanned pregnancy. Nevertheless if pregnancy occurs, well-timed treatment of tuberculosis according to model of medicinal sensitivity in most cases gives the chance of successful result.

**Key words:** tuberculosis, pregnancy, pregnancy outcomes.

*Поступила 17.07.2017*

## ТУБЕРКУЛЕЗ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Солонко И.И., Авчинко В.П.

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

**Резюме.** В данной статье представлен анализ клинического случая туберкулеза молочной железы. Решающее значение для диагностики туберкулеза имеет обнаружение микобактерий туберкулеза, туберкулезных гранул или клеток Пирогова-Лангханса в биологических материалах. Необходимо включать в ряд дифференциальной диагностики данную редкую патологию.

**Ключевые слова:** туберкулез молочной железы, карцинома молочной железы, гранулематозное воспаление, мастит.

**Введение.** Туберкулез молочной железы – редко встречающаяся форма внелегочного туберкулеза. Впервые была описана врачом Купером в 1929 году [1]. По данным литературы туберкулез молочной железы встречается менее чем в 0,1% из всех поражений молочной железы в развитых странах и менее чем в 4–4,5% случаев в развивающихся странах, где туберкулез находится на эпидемически значимом уровне [2,3]. На сегодняшний момент, данная патология молочной железы является проблемой развивающихся стран. Однако, случаи поражения могут встречаться и в развитых странах в связи с увеличением гериатрических пациентов, особенно с иммуносупрессией, распространением лекарственно устойчивых штаммов *M.tuberculosis* [4], ростом количества пациентов с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез молочной железы необходимо дифференцировать с карциномой молочной железы, пиогенными абсцессами [2], неспецифическими маститами. Однако и другие гранулематозные повреждения, такие как саркоидоз, грибковые инфекции и различные гранулематозные реакции должны быть исключены [4]. Туберкулез молочной железы как изолированная форма встречается крайне редко [5]. К первичной форме туберкулеза молочной железы наиболее восприимчивы женщины репродуктивной возрастной группы от 21 до 40 лет, особенно в период лактации в связи с внутритротоковым инфицированием [6]. Вторичная форма туберкулеза

молочной железы развивается вследствие гематогенной диссеминации (например, из легких), ретроградного распространения из лимфатических узлов подмышечной области и из прилежащих к молочной железе смежных структур: из грудины, ребер, плечевых суставов [7]. С одинаковой частотой туберкулезом поражается левая и правая молочная железа, реже, в 3% случаев, – обе одновременно [8]. Для пациентов с внелегочным туберкулезом (в том числе с туберкулезом молочной железы) нет патогномоничных симптомов, специфических изменений в гемограмме, не характерны симптомы интоксикации. Все это затрудняет своевременную диагностику.

**Цель исследования.** Анализ диагностической задачи, связанной с диагностикой вторичного туберкулеза молочной железы.

**Материалы и методы исследования.** Представлены данные комплексного обследования пациента с вторичным туберкулезом молочной железы.

В качестве примера приведем историю болезни А., 49 лет. Работает посудомойкой на предприятии общественного питания. В анамнезе контакт с сожителем, который болел туберкулезом. Ранее туберкулезом не болела. Состоит на учете по ВИЧ-инфекции, получает антиретровирусную терапию. В январе 2017 года получила травму левой молочной железы. В марте этого же года пациентка обнаружила образование в области левой молочной железы. Обратилась к хирургу по месту жительства. Был диагностирован воспалительный процесс молочной железы и назначен курс неспецифической противовоспалительной терапии. Эффекта от лечения не получено. В мае месяце выявлена отрицательная динамика заболевания – появился свищ в проекции образования. Пациентка была направлена к онкологу для исключения рака молочной железы. После гистологического исследования был заподозрен туберкулез и пациентка была направлена к фтизиатру.

При осмотре (июль 2017 года): рост 168 см, вес 81 кг, МРИ – 29. Состояние удовлетворительное.

Правая молочная железа без патологических изменений. Левая молочная железа деформирована, умеренно увеличена в размерах. В нижне-внутреннем квадранте кожа втянута, имеется изъязвление с отделяемым желтого цвета.



**Рисунок 1 – Деформация молочной железы с формированием свища при туберкулезе молочной железы**

При пальпации в нижних и верхнем внутреннем квадрантах определяется умеренно болезненный неоднородный конгломерат узлов с нечеткими контурами размером 10х5мм. Отделяемого из соска нет. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Показатели гемограммы, биохимического анализа крови в пределах нормальных значений.

На компьютерной томографии легких и средостения: картина очагового процесса в нижней доле слева, может соответствовать проявлениям специфического процесса. Абсцедирующий воспалительный процесс левой молочной железы с формированием свищевого хода.

При ультразвуковом исследовании левой молочной железы в проекции нижних и в верхнем внутреннем квадрантах лоцируется гипоэхогенное образование, неоднородной структуры с

гиперэхогенными включениями, с четкими, неровными контурами, размерами до 10х4,5 см (рис. 2). Зон патологической васкуляризации не выявлено. Лимфатические узлы не увеличены. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена.



**Рисунок 2 – УЗ-картина при туберкулезе молочной железы**

Данное образование имеет свищевой ход до 9,8мм, открывающийся на поверхности кожи в проекции нижне-внутреннего квадранта

При гистологическом исследовании биопсийного материала определялись фокусы некроза и продуктивного гранулематозного воспаления с клетками Пирогова-Лангханса.

В отделяемом из свища при посеве на традиционную среду и исследовании с использованием системы VastecMGIT 960 выделена культура *M.tuberculosis* с сохраненной чувствительностью. Молекулярно-генетическое исследование методом GeneXpertMTB/Rif – выделена ДНК МБТ Rif чувствительна.

Установлен диагноз: инфильтративный туберкулез левого легкого, туберкулез левой молочной железы, осложненный образованием свища. Назначено химиотерапевтическое лечение.

**Выводы.** На сегодняшний день туберкулез молочной железы в структуре внелегочного туберкулеза встречается не часто. Однако необходимо помнить о возможности туберкулезного поражения молочной железы у лиц с иммунодефицитными состояниями, а также в регионах с высоким уровнем туберкулезной инфекции. Необходимо включать в ряд дифференциальной диагностики данную редкую патологию, особенно, при отсутствии положительной динамики при лечении воспалительного процесса в молочной железе.

Несмотря на наличие комплекса различных современных диагностических методов, решающее значение для диагностики туберкулеза имеет обнаружение микобактерий туберкулеза, туберкулезных гранул или клеток Пирогова-Лангханса в биологическом материале.

#### **Литература**

1. Mallika Tewari, Shukla H.S. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical feature and management // Indian J. Med. Res. 122. – August, 2005. – P. 103–110.
2. Mammary Tuberculosis: A case series of six patients and review of literature / Shweta Rana, Puja Sharma, Pawan Singh, Rajesh Chaurasia // SEAJCRR. – 2017. – P. 969–978.
3. Sushil G Kachewar, Smita B Sankaye, Devidas S Kulkarni. Ultrasound review of seven cases of breast tuberculosis // Internet Journal of Medical Update. – 2013. – P. 58–61.
4. Murat Kapan, Mehmet Toksoz. Tuberculosis of Breast // European Journal of General Medicine. – 2010. – P. 216–219.
5. Hiremath B.V., Subramaniam N. Primary breast tuberculosis: diagnostic and therapeutic dilemmas // Breast Dis. – 2015.
6. Faradaei-Araghi M. Breast tuberculosis: report of eight cases // Arch. Iran Med. – 2008. – P. 463–465.
7. Травина М.Л., Попов А.Г., Муртазалиева А.А. Клинический случай первичного туберкулеза молочной железы // REJR. – 2016. – P. 123–127.

## BREAST TUBERCULOSIS. A CASE STUDY

Solonko I.I., Auchynka V.P.

*The Republican Research and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The objective of the study was to analyze the diagnostic challenge associated with diagnostic secondary breast tuberculosis. The detection of mycobacteria tuberculosis, tuberculosis granulomas or Pirogov-Langhans cells in the material is crucial for the diagnosis of tuberculosis. It is need to include this rare pathology in a series of differential diagnostics.

**Key words:** breast tuberculosis, breast cancer, tuberculosis granulomas, mastitis.

*Поступила 31.08.2017*

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА С ЦЕЛЮ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Тамилина Ю.С.<sup>1</sup>, Вербицкий В.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УЗ «1-я центральная клиническая поликлиника Центрального района г. Минска»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Миому матки выявляют в среднем у 80% женщин (по данным аутопсийных исследований). Клинически миома матки проявляется у каждой третьей женщины репродуктивного возраста. Снижение качества жизни, нетрудоспособность, репродуктивные потери говорят о высокой значимости проблемы, необходимости систематизации знаний и выработки рациональной тактики диагностики, лечения, профилактики рецидива роста миомы матки. В работе представлены результаты использования улипристала ацетата с целью профилактики рецидива миомы матки после консервативной миомэктомии и метропластики у женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** миома матки, улипристала ацетат, репродуктивная функция, восстановление, послеоперационный период, профилактика.

**Введение.** Миома матки – моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически изменённых гладкомышечных клеток миометрия. Согласно патоморфологическому определению, к структурам под общим названием «миома» относят опухолеподобные доброкачественные образования, являющиеся разнообразными по характеру строения, патогенетическим особенностям развития и биологическим особенностям роста. По данным литературы, в развитии гормонозависимых гиперпластических заболеваний матки наибольшее значение придают роли тканевых рецепторов стероидных гормонов. Миома матки является самой распространенной доброкачественной опухолью матки, клинические проявления которой являются частой причиной нетрудоспособности, снижения качества жизни. Миому матки диагностируют у 30–35% женщин репродуктивного возраста, чаще в позднем репродуктивном возрасте. Проблемы изучения факторов этиологии и патогенеза остаются в центре внимания исследователей в мировом научном сообществе. Ряд ключевых положений генеза миомы матки до настоящего времени остаётся дискуссионным. В основе развития миомы матки лежат сложные многоэтапные иммунопатологические механизмы. Следует отметить, что в последнее время накапливается всё больше данных о том, что полиморфизм ряда генов имеет важное значение в формировании предрасположенности к миоме матки [1]. Необходимо выделить, что в формировании миомы матки может быть задействовано более чем 100 генов [1]. В данном аспекте идентификация генов, вовлечённых в патогенез, является важной медико-генетической задачей, решение которой способствует формированию фундаментальных представлений о патогенезе миомы матки, а также позволит прогнозировать риск развития и характер течения опухолевого процесса у каждой пациентки [2]. Работы, посвящённые молекулярно-генетическим аспектам миомы матки в Республике Беларусь, отсутствуют. Результаты мультицентровых близнецовых исследований, а также анализ заболевания у лиц со множественными наследственными маточно-кожными миомами подтверждают роль генетических факторов в патогенезе этих опухолей, в особенности – нарушения функционирования

генетического аппарата соматических клеток гладкой мускулатуры [3,4,5]. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению сочетания миомы матки с беременностью, что повышает риск осложнений в течении беременности и родов. Современная тенденция планировать беременность в возрасте 30 лет и старше делает проблему миомы матки при беременности особенно актуальной. Ни одна из хирургических методик или лекарственная терапия не является гарантией отсутствия в будущем рецидива роста миомы матки [6]. 60,9–95,3% всех оперативных вмешательств приходится на радикальные операции – ампутацию или экстирпацию матки. В возрасте до 40 лет оперативному вмешательству подвергаются до 24–26,8% женщин с миомой. Радикальные операции лишают женщину в дальнейшем возможности иметь детей и приводят к значительным изменениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, усугубляя уже имеющиеся в организме патологические процессы, и обуславливают выраженное напряжение психоэмоционального состояния. В связи с этим большое внимание уделяется проведению органосохраняющих операций, среди которых наиболее функционально-щадящей является миомэктомия. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе приводится большое количество результатов исследований, посвященных проблеме реконструктивно-пластических операций на матке у больных миомой матки вне беременности. Анализ этих работ показывает, что основной целью проводимых операций является стремление оставить матку, сохранить или восстановить репродуктивную, менструальную функции и поддержать гомеостаз организма в целом. Не до конца изучены сроки восстановления миометрия после реконструктивно-пластических операций, особенности формирования рубца на матке в зависимости от формы миомы. Требуют дальнейшей разработки мероприятия, направленные на обеспечение оптимальных условий по формированию полноценного послеоперационного рубца на матке, как важного фактора профилактики разрывов матки при последующих беременностях и родах. Продолжаются поиски более надежных способов профилактики послеоперационных воспалительных осложнений. На сегодняшний день не разработаны достаточно эффективные способы, предупреждающие развитие спаечного процесса в малом тазу [7]. Очевидна необходимость совершенствования хирургической техники реконструктивно-пластических операций на матке вне и во время беременности и периоперационного ведения пациенток с данной патологией, что будет способствовать снижению процента рецидивов опухоли и увеличению числа женщин, реализовавших в недалеком будущем свои репродуктивные планы после миомэктомии. Результаты консервативно-пластических операций заметно улучшаются при сочетании хирургических вмешательств с проведением корректирующего консервативного лечения до и особенно после операции, что снижает одновременно и частоту рецидивов миомы матки [8]. Изучение нарушений репродуктивной функции женщины после миомэктомии позволяет прийти к заключению о необходимости проведения реабилитационных мероприятий. Противоречивые взгляды о временных вариантах восстановительного лечения у подобных пациенток, неясность всех сторон взаимодействия медикаментозных, физических и гормональных методов терапии, участвующая медикаментозная непереносимость и большое количество отрицательных результатов в попытках восстановления генеративной функции, подтверждает необходимость поиска для них способов реабилитации, отличающихся более высокой эффективностью восстановления физиологических функций организма по сравнению с известными [9]. Высокую эффективность в отношении миомы матки демонстрируют селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, что позволяет рассматривать их в качестве полноценной альтернативы хирургическому лечению миомы матки.

**Цель исследования:** определить эффективность применения улипристала ацетата для профилактики рецидива миомы матки после консервативной миомэктомии и метропластики у женщин репродуктивного возраста.

**Материалы и методы.** Настоящее исследование выполняется в рамках НИР кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» «Прогнозирование осложнений беременности и родов в группах риска, усовершенствование методов профилактики, диагностики и лечения акушерско-гинекологической патологии, внедрение в практику инновационных хирургических технологий, направленных на реализацию программы Национальной демографической безопасности Республики Беларусь» на 2013–2017 гг. Исследуемую группу составили 41 пациентка УЗ «1-я центральная районная клиническая поликлиника Центрального района г. Минска», которым было проведено сложное реконструктивно-хирургическое вмешательство на матке в различных учреждениях здравоохранения г. Минска. Возраст группы составил от 31 года до 36 лет. Количество миоматозных узлов составило от 3 до 15, диаметр миоматозных узлов составил от 5 см до 10 см. Из анамнеза менометроррагия наблюдалась у 15 пациенток (37%), бесплодие – у 6 (15%), хроническая тазовая боль – у 19 (46%), железодефицитная анемия – у 17 (42%), рост узла/ов за 6 месяцев наблюдения – у 13 (32%), нарушения питания узла – у 7 (17%), беременность планируют – 38 (93%) пациенток. Контрольную группу исследования составили 35 пациенток УЗ «1-я центральная районная клиническая поликлиника Центрального района г. Минска», которым было проведено

сложное реконструктивно-хирургическое вмешательство на матке в различных учреждениях здравоохранения г. Минска. Возраст группы составил от 31 года до 36 лет. Количество миоматозных узлов составило от 3 до 15, диаметр миоматозных узлов составил от 5 см до 10 см. В анамнезе менометроррагия наблюдалась у 10 пациенток (29%), бесплодие – у 3 (9%), хроническая тазовая боль – у 5 (6%), железодефицитная анемия – у 15 (43%), рост узла/ов за 6 месяцев наблюдения – у 8 (23%), нарушения питания узла – у 5 (14%), беременность планируют – 30 (86%) пациенток. Каждая пациентка была обследована в полном объеме согласно клиническим протоколам МЗ РБ, включая УЗИ с использованием доплерометрии, гистероскопии, прицельного раздельного диагностического выскабливания полости матки. При проведении ультразвукового исследования миома тела матки, расположенная интерстициально, с центрифугальным ростом выявлена у 59 (78%) пациенток, субсерозная миома тела матки на тонком основании – у 9 (12%) пациенток, субсерозная миома тела матки на широком основании – у 8 (10%) пациенток. ЭХО-графическими признаками миомы матки являлись: увеличение размеров тела матки; неровный наружный контур матки, М-эха; обнаружение в стенках матки округлых образований различной эхогенности с четкими ровными контурами. При доплерографии кровотока в сосудах, питающих миоматозный узел, – умеренный (ИР от 0,45 до 0,67); ИР сосудов внутри миоматозного узла составил от 0,33 до 0,55. Максимальная систолическая скорость кровотока составила от 15 см/с до 31 см/с. Кроме того, визуализировались дегенеративные изменения в миоматозных узлах: гипоехогенное с анэхогенными участками образование различной формы, неоднородное с гиперэхогенными и анэхогенными включениями. При доплерографии отмечалось уменьшение васкуляризации узла, снижение ИР до 0,30, аваскуляризация анэхогенных включений. Результаты гистероскопии с последующим прицельным раздельным диагностическим выскабливанием полости матки: гистологически – кровь, кусочки цервикального канала, фрагменты эндометрия в фазе секреции, базальный эндометрий, цитограмма шейки матки – экзоцервикс – плоский эпителий, эндоцервикс – плоский эпителий, слизь.

После реконструктивного хирургического вмешательства на матке с целью профилактики рецидива миомы матки исследуемой групп, включающей 41 пациентку, был назначен улипристала ацетат по схеме: 5 мг/сут в течение 3 месяцев; в раннем послеоперационном периоде применялись радоновые ванны, электрофорез йода, магнитотерапия, системная энзимотерапия (стрептокиназа, стрептодорназа). В контрольной группе применялись радоновые ванны, электрофорез йода, магнитотерапия, системная энзимотерапия (стрептокиназа, стрептодорназа).

**Результаты исследования и обсуждение.** Все пациентки были обследованы через 3, 6, 12 месяцев с проведением рутинного бимануального гинекологического исследования и ультразвукового исследования органов малого таза с использованием цветового доплеровского картирования. В исследуемой группе рецидива миомы матки выявлено не было. В контрольной группе следует отметить рецидив миомы матки у 20 (57%) пациенток через 12 месяцев при проведении ультразвукового исследования: количество миоматозных узлов составило от 1 до 4, диаметр миоматозных узлов составил от 1,0 см до 5 см, изоэхогенные – 3, гипоехогенный – 1, интерстициальные – 3, интерстициально-субсерозные – 2, при цветовом доплеровском картировании кровотока наблюдался в каждом миоматозном узле, ИР составил от 0,45 до 0,50, максимальная систолическая скорость кровотока составила от 18 до 29 см/с.

**Выводы.** Использование селективных модуляторов прогестероновых рецепторов показало высокую эффективность в профилактике рецидива миомы матки после хирургического лечения.

#### Литература

1. Тюрина А.А., Ящук Р.А., Нафтулович Р.А., Хуснутдинов Ш.М. Проллиферативная активность и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов в ткани миомы матквивне и во время беременности // Практическая медицина. Акушерство и гинекология. 2016. №01 (16).
2. Kjerulff K.H., Guzinski G.M., Langenberg P.W. et al. Arch. Dermat. Res. // Obst. Gynecol.. 1993. № 82. С. 757–764.
3. Адамян Л.В., Спицын В.А., Андреева Е.Н. Генетические аспекты гинекологических заболеваний. М.: 1999.
4. Garcia Muret M.P., Pujol R.M., Alomar A. et al. Arch. Dermat. Res. // 1998. №280. С. 29–32.
5. Алтухова О.Б., Чурносоев М.И. Распределение молекулярно-генетических маркеров при миоме матки // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2010. №16 (87). С. 33–37.
6. Татарчук Т. Ф., Косей Н. В., Джулин В. А. Новая эра в лечении миомы матки у женщин различных возрастных групп // Репродуктивная эндокринология. 2014. С. 9–19.
7. Коржув С.И. Репродуктивная функция женщин после консервативной миомэктомии: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01. М., 2004.
8. Колесниченко О.А. Реабилитация репродуктивной функции после миомэктомии: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01. Волгоград, 2010.
9. Бабунашвили Е.Л. Репродуктивный прогноз при миоме матки: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01. М., 2004.

**EXPERIENCE OF THE APPLICATION OF THE ACETATE ALIPRISTAL FOR THE PURPOSE OF PREVENTION OF MYOMA RECURRENT IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AFTER SURGICAL TREATMENT**

**Tamilina Y.S.<sup>1</sup>, Verbitsky V.S.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>The 1st central clinical polyclinic of the central district of Minsk  
Minsk, Republic of Belarus*

*<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Belarusian State Medical University,  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** Uterine fibroids detected an average 80% of women (according to autopsy studies). Clinically uterine fibroids appears every third woman of reproductive age. Reduced quality of life, disability, reproductive losses indicate a high significance of the problem, the need to systematize knowledge and to develop a rational diagnostic tactics, treatment, relapse prevention of uterine fibroid growth. The article presents the results of the use of ulipristal acetate for the prevention of recurrence of uterine myomas after conservative myomectomy and metroplasty in women of reproductive age.

**Key words:** myoma, uterine fibroid, ulipristal acetate, reproductive function, recovery, postoperative period, prevention

*Поступила 31.08.2017*

# НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

---

## ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Адамчук М.С.<sup>1</sup>, Каганович М.С.<sup>2</sup>, Пушкарева Л.В.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Выбор метода анальгезии, во время хирургического вмешательства и после него может повлиять на результаты лечения. Нами была изучена эффективность эпидуральной анальгезии у 10 новорожденных. Использование эпидуральной анальгезии позволило снизить время нахождения на искусственной вентиляции легких и общее время нахождения ребенка в отделении реанимации, а также за более короткий промежуток восстановилась перистальтика кишечника.

**Ключевые слова:** эпидуральная анальгезия, анальгезия, новорожденные.

**Введение.** Ежегодно в РНПЦ детской хирургии проводится около 200 оперативных вмешательств новорожденным детям. Примерно половина из них – полостные абдоминальные и торакальные. Выбор анестезиологического пособия, в частности метод анальгезии, во время хирургического вмешательства и после него может определить необходимость проведения искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде, повлиять на качество лечения в целом и, тем самым, сказаться на сроках пребывания ребенка как в отделении интенсивной терапии, так и в стационаре в общем [1]. Имеется большое количество доказательств нейротоксического воздействия общих и ингаляционных анестетиков. Последние доклинические испытания демонстрируют, что применение ингаляционных анестетиков, бензодиазепинов, N-метил-D-аспартат антагонистов приводят к перинатальному нейрональному апоптозу и долгосрочным когнитивным нарушениям на животных моделях [2]. Нейроаксилярные блокады в неонатальной хирургии, несмотря на доступность качественных наборов для пункции и катетеризации эпидурального пространства и широкого ассортимента местных анестетиков, по-прежнему вызывают разногласия [3].

**Цель.** Исследовать эффективность эпидуральной анальгезии у новорожденных детей, нуждающихся в проведении хирургического лечения на органах грудной и брюшной полости.

**Материалы и методы исследования:** Мы проанализировали и сравнили течение послеоперационного периода у 10 новорожденных пациентов, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации №2 «РНПЦ детской хирургии» в феврале-апреле 2017 года. Постановка эпидурального катетера и пролонгированная эпидуральная анальгезия была выполнена у пяти пациентов (основная группа). Группу сравнения составили 5 детей, у которых для обеспечения основного этапа анестезии и послеоперационного обезболивания использовались опиаты (фентанил). При проведении статистической обработки результатов исследования вычисляли среднее значение (M) и ошибку средней величины (t). Для сравнения двух групп – критерий хи-квадрат. Различие признавали достоверным при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Премедикация не проводилась ни у кого из пациентов. Вводная анестезия в обеих группах осуществлялась ингаляцией севофлюрана в концентрации до 6 об.% (газ носитель  $N_2O:O_2 = 2:1$ ). Для интубации трахеи использовался тракриум (0,5 мг/кг) и обезболивание фентанилом (1 мкг/кг).

Интраоперационный мониторинг начинался на этапе вводной анестезии и включал оценку частоты сердечных сокращений (ЧСС), ритм и форму сердечных комплексов, пульсоксиметрию, измерение неинвазивного/инвазивного артериального давления (АД), определение концентрации углекислого газа в конце выдоха, измерение периферической температуры, контроль диуреза, уровень гликемии. Оценка эффективности обезболивания основывалась на показателях: ЧСС, АД, частоты дыхания, насыщения гемоглобина кислородом ( $SpO_2$ ), уровня гликемии. Отклонения величин показателей гемодинамики, не превышающие 20% от исходных, расценивались как проявление достаточной анальгезии. В послеоперационном периоде кроме вышеописанного оценивалось также поведение ребенка (плач, движение конечностей, гипертонус). Оценка проводилась по шкалам CRIES и DAN.

Далее для пункции эпидурального пространства (ЭП) пациент укладывался на бок, поддержание анестезии обеспечивалось ингаляционным анестетиком (севофлюраном или изофлюраном)



в концентрации до 1,5–0,9 об.%. Пункция ЭП, а также введение местного анестетика осуществлялось после внутривенной объемной нагрузки из расчета 15 мл/кг.

Для пункции и катетеризации эпидурального пространства использовались специальные наборы, состоящие из иглы Туохи со стилетом 20G, шприца с поршнем низкого сопротивления, эпидурального катетера 22G, набора маркированных наклеек, бактериального фильтра, адаптера. В положении на боку, срединным доступом на уровне L5–Th12 осуществлялась пункция ЭП. Конец катетера устанавливался в зависимости от зоны оперативного вмешательства и контролировался при помощи ультразвукового исследования. Так, при оперативных вмешательствах на органах брюшной полости конец позиционировался на уровне Th10–9 и Th8–7 – при операциях на органах грудной клетки. Введение растворов местного анестетика осуществлялось только через бактериальный микрофильтр, входящий в набор. В качестве местного анестетика использовался Ропивакаин (в разведении 2мг/мл) из расчета 1 мг/кг массы тела. Это позволяло обеспечить достаточный уровень анальгезии на протяжении всего времени операции (до 3ч). Если оперативное вмешательство продолжалось более 3ч в эпидуральный катетер дополнительно вводили титрованием ропивакаин (1,5 мг/мл, 0,2 мг/кг/ч), в такой же дозе ропивакаин титровался в послеоперационном периоде в течении 72 часов.

В группе сравнения для поддержания наркоза использовалась ингаляция севофлюрана в концентрации 1,5–2,5 об. % (газ носитель N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub> = 2:1), для анальгезии использовался фентанил, который вводился болюсом по 2–3 мг/кг каждые 20–30 минут. В послеоперационном периоде для обезболивания использовали титрование фентанила 1–2 мкг/кг/ч.

В соответствии с мультимодальной концепцией лечения анальгезия дополнялась парацетамолом (4 раза в сутки 7,5 мг/кг).

**Результаты исследования и обсуждение:** Пациенты обеих групп не отличались по массе тела при рождении и сроку гестации. Средний возраст пациентов на момент проведения оперативного вмешательства составил 5,2±1,4 суток (от 0 до 13 суток). Сравнительная характеристика групп пациентов приведена в таблице № 1. Как видно из представленных данных отличий по нозологическим типам также нет.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика пациентов

Характеристики пациентов	С эпидуральной анальгезией	Анальгезия фентанилом	p
Некротизирующий энтероколит с наличием доказанной перфорации	2	2	-
Кишечная непроходимость	2	3	-
Диафрагмальная грыжа	1	0	-
Масса тела при рождении, г.	3000	3100	0,7
Гестационный возраст, недели	30	30	0,6
Сутки жизни на момент оперативного вмешательства	4	6	0,5

Мы проанализировали течение послеоперационного периода и сравнили в двух группах средние значения ЧСС за первые шесть часов после поступления из операционной, продолжительность искусственной вентиляции легких, сроки восстановления перистальтики кишечника (аускультативно и по данным УЗИ), длительность пребывания в отделении анестезиологии и реанимации.

Таблица 2 – Среднее значение сравниваемых показателей

	ЧСС	Продолжительность ИВЛ, суток	Восстановления перистальтики кишечника, суток	Длительность пребывания в отделении анестезиологии реанимации, суток
Новорожденные с эпидуральной анальгезией	129	2	5,2	14
Анальгезия фентанилом	167	18	16	21
P	0,017	0,204	0,204	0,349

Адекватность анальгезии оценивалась по наличию и выраженности тахикардии. В среднем частота сердечных сокращений в первые шесть часов после операции в группе новорожденных с эпидуральной блокадой составила 129 ударов в минуту против 167 ударов в минуту в группе сравнения.

Следует также отметить, что 2 из 5 новорожденных из основной группы были экстубированы в операционной и доставлены в отделение анестезиологии и реанимации № 2 на спонтанном дыхании. Эпидуральный блок позволяет большинству пациентов свободно двигаться уже в первые часы послеоперационного периода. Ввиду отсутствия депрессивного действия опиатов на респираторный драйв спонтанное дыхание эффективное. В то же время при обычной схеме анестезии и анальгезии с использованием опиатов больные нуждаются в кислородотерапии и вентиляционной поддержке в течение нескольких суток после операции, их активность значительно ограничена болью в течение нескольких дней. Сокращение продолжительности проведения ИВЛ снижает риск развития вентилятор-ассоциированных повреждений легких.

У новорожденных основной группы перистальтика восстанавливалась раньше, а это позволяло ускорить начало энтерального кормления: в среднем с 5 суток против 16 суток в группе сравнения. Раннее энтеральное обеспечение является профилактикой дистрофических изменений в кишечной стенке, которые могут спровоцировать несостоятельность анастомоза и явиться причиной энтерогенного сепсиса.

Сокращение продолжительности ИВЛ и раннее начало энтерального кормления в целом позитивно отразились на продолжительности пребывания детей в отделении анестезиологии и реанимации – 14 суток против 21 в группе сравнения.

Ввиду малочисленности групп мы, к сожалению, не получили достоверных отличий при сравнении каждого фактора в отдельности. Однако мультифакториальный анализ выявил достоверность отличий  $\chi^2=8,741$ , число степеней свободы=2;  $P=0,013$ .

**Заключение.** Таким образом, при использовании эпидуральной анальгезии сокращается доза используемых наркотических анальгетиков, сокращаются сроки проведения искусственной вентиляции легких, быстрее восстанавливается моторно-эвакуаторная функция кишечника. Совокупность этих факторов способствует сокращению сроков пребывания новорожденных детей в отделении интенсивной терапии, сокращаются сроки раздельного пребывания матери и ребенка и их дальнейшее нахождение в стационаре.

#### **Литература**

1. Walker SM, Yaksh TL. Neuraxial analgesia in neonates and infants: a review of clinical and preclinical strategies for the development of safety and efficacy data. *Anesth Analg.* 2012; 115: 638 – 62.
2. Stratmann G. Review article: neurotoxicity of anesthetic drugs in the developing brain. *Anesth Analg.* 2011; 113: 1170 – 9.
3. Lonnqvist PA. Regional anesthesia and analgesia in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010; 24: 309 – 21.

## **EPIDURAL ANALGESIA IN NEWBORNS**

**Adamchuk M.S.<sup>1</sup>, Kaganovich M.S.<sup>1</sup>, Pushkareva L.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Surgery*

*Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Belarusian Academy of Postgraduate Education*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The choice of anesthesiologic methods during surgery in neonates can affect the results of treatment. The effectiveness of epidural analgesia was studied in 10 newborns. It was revealed that the duration of ventilator support is reduced, peristaltic is restored faster, and also the time of intensive care is shortened.

**Key word:** sepidural anesthesia, analgesia, newborns, neonates.

*Поступила 14.06.2017*

## ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ РАСЩЕЛИН ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА. ОПЫТ МИНСКОЙ ОБЛАСТНОЙ ДЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Артюшкевич А.С.<sup>1</sup>, Руман Г.М.<sup>1</sup>, Зайцев Д.В.<sup>2</sup>, Лазарчик И.В.<sup>2</sup>, Караневич А.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Минская областная детская клиническая больница»  
Минский район, Республика Беларусь

**Резюме.** В статье представлены результаты двухэтапного хирургического лечения детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба. Первый этап оперативного лечения расщелин верхней губы и нёба проводился в возрасте ребенка 3–6 месяцев. Второй этап оперативного лечения на твердом нёбе проводился в возрасте ребенка 12–15 месяцев.

**Ключевые слова:** твердое нёбо, расщелины верхней губы, операции, дети.

Врожденные расщелины верхней губы и нёба относятся к наиболее тяжелым порокам развития лица и челюстей. По частоте они занимают второе место среди аномалий лицевых структур. По статистике последних 5 лет данные аномалии на территории Республики Беларусь находятся в пределах 1,0 на 1000 новорожденных. Врожденные незаращения верхней губы и нёба приводят к тяжелым функциональным и косметическим нарушениям, требующим комплексного лечения, которое включает: хирургические, ортодонтические, ортопедические, логопедические мероприятия на протяжении длительного периода времени. Наиболее важным этапом многоплановой реабилитации является хирургическое лечение.

Операции по поводу сквозных расщелин верхней губы и нёба, проводятся по методике Delaire-Millard, которая предусматривает проведение одномоментно вмешательств на мягком нёбе (велоластика) и верхней губе (хейлоластика) в возрасте 3–6 месяцев с последующей пластикой твердого неба через 9 месяцев, т.е. в возрасте 12–15 месяцев. Операции проводятся щадящими способами без повреждения зон роста верхней челюсти с обязательным ортодонтическим лечением. При определении срока первичной хейло-уранопластики важную роль играет вид расщелины и общее состояние больного. Важно помнить, что при сквозных расщелинах верхней губы и нёба мышцы мягкого нёба и круговой мышцы рта не соединяются по средней линии, а прикрепляются к краям дефекта. Основным элементом операции является отсечение мышечных волокон и соединение их в правильном горизонтальном положении.

Операция разделяется на 2 этапа.

1. Ушить расщелину верхней губы, создать ей правильно форму, устранить деформацию носа.
2. Ушить расщелину неба, удлинить мягкое нёбо, сузить средний отдел глотки.

На первом этапе выполняют пластику мягкого нёба и верхней губы. Возраст ребенка 3–6 месяцев.

Операция проводится под эндотрахеальным наркозом, интубация осуществляется через рот. Дополнительно делают местную анестезию 0,25% раствором лидокаина 2–3 мл с добавлением адреналина 0,1%–1,0 мл.

Проводят разрез слизистой оболочки от границы твердого и мягкого нёба, отступая от края расщелины на 2–3 мм, до верхушек язычков. Верхушки язычков (примерно 2–3 мм) резецируют. На мягком небе выкраивают слизисто-мышечные лоскуты прямоугольной формы шириной примерно 1,2–1,5 см. Отсекают неправильно прикрепленные мышцы мягкого неба в области расщелины, тщательно мобилизуются и отделяют со слизистой носа. Рану зашивают послойно. Вначале выворотными швами сшивается мобилизованная слизистая носа вместе с мышцами мягкого нёба (первый слой тканей). Второй слой состоит из мышц и слизистой ротовой – это мобилизованные прямоугольные мышечно-слизистые лоскуты. После проведения пластики мягкого нёба одновременно проводят хейлоластику. Операция начинается с планирования и разметки. Ориентиры на коже и красной кайме наносятся фломастером или тонкой инъекционной иглой. Находят три типичные точки пограничной линии дуги Купидона. На короткой половине фильтрума от середины основания колумеллы проводят дугообразный разрез, не пересекающий колонку фильтрума. Далее разрез проходит вверх по границе красной каймы и кожи к внутренней части перегородки носа. Таким образом, образуется треугольный кожный лоскут Милларда. Проводят V-образный разрез на красной кайме и слизистой, не пересекая уздечку верхней губы, формируют лоскут. На наружном фрагменте губы проводят разрез по границе красной каймы и кожи, далее под основанием крыла носа. При этом выкраивают кожный лоскут. На красной кайме формируют V-образный лоскут. Отсекают мышечные

волокна от основания крыла и перегородки носа, низводят и разворачивают в правильное (горизонтальное) положение. Для свободного сближения краев расщелины проводят разрез «кочерги» по переходной складке предверия рта. Расслаивают края раны на наружном фрагменте, в поднадкостничном слое отделяют распатором ткани верхней губы, крыла носа, щеки от верхней челюсти до свободного перемещения мышечно-надкостничного лоскута под основание крыла носа. После этого отделяют латеральную ножку крыльчатого хряща с 2-х сторон от кожи и слизистой. Затем рану в предверии рта ушивают. Слизистую перемещают в новое положение, формируя предверие рта и основание крыла носа. При этом сближаются края расщелины. Важным моментом операции является перемещение вехнелатерального отдела круговой мышцы рта на фиксации его к мышце на внутреннем фрагменте верхней губы под основанием филтрума и дополнительно к четырехугольному хрящу (в области его основания). Перемещенный мышечный массив служит хорошим «фундаментом» для крыла носа. Для правильного формирования мышечного кольца волокна круговой мышцы рта сшивают внахлест. Сшивают кожные края раны, точно сопоставляя границы красной каймы и кожи.

Через 9 месяцев проводится второй этап уранопластики. При этом замещается дефект на твердом нёбе. В результате функции мышц мягкого нёба расщелина в этой области значительно уменьшается (до 0,3–0,8 см). Операция заключается в том, что производят окаймляющий разрез слизистой, отступая от края расщелины 0,2–0,3 мм. Слизистую мобилизуют, сшивают выворотными швами, образуя внутреннюю выстилку. Дополнительно на твердом нёбе выкраивают два прямоугольных слизисто-надкостничных лоскута шириной 0,5–0,8 см по всей длине дефекта. Лоскуты мобилизуют, смещают к средней линии, раны зашивают.

Минская областная детская клиническая больница имеет свой собственный опыт в хирургической коррекции врожденных расщелин верхней губы и нёба. За период с 2013 по 2017 гг. в стоматологическом отделении для детей было прооперировано 582 ребенка.

Обследование прооперированных пациентов в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения показали высокую эффективность двухэтапной хейло и уранопластики. Вопреки существовавшим опасениям о развитии тяжелой деформации верхней челюсти в послеоперационный период мы не видели значительных деформаций средней зоны лица. Имевшее место сужение верхнего зубного ряда, нёба мало чем отличалось от такового при использовании других способов оперативного лечения. С целью исправления деформации зубного ряда в послеоперационном периоде по-прежнему важная роль отводится врачу-ортодонту.

Таким образом, выполнение ранней хейло-уранопластики по двухэтапной методике создает условия для быстрого восстановления нарушенных функций и дальнейшего нормального роста зубочелюстной системы у детей.

#### **Литература**

1. Алимova М.Я. Врожденные расщелины верхней губы, альвеолярного отростка и неба // Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: Актуальные вопросы комплексного лечения. – М.: МГМСУ, 2009. – с. 16–19.
2. Артюшкевич А.С., Руман Г.М. Раннее комплексное лечение врожденных расщелин верхней губы и неба. – инструкция по применению. – Мн.: БелМАПО, 2005. – 13 с.
3. Корсак А.К., Боровая Л. М. Медицинская реабилитация детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба // Учебно-методическое пособие. – Мн.: БГМУ, 2005. – 63 с.
4. Dissaux C. Evaluation of 5-year-old Children with complete cleft lip and palate: Multicenter Study. Part 1: Lip and nose aesthetic results. // J.Craniofacial Surg, 2015, 43, p. 2085–2092.

### **TACTICS OF SURGICAL CORRECTION OF CONGENITAL CLEFT LIP AND HARD PALATE. EXPERIENCE OF THE MINSK REGIONAL CHILD CLINICAL HOSPITAL**

**Summary.** This article contains information about surgical treatment patients with congenital cleft lip and palate. All operations on lip and palate was performed at 3–6 month. Second stage of treatment on hard palate was at 12–15 month.

**Key words:** hard palate, cleft lip, operations, children.

*Поступила 16.06.2017*

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* У ДЕТЕЙ

Бовбель И.Э.<sup>1</sup>, Сукало А.В.<sup>1</sup>, Шишко Ю.А.<sup>1</sup>, Зубова А.С.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
г. Минск, Республика Беларусь  
<sup>2</sup>УЗ «17детская городская клиническая поликлиника»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** У детей с диспепсией и хроническим *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом оценена эффективность трех схем стартовой эмпирической терапии. Эффективность 10 дневной классической тройной терапии, дополненной висмута трикалия дицитратом, подтверждается более высоким (92,3%), уровнем эрадикации, а также хорошей переносимостью. После лечения инфекции *Helicobacter pylori* уменьшается воспаление слизистой оболочки желудка, более значительное при применении квадротерапии.

**Ключевые слова:** дети, *Helicobacter pylori*, хронический гастрит, эрадикационная терапия.

**Введение.** Проблема лечения инфекции *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) по-прежнему является актуальной, ее результаты могут зависеть от целого ряда факторов. Работы ведущих отечественных и зарубежных специалистов демонстрируют, что на эффективность лечения в негативном ключе может оказывать влияние достаточно большой спектр гетерогенных факторов [1,2,3,4,7,9]. Основными из них являются высокая бактериальная нагрузка, вариабельность индивидуального иммунного ответа организма на проводимое лечение, негативное влияние на фармакокинетику ингибиторов протонной помпы, низкий комплаенс, а также резистентность бактерий к антибиотикам. В последние годы в странах со средней и высокой частотой применения антибактериальных лекарственных средств отмечается снижение эффективности классической тройной терапии [3]. Наибольшее значение имеет резистентность *H.pylori* к кларитромицину (>10–15–20%) [2,8]. Согласно многим рекомендациям, на современном этапе клинического применения антихеликобактерной терапии следует выявлять схемы, обеспечивающие более высокий (>90–95%) процент эрадикации, учитывая при этом побочные эффекты. Согласно согласительной конференции по диагностике и лечению инфекции *H.pylori* «Маастрихт-5», в областях с высокой антибиотикорезистентностью хеликобактера к кларитромицину квадротерапия с препаратом висмута рекомендуется в качестве терапии первого ряда. Рекомендованная длительность лечения составляет 14 дней, если не доказана локальная эффективность 10-дневных схем [7]. Учитывая тот факт, что данные по восприимчивости *H.pylori* к антибиотикам в настоящее время не доступны для многих географических регионов (в том числе для Республики Беларусь), для руководства начальной эмпирической *H.pylori*-ассоциированных заболеваний у детей целесообразно изучать эффективность проводимой терапии.

**Цель исследования:** оценить эффективность проводимой терапии первого выбора инфекции *H.pylori* у детей за период 2015–2017 гг., изучить результаты 7-дневной классической тройной терапии *H.pylori* (омепразол, амоксициллин, кларитромицин), а также 7 и 10-дневной классической тройной терапии, дополненной висмута трикалия дицитратом, оценить морфологические изменения слизистой оболочки желудка после эрадикации *H.pylori*.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 46 детей (22 девочки и 24 мальчика) в возрасте 10–17 лет, которым был установлен диагноз: *H.pylori*-ассоциированный хронический гастрит (2015–2017 гг.). Все пациенты, включенные в исследование, предъявляли жалобы на диспепсию, наиболее часто – эпигастральный болевой синдром различной степени интенсивности на протяжении более 3 месяцев. Для выявления гистопатологии и диагностики хеликобактерной инфекции во время ЭГДС проводилась биопсия слизистой оболочки желудка (антрального отдела и тела). Состояние желудка и степень обсемененности *H.pylori* оценивали согласно визуально-аналоговой шкале морфологических изменений при хроническом гастрите. Контроль эрадикации проводили гистологическим методом, повторное эндоскопическое исследование с биопсией проводилось через 4–8 недель после завершения лечения и не ранее 2-х недель после отмены ингибиторов протонной помпы. Успех эрадикации констатировали при отсутствии *H.pylori* в гастробиоптатах.

В зависимости от получаемой терапии пациенты были распределены на три группы. В первую вошли 24 ребенка, получавших классическую тройную терапию (омепразол, амоксициллин, кларитромицин – ОАК) в течение 7 дней. Вторую и третью – 9 и 13 пациентов соответственно, которым 7 и 10 дневная классическая тройная терапия была дополнена висмута трикалия дицитратом (ОАКВ, квадротерапия). Дозы лекарственных средств соответствовали рекомендациям ESPGHAN/NASPGHAN (2011 г.) по ведению хеликобактерной инфекции у детей [6]. В анамнезе не

было предшествующего приема макролидных антибиотиков в течение 3 месяцев до начала лечения инфекции *H.pylori*.

**Результаты исследования и обсуждение.** При морфологическом исследовании гастробиоптатов хронический антральный гастрит отдела был установлен у 56,5%. Локализация хронического гастрита в антральном отделе характерна для ранней стадии заболевания и инфицирования хеликобактером. При длительном инфицировании *H.pylori* по мере прогрессирования заболевания воспалительный процесс из антрального отдела распространяется на тело желудка. Хронический пангастрит отмечался у 20 (43,5%) детей.

В первой группе пациентов до начала проведения эрадикационной терапии обсемененность слизистой оболочки антрума *H.pylori* слабой степени (+) выявлена у 37,5%, умеренная (++) у 29,2% и сильная (+++) у 33,3%; во 2 группе – 11,2%, 44,4%, 44,4% и в 3 группе – 15,4%, 38,5% и 46,1% пациентов соответственно. Степень активности воспалительного процесса слизистой желудка коррелировала со степенью обсемененности *H.pylori*; в одном случае была выявлена очаговая атрофия (+) желудочного эпителия

Все пациенты завершили 7 или 10-дневный курс терапии инфекции *H.pylori*. Отмечалась хорошая переносимость лекарственных средств, используемых в схемах лечения, отсутствие серьезных побочных реакций. Результаты эрадикационной терапии *H.pylori* представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты эрадикационной терапии *H.pylori*

Группы	Количество пациентов	Результаты эрадикации <i>H.pylori</i> абс. (%)	
		<i>H.pylori</i> (-)	<i>H.pylori</i> (+, ++)
1 (ОАК-7)	24	20 (83,3)	4 (16,7)
2 (ОАКВ-7)	9	8 (88,9)	1 (11,1)
3 (ОАКВ-10)	13	12 (92,3)	1 (7,7)

Эффективность антихеликобактерной терапии у пациентов первой группы в течение 7 дней составила 83,3%. Таким образом, 7 дневная классическая тройная схема лечения не обеспечивала рекомендуемый в настоящее время целевой процент эрадикации (>90–95%). Во второй группе эрадикация *H.pylori* была достигнута у 88,9% детей. В третьей группе пациентов 10 дневная квадротерапия (омепразол, амоксициллин, кларитромицин, висмут трикалия дицитрат) обеспечила эрадикацию в 92,3% случаев. Эффективность лечения схемы, дополненной препаратом висмута трикалия дицитратом, подтверждаемая более высоким уровнем эрадикации *H.pylori*, обусловлена синергизмом между лекарственными средствами компонентов схемы. Часть пациентов, инфицированных *H.pylori*, избавилась от симптомов диспепсии с помощью эрадикационной терапии.

После лечения инфекции *H.pylori* при морфологическом исследовании в гастробиоптатах отмечалось значительное снижение инфильтрации слизистой оболочки желудка иммунокомпетентными клетками и проявлялось уменьшением степени активности и интенсивности воспаления. Вместе с тем, не было отмечено значимых различий в снижении выраженности (лимфоцитарной инфильтрации) воспаления после лечения в группах, получавших классическую тройную терапию или терапию, дополненную препаратом висмута (рис. 1–2).

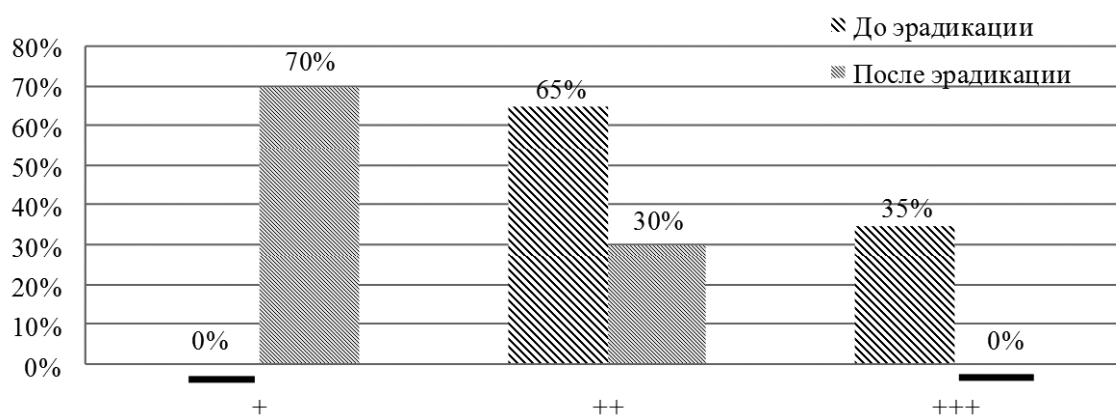
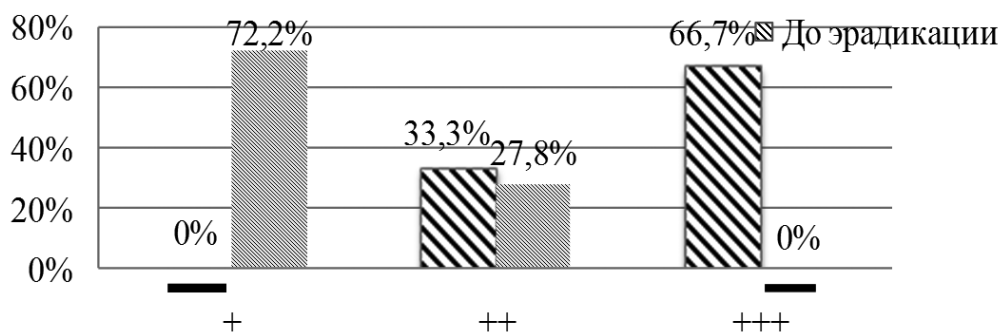
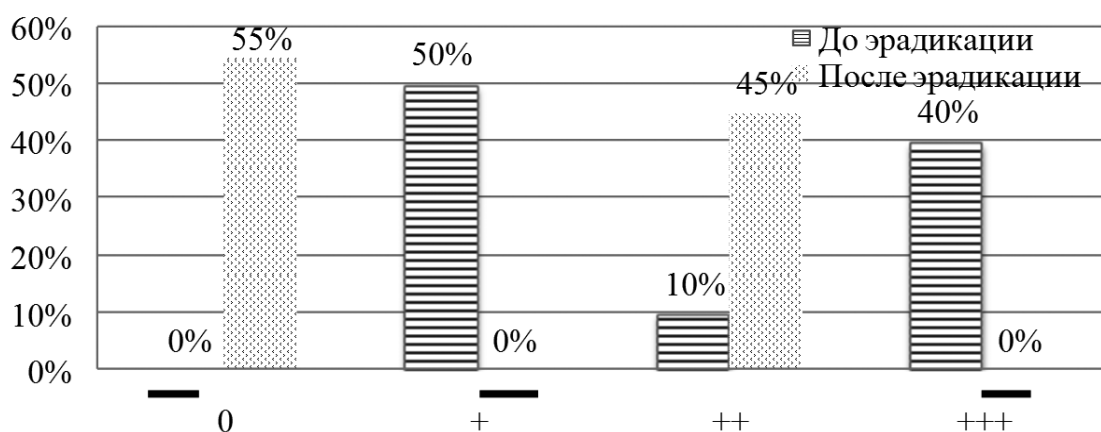


Рисунок 1 – Интенсивность воспаления слизистой оболочки желудка до и после эрадикации *H.pylori* детей с применением тройной терапии



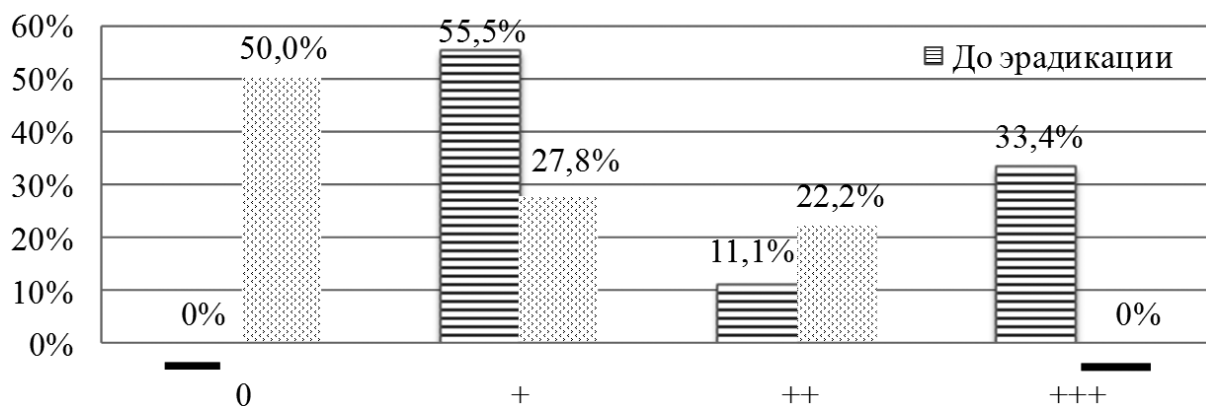
**Рисунок 2 – Интенсивность воспаления слизистой оболочки желудка до и после проведения эрадикации *H.pylori* с применением квадротерапии**

При анализе активности воспаления (нейтрофильной инфильтрации) слизистой оболочки желудка после антихеликобактерной терапии во всех группах пациентов не было зарегистрировано случаев выраженной (+++) степени. Однако у детей, пролеченных 7-дневной классической тройной терапией, достаточно часто (45%) отмечалась средняя степень (++) активности хронического гастрита (рис. 3).



**Рисунок 3 – Активность хронического гастрита до и после эрадикации *H.pylori* -инфекции у детей с применением тройной терапии**

В то время как в группе пациентов, получавших квадротерапию, отмечался сдвиг воспалительной реакции слизистой оболочки желудка в сторону слабого (+) воспаления (27,8%) (рис. 4).



**Рисунок 4 – Активность хронического гастрита до и после эрадикации *H.pylori*-инфекции у детей с применением квадротерапии**

Более значительное снижение активности воспаления в слизистой оболочке желудка при использовании квадротерапии обусловлено тем, что препараты висмута способны улавливать свободные кислородные радикалы, образующиеся при окислительном стрессе, потенцируемом *H.pylori* и повреждающие слизистую оболочку желудка, что служит одной из составляющих их цитопротективного действия [5, 7].

**Выводы** 10-дневная квадротерапия (омепразол, амоксициллин, кларитромицин, висмута трикалия дицитрат) обеспечивает максимальную – 92,3% частоту эрадикации *H.pylori* у детей. Эрадикация *H.pylori* значительно уменьшает воспалительные изменения слизистой оболочки желудка.

#### **Литература**

1. Бовбель И.Э., Малюгин В.Ю., Воронович Е.Л. Эффективность висмута трикалия дицитрата в эрадикационной терапии первого выбора при хеликобактер-ассоциированных заболеваниях у детей и подростков // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 2 (20). – С. 66–74.
2. Воронина Л. П. К вопросу об эрадикационной терапии // Медицинские новости. – 2016. – № 4. – С. 29–34.
3. Кучерявый Ю.А., Андреев Д. Н., Баркалова Е. В. Клинико-молекулярные аспекты резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 11–15.
4. Щербаков А.П., Щербаков П.Л. Ведение хеликобактерной инфекции у детей: научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN // Лечащий врач. – 2011. – № 6. – С. 5–15.
5. Oxidativestress expression status associated to *Helicobacter pylori* virulence in gastric disease / Augusto A. C., Miguel F., Mendonca S. et al. // Clin. Biochem. – 2007. – Vol. 40. – P. 615–622.
6. Evidence-based Guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children // JPGN. – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 230–243.
7. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/ Florence Consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain et al. // Gut Online First, published on October 5, 2016 as 10.1136/gutjnl-2016-312288.
8. Improved Eradication Rate of Standard Triple Therapy by Adding Bismuth and Probiotic Supplement for *Helicobacter pylori* Treatment in Thailand / C. Srinarong, S. Siramolpiwat, A. Wongcha-Um et al // Asian Pac J Cancer Prev. 2014. – № 15 (22). – P. 9909–9913.
9. Emergence of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* with a high prevalence in children compared with their parents / Taneike I., Goshi S., Tamura Y. et al. // *Helicobacter*. – 2002. – V.7. – P. 879–882.

### **ERADICATION RATE OF HELICOBACTER PYLORI TREATMENT IN CHILDREN**

**Bovbel I. E.<sup>1</sup>, Sukalo A.V.<sup>1</sup>, Shyshko Y. A.<sup>1</sup>, Zubova A.S.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Belarusian State Medical University*

*Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*17-th City Children's Polyclinic*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** Efficiency of *Helicobacter pylori* infection treatment in children was viewed. As a result of this study, it was found that standard 10 days triple therapy by adding bismuth increases the rate of *H.pylori* eradication to 92,3%. The treatment of infection *H.pylori* reduced the inflammation of the gastric mucosa.

**Key words:** children, *Helicobacter pylori*, infection, eradication therapy.

*Поступила 20.06.2017*

### **ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

**Вильчук К.У., 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 доплерометрических показателей церебральной гемодинамики 104 новорожденным детям с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза». Исследуемым детям в состав лечения были включены сеансы гипербарической оксигенации (ГБО). Установлено положительное влияние гипербарической оксигенации на состояние церебральной гемодинамики. У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией после прохождения



курса ГБО выявлено достоверное снижение индексов резистентности в передней мозговой, средней мозговой и базилярной артериях.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия, церебральная гемодинамика, новорожденные, гипербарическая оксигенация.

**Введение.** Патология перинатального периода остается актуальной сферой современной медицины. Наиболее тяжелые последствия оставляет гипоксически-ишемическая энцефалопатия [1]. Постгипоксические нарушения мозгового кровотока развиваются у 15–35% новорожденных после перенесенной острой интранатальной и длительной хронической гипоксии [1,2]. Согласно литературным данным гемодинамические нарушения нередко предшествуют структурным изменениям, что особенно касается сосудистой системы головного мозга. Считается, что любое перинатальное поражение центральной нервной системы представляет собой цереброваскулярное расстройство [3]. Патогенетическими основами острой и хронической гипоксии являются гемодинамические расстройства, приводящие к ишемии и геморрагическим инфарктам органов, нарушению их функции и тяжелым метаболическим расстройствам вследствие срыва регуляции церебральной гемодинамики, расстройства микроциркуляции [4]. Одним из наиболее информативных методов оценки мозговой гемодинамики является доплерография. Допплерография существенно дополняет данные о патологии головного мозга у новорожденных, а в ряде случаев выявляет причину ее возникновения [5].

Поиск патогенетически оправданных методов, которые могли бы снизить проявления и частоту последствий перенесенной гипоксии у новорожденных, продолжается постоянно. Среди них особое место занимает гипербарическая оксигенация (ГБО). Метод гипербарической оксигенации эффективно воздействует на любые формы кислородной недостаточности. Антигипоксические и мембраностабилизирующие возможности гипербарической оксигенации являются основой влияния на репаративные процессы. Повышение парциального давления кислорода в крови способствует интенсивному насыщению тканей кислородом, восстановлению тканевого дыхания, метаболических процессов на фоне сниженного кровотока [6,7]. Наибольшее влияние ГБО оказывает на синтез РНК в митохондриях ишемизированных клеток головного мозга, повышает функциональную активность нервных элементов, что проявляется усилением синаптической деятельности, аксон-цитоплазматического тока, возбуждением адренэргических и холинэргических рецепторов, инициирует массовое образование ультраструктур в нейронах и стимулирует белковосинтезирующие нейрональные системы [7,8].

Длительное пребывание тканей мозга в гипоксическом состоянии истощает резервные защитные механизмы мозгового вещества и может приводить к его гибели. Нарушенное кровообращение в пораженных областях головного мозга тормозит эффект лекарственных средств, а также доставку кислорода в эти области. Раннее выявление нарушений церебрального кровотока, назначение сеансов гипербарической оксигенации новорожденным детям с перинатальным поражением ЦНС могут препятствовать формированию стойких патологических изменений и способствовать более благоприятному прогнозу.

**Цель.** Исследовать влияние гипербарической оксигенации на церебральный кровоток у детей с перинатальным поражением ЦНС.

**Материалы и методы исследования.** Исследовано состояние церебральной гемодинамики у 104 детей с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести» в возрасте 5–9 дней жизни и в возрасте 1 месяц, поступившим на лечение в педиатрическое отделение для новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией ГУ «РНПЦ Мать и дитя». Для выявления особенностей мозговой гемодинамики у новорожденных при перинатальном поражении ЦНС проведен анализ основных показателей доплерограммы (максимальная и минимальная скорости в базилярной, передней и средней мозговых артериях и в вене Галена), проведена оценка индексов резистентности в исследуемых сосудах. Исследуемым детям в состав терапии были включены сеансы ГБО. Гипербаротерапия проводилась при помощи системы одностенной терапевтической гипербарической оксигенации БЛКС-303 МК. Сеансы ГБО проводились согласно инструкции по применению «Метод лечения детей с перинатальным поражением ЦНС с применением гипербаротерапии и музыкотерапии» [10].

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием программ Excel, STATISTICA8.1. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Различия оценивали непараметрическими методами. При проверке статистических гипотез значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Проведена сравнительная оценка показателей церебральной гемодинамики у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Проанализированы следующие показатели: максимальная и минимальная скорости кровотока в передней мозговой артерии (ПМА V max, ПМА V min), в средней мозговой артерии (СМА DV max, СМА DV min), в базилярной артерии (БА V max, БА V min); Изучены индексы резистентности кровотока в исследуемых сосудах (ПМА IR, СМА IR, БА IR); исследован венозный отток на основании изучения скорости кровотока в вене Галена (Вена Галена V mean). Первичная доплерометрия всем исследуемым детям проводилась на 5–9 день жизни, повторное исследование в возрасте 1 месяца после окончания курса гипербарической оксигенации. Показатели доплерометрии сосудов головного мозга представлены в таблице 1.

Согласно данным различных исследователей линейная скорость мозгового кровотока не соответствует истинной картине церебральной перфузии, поскольку значимым показателем является объемная скорость мозгового кровотока, измеряемая в мл/100 г ткани/мин (Г.В. Яцык, В.В. Митьков). Наиболее стабильным показателем является ИР. Величина ИР не зависит от угла сканирования и определяется сосудистым сопротивлением кровотоку.

Таблица 1 – Показатели церебральной гемодинамики у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией до и после применения гипербарической оксигенации на 5–9 день жизни и в возрасте 1 месяца

Показатели церебральной гемодинамики	5–9 день	1 месяц	Z	p
ПМА V max, м/сек	42,50 (38,50–55,00)	55,00 (44,00–69,00)	5,947	0,001
ПМА V min, м/сек	13,00 (9,50–16,00)	17,00 (13,50–19,00)	4,415	0,001
ПМА IR	<b>0,73 (0,69–0,79)</b>	<b>0,71 (0,64–0,74)</b>	0,069	<b>0,045</b>
БА V max, м/сек	48,00 (39,00–62,00)	53,00 (45,00–72,00)	4,269	0,001
БА V min, м/сек	12,50 (9,00–15,00)	16,00 (13,00–18,50)	2,138	0,032
БА IR	<b>0,76 (0,69–0,88)</b>	<b>0,75 (0,65–0,79)</b>	1,503	<b>0,033</b>
СМА V max, м/сек	27,00 (23,50–36,00)	28,00 (23,50–38,50)	2,945	0,003
СМА V min, м/сек	7,50 (5,90–9,60)	9,20 (6,80–12,20)	1,998	0,046
СМА IR	<b>0,73 (0,68–0,78)</b>	<b>0,70 (0,62–0,73)</b>	1,781	<b>0,015</b>
Вена Галена V mean	6,90 (6,40–7,80)	9,20 (7,20–11,40)	6,949	0,001

У младенцев с гипоксически-ишемической энцефалопатией в возрасте 5–9 суток проведенный анализ выявил снижение перфузии тканей головного мозга в областях, кровоснабжаемыми передней и средней мозговыми артериями, индексы резистентности равнялись 0,73 (0,69–0,79) в передней мозговой и 0,73 (0,68–0,78) в средней мозговой артериях. Однако особенно это выражено в области перфузии базилярной артерии: зафиксированы наиболее высокие индексы резистентности 0,76 (0,69–0,88).

После прохождения курса терапии с включением сеансов гипербарической оксигенации наблюдалось достоверное снижение индексов резистентности в исследуемых сосудах: в передней мозговой артерии индекс резистентности составил 0,71 (0,64–0,74),  $p=0,045$ ; в средней мозговой артерии – 0,70 (0,62–0,73),  $p=0,015$ ; в базилярной артерии – 0,75 (0,65–0,79),  $p=0,033$ .

**Заключение.** У детей с диагнозом «Энцефалопатия новорожденного гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести» в возрасте 5–9 дней жизни выявлено повышение индексов резистентности в передней мозговой, средней мозговой и базилярной артериях. В результате применения гипербарической оксигенации новорожденным детям с гипоксически-ишемической энцефалопатией улучшились показатели церебральной гемодинамики. Индексы резистентности стали достоверно ниже в передней мозговой артерии ( $p=0,045$ ), в базилярной артерии ( $p=0,033$ ), в средней мозговой артерии ( $p=0,015$ ).

#### Литература

1. Пальчик, А.Б. Современные представления о перинатальной энцефалопатии. / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабалов, А.П. Шумилина // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 1. – С. 31–34.

2. Яцечко, Т.В. Нарушение системного и мозгового кровообращения при тяжелой церебральной ишемии у новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / Т.В. Яцечко; Нижегород. гос. мед. акад. – Н. Новгород, 2004. – 26 с.
3. Зубарева, Е.А. Оценка артериального кровотока в остром периоде перинатальных поражений головного мозга: диагностическое и прогностическое значение метода / Е.А. Зубарева, Л.В. Лобанова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 41–49.
4. Володин, Н.Н. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева // М., Педиатрия, 2010. – № 2. – С. 101–106.
5. Улезко, Е.А. Клинико-нейровизуализирующие критерии и дифференциальная диагностика энцефалопатии и родовой черепно-мозговой травмы у новорожденных: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.19, 14.00.13 / ГУ НИИ онкологии и мед. радиологии им. Александрова. – Минск, 2006. – 39 с.
6. Байдин, С.А. Руководство по гипербарической медицине / С.А. Байдин, А.Б. Граменицкий, Б.А. Рубинчик // М.: Медицина, 2008. – 560 с.
7. Ефуни, С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации / С.Н. Ефуни. // М.: Медицина, 1986. – 267 с.
8. Гипербарическая медицина: практическое руководство / под ред. Д. Матье; пер с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. – 720 с.
9. Сугак, А.Б. Оценка церебральной и центральной гемодинамики у новорожденных с перинатальной энцефалопатией / А.Б. Сугак, И.В. Дворяковский, А.П. Иванов // Sonoaceinternacional. – 1999. – № 5. – С. 23–28.
10. Деялтовская М.Г., Метод лечения детей с перинатальным поражением ЦНС с применением гипербаротерапии и музыкотерапии / М.Г. Деялтовская, А.В. Симченко – МЗ Респ. Беларусь. № 124–1115. от 04.11.2015 – 7 с.

## HYPERBARIC OXYGENATION IN THE TREATMENT OF BRAIN DAMAGE IN NEWBORNS

**Vilchuk K.U., Simchenko A.V., Devyaltovskaya M.G., Shalkevich O.V., Kramko D.A.**  
*Republic Scientific and Practical Centre "Mother and Child"*

**Summary.** We analyzed dopplerometric indicators of cerebral hemodynamics of 104 neonates with hypoxic ischemic disorders. The children were held sessions of hyperbaric oxygenation as part of the treatment. HBO showed a positive effect on cerebral hemodynamics. We identified a significant decrease of resistance indices in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy.

**Key words:** hypoxic-ischemic encephalopathy, cerebral hemodynamics, newborn, hyperbaric oxygenation.

*Поступила 22.06.2017*

## СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ, ИМЕВШИХ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

**Волкова М.П., Микляева Н.Н.**

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

**Резюме.** Изучен анамнез детей, имевших на первом году жизни белково-энергетическую недостаточность, оценены уровень физического развития и состояние здоровья. У 2/3 детей к школьному возрасту формируется разнообразная соматическая патология, сохраняются отклонения в физическом развитии.

**Ключевые слова:** дети, белково-энергетическая недостаточность, анамнез.

**Введение.** Во всем мире в последние годы отмечается увеличение количества детей с нарушениями нутритивного статуса, такая же тенденция отмечается и в Беларуси. При этом основные усилия исследователей направлены на изучение проблемы, связанной с избыточной массой тела и ожирением. Значительно меньше внимания уделяется детям с отставанием в физическом развитии.

В то же время характер белково-энергетической недостаточности (БЭН) во многих странах изменился. Чаще всего она возникает не в результате алиментарного фактора – недостаточного питания здорового ребенка, а вследствие тяжелых, часто хронических, заболеваний, приводящих к повышению потребностей в пищевых веществах или нарушению усвоения нутриентов [1,2,3].

БЭН – это алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточным по длительности и/или интенсивности преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза организма в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса, изменения

состава тела, нарушения нервной регуляции, эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов и систем.

Нарушения питания в критические периоды, к которым относится весь период внутриутробного развития, а также первые месяцы жизни ребенка, приводят к стойким изменениям метаболизма, которые повышают риск развития метаболического синдрома, остеопороза, аллергических заболеваний.

При дефиците нутриентов, помимо этого, еще снижается интеллект, а также развиваются остеопения, анемия и другие дефицитные состояния, имеющие отдаленные негативные последствия [4,5].

**Цель исследования:** оценить состояние здоровья и уровень физического развития детей, имевших на первом году жизни белково-энергетическую недостаточность.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 30 детей в возрасте 7–17 лет, проживающих в г. Бресте, имевших на первом году жизни белково-энергетическую недостаточность. Девочек было 27, мальчиков – 3. Все дети были от доношенной беременности в сроке гестации 38–41 недель, с массой тела при рождении 2350–4050 г.

**Результаты исследования и обсуждение.** У 19 (63,3%) матерей выявлен отягощенный акушерский анамнез (аборт по медицинским показаниям – 1, самопроизвольный выкидыш – 3, рубец на матке – 1, угроза прерывания беременности – 8, частичное плотное прикрепление плаценты – 1, возрастная первородящая – 3, первичная слабость родовой деятельности – 1, бесплодие – 1). 22 (73,3%) женщины имели от одного до трех соматических заболеваний (анемия, гипертоническая болезнь, диффузный зоб, синдром вегетативной дисфункции, варикозная болезнь), 12 (40%) перенесли во время беременности ОРВИ. Во время беременности отмечалась задержка внутриутробного развития плода в 7 (23,3%) случаях, хроническая внутриутробная гипоксия плода в 7 (23,3%). Трое детей имели врожденную пневмонию. Через естественные родовые пути родилось 25 (83,3%) детей, путем кесарева сечения – 5 (16,7%) детей.

С момента рождения 26 детей находилось на грудном вскармливании, на искусственном – 4. На искусственное вскармливание с 2 месяцев был переведен 1 ребенок, с 3 месяцев – 4, с 4 месяцев – 3, с 5 месяцев – 4, с 6 месяцев – 2, с 7 месяцев – 2 ребенка. К первому году 10 (33,3%) детей оставались на грудном вскармливании. Первый прикорм в виде фруктового сока, фруктового пюре был введен в 3 месяца у 18 детей, в виде каши или овощного пюре в 6 месяцев – у 12. 25 детей привиты в соответствии с календарем прививок, по индивидуальному календарю – 4, отказ от профилактических прививок – в 1 случае.

Отставание в прибавке массы тела с 3 месяцев отмечалось у 3 детей, с 4 месяцев – у 4 детей, с 5 месяцев – у 3, с 6 месяцев – у 2, с 7–8 месяцев – у 18 детей. У 4 (13,3%) детей отставание в массе тела связано с переходом на искусственное вскармливание.

При изучении историй развития детей (ф. 112/у) установлено, что к 1 году показатели физического развития детей были следующие: среднее резко дисгармоничное с дефицитом массы тела II ст. – 14 (46%) детей, среднее дисгармоничное с дефицитом массы тела I ст. – 5 (16,8%) детей, ниже среднего дисгармоничное с дефицитом массы тела I ст. – 4 (13,8%) ребенка, низкое дисгармоничное с дефицитом массы тела I ст. – 3 (10%) ребенка, низкое резко дисгармоничное с дефицитом массы тела II ст. – 2 (6,7%) ребенка, ниже среднего гармоничное – 2 (6,7%) ребенка.

Выявлено, что ни один ребенок, имевший белково-энергетическую недостаточность, не был госпитализирован, диагноз в большинстве случаев не был верифицирован. Из всех наблюдаемых детей обследовано 4 (13,3%) ребенка с особенностями фенотипа в возрасте 1–1,5 лет. Осмотрены генетиком 2 ребенка, эндокринологом – 1, гастроэнтерологом – 1, неврологом – 1. Проведены лабораторно-инструментальные методы исследования: копрограмма – 2, УЗИ органов брюшной полости – 1, анализ крови на токсокароз – 1–2 детям. Большинству детей – 26 (86,7%) не было назначено обследование для выяснения причины дефицита массы тела.

Соответственно, лечение белково-энергетической недостаточности этим детям не проводилось.

На момент исследования 10 (33,3%) детей были здоровы. Отставание в физическом развитии у этих детей ликвидировано к 5–7 годам. Соматическую патологию имели 20, т.е. 2/3 детей (нарушение осанки – 3, искривление носовой перегородки – 2, плоско-вальгусные стопы – 4, паховая грыжа – 1, пупочная грыжа – 1, вегетативная дисфункция – 1, сколиоз – 2, аденоиды II ст. – 1, диффузный зоб – 2, миопия – 2, малые аномалии развития сердца – 3, варикоцеле – 1, рецидивирующие бронхиты – 2 ребенка). Из них 11 детей (2/3 всех детей) был верифицирован 1 диагноз, а 9 человек (1/3) наблюдались с несколькими заболеваниями.

У 4 детей развилась хроническая патология внутренних органов (бронхиальная астма – 1, желчнокаменная болезнь – 1, хронический цистит и аллергический дерматит – 1, хронический тонзиллит, нефропатия с гематурией и полиноз – 1 ребенка, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) и аллергический ринит – 1. Часто и длительно болеющими являются 3 ребенка.

К моменту проведения исследования, среднее гармоничное физическое развитие имели 11 детей (из них 2 мальчика). Избыток массы тела отмечается у 6 (избыток массы тела I ст. – 4, избыток массы

тела I–II ст. – 2), из них один ребенок наблюдался у эндокринолога с 6 до 10 лет с диагнозом алиментарно-конституциональное ожирение.

#### **Выводы**

1. 2/3 детей, имевших на первом году жизни белково-энергетическую недостаточность, к школьному возрасту сохраняют отклонения в физическом развитии, у них формируется разнообразная соматическая патология.

2. Участковые педиатры уделяют недостаточное внимание детям, имеющим белково-энергетическую недостаточность, в большинстве случаев не проводят комплексное обследование и реабилитацию этих детей.

3. Необходимо проводить обучающие семинары для участковых педиатров с целью улучшения диагностики и реабилитации детей с белково-энергетической недостаточностью.

#### **Литература**

1. Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей / под ред. Т.Э.Боровик, К.С.Ладодо. – М.: Медицина, 2008. – 606 с.

2. Скворцова, В.А. Нарушения питания у детей раннего возраста / В.А.Скворцова, О.К.Нетребенко, Т.Э. Боровик // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 23–27.

3. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition / Sermet–Gaelus I. [et al.] // AJCN. – 2000. – V. 72. – P. 64–70.

4. Bhutta, Z.A. Micronutrient needs of malnourished children / Z.A.Bhutta // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2008. – V. 11, № 3. – P. 309–314.

5. Комарова, О.Н. Недостаточность питания у детей раннего возраста: патогенез, диагностика, диетологическая коррекция / О.Н.Комарова, А.И.Хавкин // Лечащий врач. – 2014. – № 9. – С. 26–29.

### **STATE OF HEALTH AND PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN, HAVING DEFICIT OF BODY WEIGHT ON THE FIRST YEAR OF LIFE**

**Volkova M.P., Miklyeva N.N.**

*Grodno State Medical University,*

*Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** The catamnesis of children having deficit of body weight on the first year of life is studied, the level of physical development and state of health are appraised. For 2/3 children to school age various somatic pathology is formed, rejections are saved in physical development.

**Key words:** children, deficit of body weight, catamnesis.

*Поступила 12.07.2017*

### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

**Волкова О.А.**

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

*г. Гродно, Республика Беларусь*

**Резюме.** В статье представлены результаты изучения распространенности заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов с бронхиальной астмой. Изучена нозологическая структура заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе у пациентов с различной массой тела.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, заболевания желудочно-кишечного тракта.

**Ведение.** Бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний системы органов дыхания. По данным европейского респираторного общества, ее распространенность в России, как и в большинстве стран Европы, составляет 5–8% в общей популяции, причем 20% больных страдают этим заболеванием в тяжелой форме [1].

Основным фактором в развитии БА является хроническое аллергическое воспаление, сопровождающееся развитием гиперреактивности бронхов, чувствительность которых резко повышается на действие, как специфического аллергена, так и неспецифических физиологических, патологических факторов, а в механизме развития спазма бронхиол (бронхообструкции) решающее значение имеет сокращение гладких мышц бронхиол, гиперсекреция слизи и отек стенки бронхов [2,3].

БА имеет глобальное значение, так как она широко распространена во всех странах мира. Не вызывает сомнений увеличение аллергической заболеваемости взрослого и детского населения за

последние два-три десятилетия. Однако частота БА в разных странах мира не одинаковая. Дело в том, что при эпидемиологических исследованиях разные авторы, при диагностике БА, придерживаются разных принципов, применяют разные методики исследований [3].

Многочисленные исследования последних десятилетий подтвердили участие генетических факторов в формировании БА, их вклад составляет 35–70%. По мнению большинства исследователей, развитие заболевания происходит в результате реализации взаимодействия нескольких генов между собой и со внешнесредовыми факторами. Результаты проведенных исследований часто противоречивы, что, возможно, связано с анализом различных фенотипов астмы, этническими различиями популяций и наличием сложных, еще до конца неясных взаимосвязей [4].

Далеко не всегда успех в достижении контроля БА зависит от собственно базисной противовоспалительной терапии. Значительные ограничения в поддержании адекватного контроля заболевания могут быть вызваны сопутствующей патологией. Многие авторы отмечают, что у больных с резистентной БА рецидивы обострения связаны со специфическими коморбидными состояниями. Показано, что БА, сочетающаяся с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), протекает более. Тесная анатомическая связь органов дыхания и пищеварения, функциональное взаимодействие и общность нервно-гуморальных механизмов регуляции их деятельности объясняют высокую (20–50%) частоту сочетанных нарушений функций этих органов. Рациональная коррекция патологии ЖКТ часто позволяет снизить объем базисной противовоспалительной терапии [5].

Возрастающее действие неблагоприятных экологических факторов окружающей среды, непосильные для детского организма психоэмоциональные нагрузки, особенности современного образа жизни и питания неуклонно увеличивающееся участие аллергических и иммунологических факторов в формировании большого ряда гастроэнтерологических заболеваний способствуют их росту и «омолаживанию». Такие заболевания, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), хронический панкреатит (ХП), синдром раздраженного кишечника (СРК), желчекаменная болезнь (ЖКБ), аутоиммунные заболевания органов пищеварения все чаще диагностируются у детей, в том числе и в первые три года жизни. Нарастает частота сочетанной патологии. Частота заболеваний органов пищеварения за последние годы возросла с 8000 до 12000 на 100 000 детского населения [6].

**Цель исследования.** Изучить распространенность и структуру заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой, находящихся на стационарном лечении в УЗ «ГОДКБ».

**Материал и методы исследования.** В исследовании принял участие 151 ребенок, находящийся на стационарном обследовании в УЗ «ГОДКБ» с верифицированным диагнозом бронхиальная астма.

Обследование пациентов проводилось в соответствии со стандартами медицинской помощи пациентам с бронхиальной астмой и включало данные клинического обследования, общие анализы крови, мочи, копрограмму, биохимический анализ крови. Всем пациентам проводили исследование функции внешнего дыхания при помощи спирографии и пикфлоуметрии. Исследование органов системы пищеварения включало эзофагогастродуоденоскопию с биопсией слизистой оболочки желудка и уреазным тестом, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

**Результаты исследования и обсуждение.** Из всех обследованных детей с бронхиальной астмой 71 (47,0%) ребенок имел те или иные заболевания ЖКТ (таблица 1), у 34 пациентов этой группы была сочетанная патология ЖКТ.

Таблица 1 – Структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой

Хронический гастродуоденит	50,7% (n=36)
Хронический гастрит	19,7% (n=14)
Функциональные заболевания ЖКТ	16,9% (n=12)
ГЭРБ с эзофагитом	12,7% (n=9)
Язвенная болезнь желудка либо 12–перстной кишки	2,8% (n=2)

В то же время, результаты собственных исследований, а также реальная клиническая практика указывают на значимость и другой гастроэнтерологической патологии. Функциональные нарушения работы поджелудочной железы были выявлены у 30,4% пациентов, дискинезия желчевыводящих путей у 24,5% соответственно.

В ходе сбора анамнеза жалобы, указывающие на возможное наличие заболеваний ЖКТ, были обнаружены практически у половины пациентов (45,7%). Наиболее распространенными из них были

жалобы на периодические боли в эпигастрии либо пилоро-дуоденальной области, отрыжку, изжогу, тяжесть в области эпигастрия, метеоризм. Однако только у 23,8% пациентов заболевания ЖКТ были верифицированы до текущей госпитализации. Родители остальной части пациентов преимущественно за медицинской помощью по поводу данных жалоб не обращались и занимались самолечением (не систематический прием спазмолитиков, антацидов, сорбентов и др.)

Примечательно, что среди исследуемых у 25 пациентов (16,6%) отмечена избыточная масса тела и ожирение. В данной группе пациентов заболевания ЖКТ встречались достоверно чаще (у 76% детей), чем у пациентов с нормальной массой тела ( $p < 0,05$ ). Однако нозологическая структура заболеваний ЖКТ у детей с различной массой тела практически не отличалась друг от друга.

#### **Выводы**

1. По данным УЗ «ГОДКБ» частота выявления заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с бронхиальной астмой значительно выше, чем в общей популяции детского населения.

2. В нозологической структуре заболеваний ЖКТ у детей с бронхиальной астмой преобладает хронический гастродуоденит и наличие сочетанных поражений ЖКТ.

3. В лечебной практике имеет место недостаточная диагностика заболеваний ЖКТ на амбулаторном этапе и соответственно отсутствие адекватной терапии заболеваний ЖКТ.

4. У пациентов с бронхиальной астмой на фоне избыточной массы тела либо ожирения заболевания ЖКТ встречаются достоверно чаще, чем у пациентов с нормальной массой тела.

#### **Литература**

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. А.Г.Чучалина. – Пер. 2007. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 108 с.

2. Геппе, Н.А. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: практическое руководство для врачей / Н.А.Геппе. – М., 2008. – 82 с.

3. Геппе, Н.А. Современные представления о тактике лечения бронхиальной астмы у детей / Н.А.Геппе. – РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 7. – С. 353–358.

4. Галимова, Е.С. Состояние иммунитета у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, сочетающейся с бронхиальной астмой / Е.С.Галимова, О.В.Галимов // Int. J. Immunoreabilit. – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 263.

5. Галимова, Е.С. Бронхиальная астма в сочетании с другими заболеваниями пищеварительного тракта / Е.С.Галимова // Научный прорыв – 2003: сборник научных трудов. – Уфа, 2003. – С. 123–124.

6. Гастроэнтерологическая патология у детей: патоморфоз заболеваний и совершенствование методов диагностики на современном этапе / Л.Н.Цветкова [и др.] // Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2017.

## **THE PREVALENCE OF DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN CHILDREN**

**Volkova O.A.**

*Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** The article presents the results of a study of the prevalence of diseases of the gastrointestinal tract in patients with bronchial asthma. Nosologic studied the structure of diseases of the gastrointestinal tract including in patients with different body mass.

**Key words:** bronchial asthma, children, diseases of the gastrointestinal tract.

*Поступила 15.06.2017*

## **ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИИ**

**Гнедько Т.В.<sup>1</sup>, Белуга М.В.<sup>2</sup>, Ковшун Д.С.<sup>2</sup>, Берестень С.А.<sup>2</sup>, Мезян С.М.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Национальная академия наук Беларуси*

*г. Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** У детей, перенесших внутриутробную гемотрансфузию, основным заболеванием после рождения регистрировалась гемолитическая болезнь плода и новорожденного, клиническая реализация которой у большинства отмечалась в желтушно-анемической форме с тяжелым течением.

Доля детей с содержанием гемоглобина в периферической крови менее 130 г/л при рождении составила 29%. На фоне комплексной интенсивной терапии отмечалась нормализация показателей кислотно-основного состояния крови с достоверным увеличением рН и SaO<sub>2</sub>, в сочетании со снижением рСО<sub>2</sub> и лактата на 2–3 сутки жизни. Содержание сывороточного железа, ферритина, трансферрина определялось в пределах возрастной нормы.

**Ключевые слова:** новорожденные, внутриутробная гемотрансфузия, гемолитическая болезнь плода и новорожденного.

**Введение.** У детей с гемолитической болезнью плода и новорожденного (ГБН) развитие анемии связано с гемолизом эритроцитов, продолжающимся и после рождения за счёт длительной циркуляции антиэритроцитарных антител, которые обнаруживаются на протяжении первых 12 месяцев жизни ребёнка [1].

Главным регулятором эритропоэза в организме человека является эритропоэтин, продукция которого регулируется степенью оксигенации тканей. Динамика изменений уровня этого гормона у детей, перенесших внутриутробную гемотрансфузию, операцию заменного переливания крови или малообъемную трансфузию после рождения, имеет свои особенности. Донорские эритроциты содержат почти исключительно гемоглобин взрослого типа (HbA), который не является для плода оптимальным переносчиком кислорода и не способен обеспечить его достаточную экстракцию из материнского кровотока, находясь по обе стороны плацентарного барьера. Сразу после рождения, при переходе на дыхание атмосферным воздухом, кислородтранспортная функция HbA оказывается необычно высокой для новорожденного, что резко повышает оксигенацию тканей и, вместе с тем, приводит к стойкому угнетению выработки эритропоэтина. Сочетание продолжающегося гемолиза с транзиторным угнетением эритропоэза определяет гипорегенераторный характер и упорное течение анемии у данной когорты детей в первые месяцы жизни [2,3].

**Цель работы:** оценить гематологические показатели периферической крови, сывороточного железа, ферритина, трансферрина, а также параметры газового состава крови и оксигенации у новорожденных после внутриутробной гемотрансфузии.

**Материалы и методы исследования.** Проведено комплексное обследование 28 младенцев, родившихся в ГУ РНПЦ «Мать и дитя», которым проводилась внутриутробная гемотрансфузия для коррекции анемии. Определение гематологических показателей периферической крови проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе «Pentra-60, Horiba AbX» (Франция); исследование газового состава крови, параметров оксигенации (кислотность среды (рН), парциальное давление углекислого газа (рСО<sub>2</sub>), дефицит буферных оснований (BE), парциальное давление кислорода (рО<sub>2</sub>), насыщение крови кислородом (SaO<sub>2</sub>), лактат, метгемоглобин) – на аппарате ABL 835 FLEX (Radiometer, Дания). Определение сывороточного железа, ферритина, трансферрина проводилось турбидиметрическим методом на аппарате «Hitachi-911» (Германия-Япония). Для статистического анализа применяли программное обеспечение «STATISTICA 6.0». Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как M±SD, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Если распределение не подчинялось нормальному, данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ-UQ), что характеризует среднее развитие признака в группе.

**Результаты исследования и обсуждение.** Средний гестационный возраст обследованных младенцев составил 253,00±1,99 дня или 36,14±0,28 недель гестации. Масса тела при рождении была 3002,86±77,15 г, длина – 49,07±0,50 см, окружность головы – 33,36±0,28 см, окружность груди – 32,43±0,33 см. Мальчиков было 13/46,4% и девочек – 15/53,6%. В тяжелом состоянии родилось большинство (21/75,0%) младенцев, у 7/25,0% детей состояние при рождении оценивалось как среднетяжелое. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни составила 8 баллов, соответственно. Продолжительность пребывания новорожденных в отделении анестезиологии, реанимации с палатами для новорожденных детей составила (2,0–4,2) койко/дня. Средняя продолжительность стационарного лечения в специализированных отделениях для новорожденных составила (17,7–22,0) койко-дней. Выписано домой 27/96,4% детей, 1/3,6% ребенок с отёчной формой гемолитической болезни умер.

Возраст матерей обследованной группы детей колебался от 22 до 39 лет и в среднем составил 31,21±0,81 лет. Репродуктивные потери в анамнезе у матерей в виде самопроизвольного аборта регистрировались в 7/25,0% случаях, медицинского аборта – в 8/26,8% случаях, неразвивающейся беременности – в 3/10,7% случаях и внематочной беременности – в единичном случае.

От второй беременности родилось 9/32,1% младенцев, от третьей и более – 19/67,9% детей. Внутриутробная гемотрансфузия плоду двукратно и пятикратно проводилась в единичных случаях; однократно, четырехкратно и семикратно – в 4 случаях; трехкратно и шестикратно – в 7 случаях.



Каждый второй ребенок (12/42,9%), родился от вторых родов, от третьих и более – 16/57,1% детей. При абдоминальном родоразрешении родилось большинство детей – 18/64,3% (9 младенцев – в плановом порядке и 9 детей – в экстренном порядке).

У всех обследованных детей отмечались клинические проявления желтухи. Иктеричность кожных покровов появлялась к концу первых суток жизни, длительность желтухи составила  $Me=8,0$  (6,0–13,0) суток. Максимальный уровень общего билирубина был  $Me=175,0$  (149,5–208,4) мкмоль/л на  $Me=3,0$  (2,0–4,0) сутки жизни. Отечный синдром регистрировался у 19/67,9% младенцев на  $Me=2,0$  (1,0–3,0) сутки жизни, геморрагический синдром – у 3/10,7% детей на  $Me=1,0$  (1,0–2,0) сутки.

Все новорожденные получали инфузионную терапию  $Me=8,0$  (6,5–11,5) суток. Максимальная убыль массы тела составила  $Me=96,0$  (48,5–170,5) г или  $Me=3,2$  (1,8–5,4)% от массы тела при рождении и отмечалась на  $Me=8,0$  (3,7–9,2) сутки жизни.

Основным заболеванием у всех детей обследованной группы была гемолитическая болезнь плода и новорожденного с резус-изоиммунизацией. Желтушно-анемическая форма регистрировалась у большинства детей (21/75,0%), желтушная и анемическая форма – у 3/10,7% младенцев, соответственно; отечная форма – у одного новорожденного (3,6%). Тяжелое течение заболевания диагностировалось у 22/78,6% детей и среднетяжелое – у 6/21,4% младенцев.

Среди осложнений у большинства детей отмечались церебральная ишемия (23/82,1%) и синдром эндогенной интоксикации (19/67,9%). Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения диагностировалась в 16/57,1% случаев, врожденная пневмония – у каждого четвертого (7/25,0%) младенца.

С целью лечения ГБН операция заменного переливания крови в первые сутки жизни проводилась 7/25,0% детям.

Гематологические показатели периферической крови оценивались в динамике неонатального периода при рождении, при минимальном содержании гемоглобина на  $Me=14,0$  (4,5–17,7) сутки жизни и при выписке из стационара –  $Me=18,5$  (17,0–21,7) сутки жизни. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Гематологические показатели периферической крови у детей, рожденных после внутриутробной коррекции анемии

Показатели	Обследованная группа (n=28)			P
	При рождении	$Me=14,0$ (4,5–17,7) сутки жизни	$Me=18,5$ (17,0–21,7) сутки жизни	
1	2	3	4	5
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	4,84±0,89	3,85±0,77	4,29±0,75	$P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,05$
Гемоглобин (г/л)	144,69±23,29	111,62±18,80	123,57±18,88	$P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,01$ $P_{4-5}<0,05$
Гематокрит (%)	44,84±9,40	33,26±6,52	37,09±5,70	$P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,01$
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	17,74±9,87	11,12±4,48	10,59±2,34	$P_{2-3}<0,01$ $P_{2-4}<0,01$
Палочкоядерные нейтрофилы (%) абс ( $\times 10^9/л$ )	7,55±3,12 1,42±1,11	4,00±3,27 0,49±0,59	2,83±1,59 0,31±0,22	$P_{2-3}<0,01$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{2-3}<0,01$ $P_{2-4}<0,00$
Сегментоядерные нейтрофилы (%) абс ( $\times 10^9/л$ )	42,38±12,91 8,13±6,01	24,90±10,76 2,87±2,27	22,83±9,00 2,42±1,06	$P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,001$ $P_{2-3}<0,001$ $P_{2-4}<0,00$
Лимфоциты (%) абс ( $\times 10^9/л$ )	36,10±14,94 5,62±2,22	55,62±13,80 5,89±2,01	59,96±11,75 6,34±1,89	$P_{2-3}<0,05$ $P_{2-4}<0,05$
Моноциты (%) абс ( $\times 10^9/л$ )	8,90±4,24 1,56±1,10	8,81±4,15 0,96±0,66	7,61±4,82 0,79±0,50	$P_{2-4}<0,05$
Эозинофилы (%) абс ( $\times 10^9/л$ )	3,58±2,59 0,61±0,52	6,90±4,87 0,77±0,64	6,74±4,03 0,72±0,45	$P_{2-3}<0,05$
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	221,72±81,20	305,83±143,87	339,68±97,64	$P_{2-3}<0,05$ $P_{2-4}<0,05$
Ретикулоциты (‰)	13,22±11,85	13,57±17,99	11,50±8,81	

Доля детей с содержанием гемоглобина менее 130 г/л при рождении составила 29%. В динамике наблюдения отмечалось достоверное снижение показателей эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, числа лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, а также достоверное увеличение количества лимфоцитов и тромбоцитов к выписке из стационара. Количество ретикулоцитов в динамике неонатального периода сохранялось на стабильном уровне.

Исследование параметров кислотно-основного и газового состава крови проводилось для оценки кислородного обеспечения организма детей с гемолитической анемией, обусловленной резус-изоиммунизацией. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры кислотно-основного и газового состава крови у детей, рожденных после внутриутробной коррекции анемии

Показатели	Обследованная группа (n-28)			P
	1 сутки жизни	2 сутки жизни	3 сутки жизни	
1	2	3	4	5
pH	7,33±0,12	7,40±0,05	7,37±0,06	P <sub>2-3</sub> <0,05
pCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	40,08±12,04	31,82±4,15	34,47±5,11	P <sub>2-3</sub> <0,01 P <sub>2-4</sub> <0,05
pO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	72,69±39,17	82,38±25,38	77,38±24,53	
BE (ммоль/л)	-4,78±3,63	-3,71±3,63	-4,42±2,54	
SaO <sub>2</sub> (%)	76,18±28,33	93,62±5,45	93,43±3,18	P <sub>2-3</sub> <0,01
Мет Hb (%)	1,30±0,46	1,15±0,44	1,13±0,42	
Лактат (ммоль/л)	3,41±2,28	1,64±0,60	1,66±1,37	P <sub>2-3</sub> <0,01 P <sub>2-4</sub> <0,01

При анализе результатов определения параметров кислотно-основного и газового состава крови у детей, рожденных после внутриутробной гемотрансфузии, установлено достоверное увеличение уровня pH и SaO<sub>2</sub> в сочетании со снижением pCO<sub>2</sub> и лактата на 2–3 сутки жизни.

На 1 сутки жизни корреляционный анализ между pCO<sub>2</sub>/лактат, pCO<sub>2</sub>/МетHb и лактат/МетHb выявил положительные корреляционные связи умеренной силы (r=0,48; r=0,44; r=0,31 соответственно).

На 2 сутки жизни положительная корреляционная связь слабой силы регистрировалась между pCO<sub>2</sub>/лактат (r=0,24) и положительная корреляционная связь умеренной силы между BE/лактат (r=0,27).

На 3 сутки жизни выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы между лактат/МетHb (r=0,65).

Детям с ГБН проводилось определение содержания сывороточного железа, трансферрина и ферритина. Все показатели были в пределах возрастной нормы. Содержание сывороточного железа на Ме=14,8 (13,2–16,4) сутки составило Ме=17,5 (17,2–17,7) мкмоль/л. Уровень трансферрина на Ме=12 (11–15) сутки составил Ме=203,6 (189,75–222,75) мг/дл. Содержание ферритина определяли на Ме=12 (10–18) сутки жизни. Концентрация регистрировалась на уровне Ме=501,3 (465,1–565,4) мкг/л.

Учитывая гипорегенераторный характер анемии на фоне нормальных показателей, характеризующих обмен железа, целесообразно оценивать уровень эритропоэтина у новорожденных, перенесших внутриутробную гемотрансфузию, операцию заменного переливания крови или малообъемную трансфузию после рождения. В ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» разработан «Порядок обследования детей с гемолитической болезнью плода и новорожденного на эритропоэтин, ферритин, трансферрин, сывороточное железо». Такая комплексная оценка позволит установить, насколько патогенетически обосновано назначение пациентам данной группы рекомбинантного эритропоэтина.

**Заключение.** У детей, перенесших внутриутробную гемотрансфузию, основным заболеванием после рождения регистрировалась гемолитическая болезнь плода и новорожденного, клиническая реализация которой у большинства отмечалась в желтушно-анемической форме с тяжелым течением и сочеталась с врожденными инфекциями.

Каждый третий ребенок при рождении имел уровень гемоглобина крови менее 130 г/л. Операция заменного переливания крови для интенсивного лечения ГБН в первые сутки жизни проводилась каждому четвертому новорожденному.

На фоне комплексной интенсивной терапии отмечалась нормализация показателей кислотно-основного состояния крови с достоверным увеличением pH и SaO<sub>2</sub>, в сочетании со снижением pCO<sub>2</sub> и

лактата на 2–3 сутки жизни. Большинство выявленных корреляционных связей между этими показателями были положительными умеренной силы.

Нормальные значения сывороточного железа, ферритина и трансферрина свидетельствовали о том, что тканевые запасы, транспортный фонд железа достаточные и прогрессирование анемии не связано с дефицитом данного микроэлемента, а объясняется повышенным гемолизом эритроцитов на фоне выраженного угнетения эритропоэза.

#### **Литература**

1. Иванова, А. В. Состояние здоровья и динамика гематологических показателей у детей младенческого возраста, перенесших внутриутробное переливание крови по поводу гемолитической болезни по резус-фактору / А.В. Иванова // Автореф. дис. канд. мед наук. – 2016. – 25 с.
2. Морщакова, Е. Ф. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах. / Е. Ф. Морщакова, Ф. Д. Павлов, Ф. Г. Румянцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 44 (3). – С. 12–16.
3. Иванов, Д. О. Руководство по перинатологии / Д. О. Иванов. – СПб.: «Информнавигатор». – 2015. – С. 674–676.

### **HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND ACID-BASE STATUS OF THE BLOOD IN NEONATES AFTER INTRAUTERINE BLOOD TRANSFUSION**

**Gnedko T.V.<sup>1</sup>, Beluga M.V.<sup>2</sup>, Kovshun D.S.<sup>2</sup>, Beresten S.A.<sup>2</sup>, Mezian S.M.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>The National Academy of Sciences of Belarus*

*Minsk, Republic of Belarus*

*<sup>2</sup>Republican scientific-practical center "Mother and child"*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** In children who underwent intrauterine transfusion, the underlying disease after birth was recorded hemolytic disease of the fetus and newborn, the clinical implementation of which the majority was observed in the icteric-anemic form with severe course. The proportion of children with hemoglobin content in peripheral blood less than 130 g/l at birth was 29%. In the complex intensive therapy was observed normalization of indicators of acid-base status of the blood with a significant increase in pH, and SaO<sub>2</sub>, combined with a decrease in pCO<sub>2</sub> and lactate at 2–3 days of life. The contents of serum iron, ferritin, transferrin, was determined within the age norm.

**Key words:** newborns, intrauterine transfusion, hemolytic disease.

*Поступила 22.06.2017*

### **ИНФЕКЦИОННАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

**Гнедько Т.В.<sup>1</sup>, Берестень С.А.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Национальная академия наук Беларуси*

*г. Минск, Республика Беларусь,*

*<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** При проведении эпидемиологического анализа установлено, что неонатальная инфекционная заболеваемость в учреждениях родовспоможения с 2010 года регистрировалась на стабильном уровне и характеризовалась наиболее высокими темпами прироста в 2015–2016 годах за счет достоверного увеличения числа инфекций, специфичных для перинатального периода, и неизменной частоты врожденной пневмонии как наиболее распространенных нозологических форм. В динамике анализируемого периода отмечалось достоверное снижение случаев постнатального инфицирования новорожденных за счет инфекций кожи и подкожной клетчатки, а также острых респираторных заболеваний, наряду с направленностью к снижению в 2016 году частоты неонатального сепсиса.

**Ключевые слова:** новорожденные, инфекционная заболеваемость.

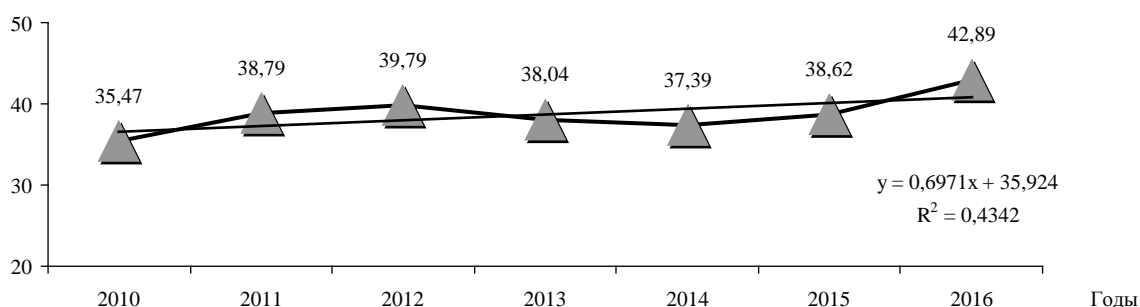
**Введение.** Неонатальные инфекции занимают третье место в структуре причин смертности новорожденных в отделениях реанимации и интенсивной терапии после тяжелой асфиксии и респираторного дистресс-синдрома [1]. Совершенствование неонатальной помощи на основе

стратегии предотвратимости потерь здоровья детей от инфекционных заболеваний является основой принятия управленческих решений по повышению эффективности деятельности системы здравоохранения, направленной на увеличение доступности и качества оказываемой медицинской помощи, оптимизацию использования ресурсов отрасли. Наиболее сложной задачей является снижение предотвратимых потерь здоровья детского населения с позиции заболеваемости [2]. Предотвращение риска реализации взаимосвязанных заболеваний у детей первого года жизни может снизить заболеваемость младенцев на 10–25% [3]. В клинической практике у половины новорожденных, родившихся больными и заболевших, регистрируется сочетанная патология, включая инфекционные заболевания. Статистические данные о частоте реализации инфекций перинатального периода и результаты их динамической оценки могут служить обоснованием для планирования профилактических мероприятий на республиканском и региональном уровнях.

**Цель.** Определить уровень и направленность многолетней динамики показателей инфекционной заболеваемости новорожденных в Республике Беларусь.

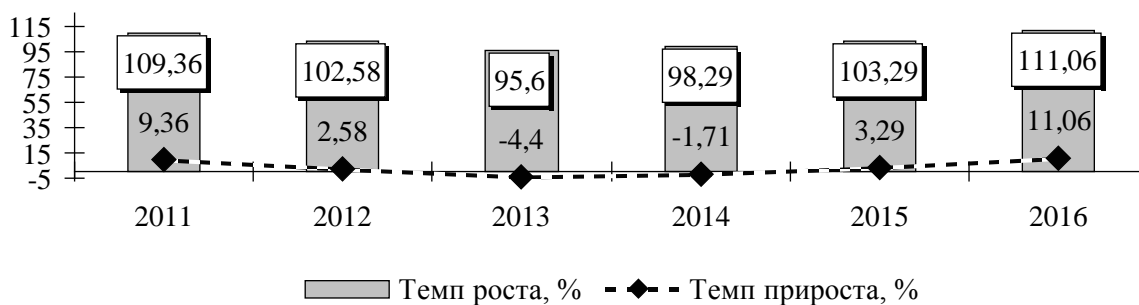
**Материал и методы исследования.** Проведен эпидемиологический анализ абсолютных и относительных показателей инфекционных заболеваний среди новорожденных детей в организациях родовспоможения Республики Беларусь за 2010–2016 годы с расчетом относительных показателей на 1000 живорожденных детей, удельного веса среди общего числа заболеваний, темпов роста и прироста на основе абсолютных данных государственной статистической отчетности. За 2010 год использовалась Форма №32 «Отчет о медицинской помощи беременным роженицам и родильницам», за 2011 – 2016 годы – Форма 1–помощь беременным (Минздрав). 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 2010 год. 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 МКБ-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, Excel.

**Результаты исследования и обсуждение.** Показатель неонатальной инфекционной заболеваемости, включая 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 и в 2016 году составил 42,89%. Динамика за анализируемый период представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Динамика показателя инфекционной заболеваемости (%) среди новорожденных в Республике Беларусь за 2010–2016 гг.**

При оценке интенсивности изменения уровня динамического ряда с расчетом показателя темпа роста было установлено, что наибольшее его значение 111,06% отмечалось в 2016 году, наименьшее 95,60% – в 2013 г. Положительные значения темпа прироста регистрировались в 2011–2012 и 2015–2016 годах, а отрицательные – в 2013–2014 годах, что представлено на рисунке 2.



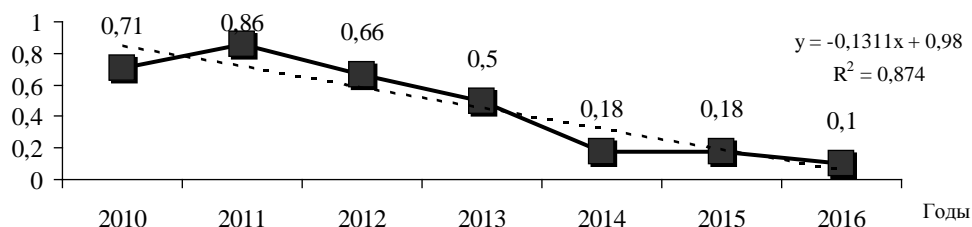
**Рисунок 2 – Показатель темпа роста и темпа прироста инфекционной заболеваемости среди новорожденных в Республике Беларусь за 2011–2016 гг.**

Увеличение темпа прироста инфекционной заболеваемости у новорожденных в 2015 году и его максимального процента в 2016 году характеризовало неблагоприятные изменения в состоянии здоровья этой категории детей.

Клиническая реализация инфекций, специфичных для перинатального периода, включает проявление заболеваний врожденного и приобретенного генеза. Вместе с тем, международная классификация болезней содержит нозологические формы состояний, вызванных инфекционными агентами, включая врожденную пневмонию, бактериальный сепсис, инфекции кожи и подкожной клетчатки [4]. Уровень предотвратимости данной патологии у новорожденных определяется проведением профилактических мероприятий женщине в период беременности и родов, а также при оказании медицинской помощи детям после рождения.

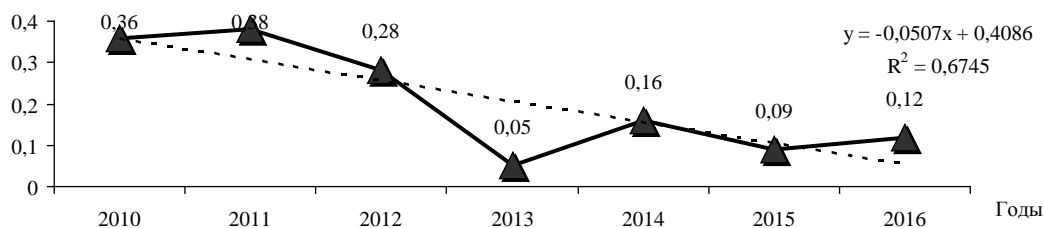
В организациях здравоохранения, обеспечивающих оказание перинатальной помощи, к приобретенным заболеваниям у новорожденных относятся острые респираторные инфекции, пневмония, воспалительные поражения кожи и подкожной клетчатки, бактериальный сепсис.

При ретроспективном эпидемиологическом анализе частоты острых респираторных инфекций у новорожденных на 1000 родившихся живыми в родовспомогательных учреждениях установлено ее снижение в 7 раз к 2016 году по сравнению с уровнем 2010 года, что представлено на рисунке 3.



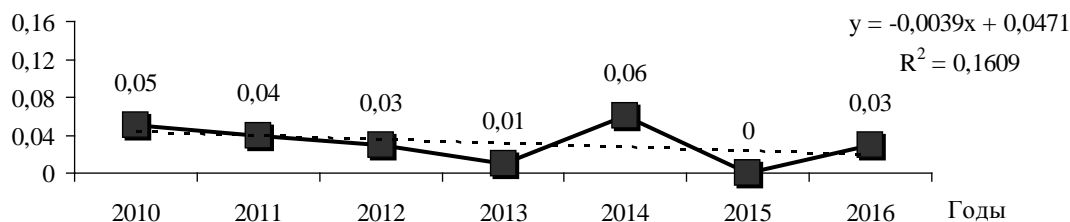
**Рисунок 3 – Заболеваемость новорожденных острыми респираторными инфекциями (%) в Республике Беларусь**

Частота инфекций кожи и подкожной клетчатки у новорожденных уменьшилась в 3 раза к 2016 году ( $R^2=0,68$ ) и по республике регистрировалась в единичных случаях, что отражено на рисунке 4.



**Рисунок 4 – Заболеваемость новорожденных инфекциями кожи и подкожной клетчатки (%) в Республике Беларусь**

Заболеваемость пневмонией среди новорожденных, динамика которой представлена на рисунке 5, сохранялась на стабильном уровне ( $R^2=0,16$ ) и не регистрировалась в 2015 году.

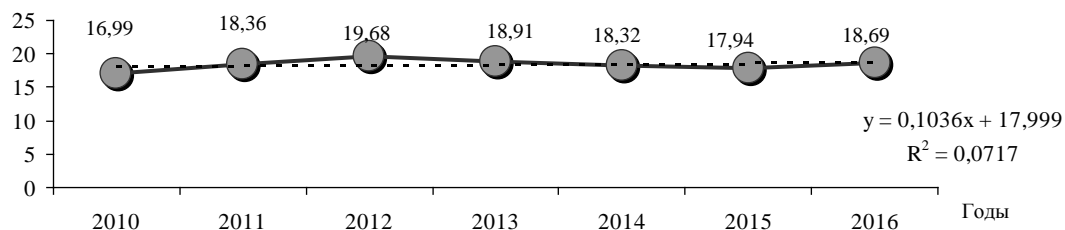


**Рисунок 5 – Заболеваемость новорожденных пневмонией (%) в Республике Беларусь**

Пневмония может развиваться у новорожденного в результате инфицирования легких внутриутробно или постнатально. Врожденная пневмония реализуется клиническими симптомами сразу после рождения ребенка или на протяжении первых трех суток жизни, а причиной заболевания является инфекционный возбудитель в организме женщины, который может активизироваться во время беременности или родов.

Число детей с врожденной пневмонией и массой тела более 1000 г по данным родовспомогательных учреждений Российской Федерации в 2010 году составило 8,6 на 1000 живорожденных [5], а в 2015 году – 9,8% [6]. В этом же году распространенность данного заболевания среди детей с массой тела 500–999 г регистрировалась на уровне 207,7% [6] и при пересчете на общее число живорожденных с массой тела более 500 г составила 10,53%.

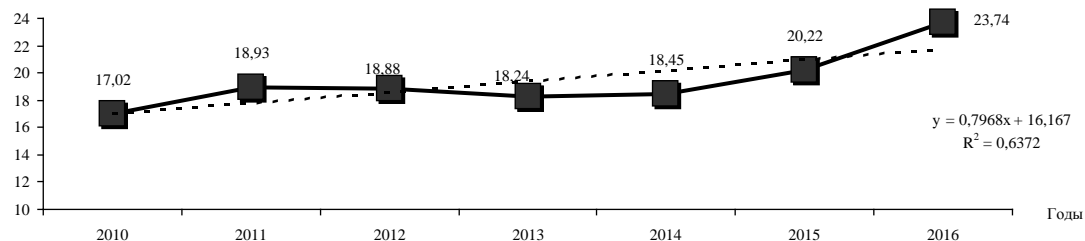
Показатель заболеваемости врожденной пневмонией среди родившихся с массой тела более 500 г в Республике Беларусь на протяжении анализируемого периода регистрировался на стабильном уровне ( $R^2=0,07$ ) в диапазоне колебаний от минимального 16,99% в 2010 году до максимального 19,68% в 2012 году. Динамика частотных значений представлена на рисунке 6. Достоверное снижение распространенности данной патологии ( $R^2=0,98$ ) отмечалось в период с 2012 по 2015 годы.



**Рисунок 6 – Заболеваемость врожденной пневмонией (%) среди новорожденных Республики Беларусь**

Структура инфекционных заболеваний, специфичных для перинатального периода, включала установленные у новорожденных 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 [4].

Частота регистрации этого блока заболеваний в 2016 году составила 23,74 на 1000 живорожденных и увеличилась в 1,4 раза по сравнению с уровнем 2010 года – 17,02%, ( $R^2=0,64$ ), что показано на рисунке 7. Неблагоприятная эпидемиологическая направленность отмечалась в достоверном ( $R^2=0,97$ ) росте показателя за период 2014–2016 годы на 28,7%.

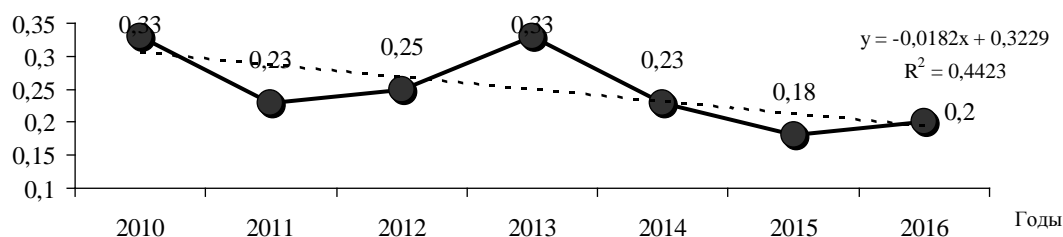


**Рисунок 7 – Заболеваемость новорожденных инфекциями, специфичными для перинатального периода (%) в Республике Беларусь**

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2015 год показатель заболеваемости инфекциями, специфичными для перинатального периода, включая бактериальный сепсис, у детей с массой тела 1000 г и более в родовспомогательных учреждениях составил 15,1%, а у

младенцев с экстремально низкой массой тела (500–999 г) – 246,6‰ [6]. При расчете показателя с учетом суммарного числа заболевших детей с массой тела от 500 г и более инфекциями этой группы его уровень составил 15,93‰ и был ниже регистрируемого в Республике Беларусь за анализируемый период.

Сепсис новорожденного относится к заболеваниям с клиническими проявлениями полиорганной недостаточности тяжелой степени и высокой летальностью. Частота сепсиса у новорожденных Республики Беларусь в динамике анализируемого периода имела направленность снижения до 0,20‰ в 2016 году, что представлено на рисунке 8.



**Рисунок 8 – Заболеваемость сепсисом новорожденных (%) в Республике Беларусь**

Показатель заболеваемости бактериальным сепсисом среди новорожденных с массой тела 1000 г и более в 2010 году регистрировался в родовспомогательных учреждениях Российской Федерации на уровне 0,2‰ [5]. В 2015 году распространенность этой патологии среди живорожденных с массой тела 500–999 г составила 62,0‰, с массой тела 1000 г и более – 0,36‰ [6] и при перерасчете всех случаев заболевания, на суммарное число родившихся живыми – 0,57‰. Значение этого показателя значительно превышало таковое в Республике Беларусь.

**Выводы.** Неонатальная инфекционная заболеваемость в учреждениях родовспоможения с 2010 года регистрировалась на стабильном уровне и характеризовалась наиболее высокими темпами прироста в 2015–2016 годах за счет достоверного увеличения числа инфекций, специфичных для перинатального периода, и неизменной частоты врожденной пневмонии как наиболее распространенных нозологических форм. В динамике анализируемого периода отмечалось достоверное снижение случаев постнатального инфицирования новорожденных за счет инфекций кожи и подкожной клетчатки, а также острых респираторных заболеваний, наряду с направленностью к снижению в 2016 году частоты неонатального сепсиса.

#### Литература

1. Vasilcan, G. Procalcitonin-early marker of neonatal infection / G. Vasilcan, A. Avasiloaiei, M. Moscalu et al. // Rev Med Chir Soc Med. – 2011. – Oct-Dec.
2. Альбицкий, В.Ю. Предотвратимость потерь здоровья детского населения – эффективная ресурсосберегающая стратегия в здравоохранении / В.Ю. Альбицкий, А.А. Модестов, Т.В. Яковлева, Б.Д. Менделевич // Социальные аспекты здоровья населения: электрон. науч. изд-е. – 2010. – №4 (16) URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/245/30/lang.ru>.
3. Тайницкая, Э.В. Современные подходы к улучшению качества медицинской помощи детскому населению на уровне первичного звена здравоохранения [Текст] : автореф. дис. ... канд наук / Э.В. Тайницкая. – Москва, 2014. – 24 с. URL: [dlib.rsl.ru/loader/view/01005547654?get=pdf](http://dlib.rsl.ru/loader/view/01005547654?get=pdf).
4. Международная классификация болезней – 10. [Электронный ресурс]. URL: <http://mkb-10.com>.
5. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации [Электронный ресурс]. 2011 URL: <http://минздрав.рф/документы/приложение/16454.html>
6. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. [Электронный ресурс]. 2016. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskaya-informatsiya-minzdrava-rossii>.

## INFECTIOUS MORBIDITY OF NEWBORNS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

**Gnedko T.V.<sup>1</sup>, Beresten S.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*The National Academy of Sciences of Belarus  
Minsk, Republic of Belarus,*

<sup>2</sup>*The Mother and Child National Research Center  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** During the epidemiological analysis it was established that the neonatal infectious morbidity in the institutions of obstetrics since 2010 was registered at a stable level and was characterized by the highest rates of growth in 2015–2016 due to a significant increase in the number of infections specific for the perinatal period and the unchanged frequency of congenital pneumonia As the most common nosological

forms. In the course of the analyzed period, there was a significant decrease in the incidence of postnatal infection of newborns due to infections of the skin and subcutaneous tissue, as well as acute respiratory diseases, along with the tendency to reduce the incidence of neonatal sepsis in 2016.

**Key words:** newborns, infectious morbidity.

*Поступила 16.06.2017*

## МЕДИЦИНСКИЕ РЕСУРСЫ ДЛЯ ОКАЗАНИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ НЕДОНОШЕННЫМ ДЕТЯМ В Г. МИНСКЕ ЗА 2015–2016 ГОДЫ

Гнедько Т.В.<sup>1</sup>, Берестень С.А.<sup>2</sup>, Ковшун Д.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Национальная академия наук Беларуси*

*г. Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** При оценке материально-технического и кадрового обеспечения неонатальной помощи недоношенным новорожденным в г. Минске за 2015–2016 годы установлено увеличение числа врачей-неонатологов на 2,6%, наряду с уменьшением числа лиц пенсионного возраста на 1,2%. Половина из числа работающих специалистов имели высшую и первую квалификационную категорию. Коечный фонд для оказания медицинской помощи недоношенным детям оставался стабильным при увеличении абсолютной их численности на 2,5%. В 2016 году число неонатальных реанимационных коек уменьшилось на 16,7%, что определило снижение количества пролеченных пациентов на 17,6%. Увеличение числа недоношенных детей и родившихся с массой тела 500–1499 г на каждую реанимационную койку свидетельствовало о повышении ее нагрузки и оборота.

**Ключевые слова:** недоношенные, врач-неонатолог.

**Введение.** В деятельности учреждений здравоохранения большое значение имеет обеспеченность медицинскими ресурсами. Эффективность функционирования разноуровневой системы перинатальной помощи обусловлена рациональным использованием материально-технических ресурсов и кадрового потенциала. В стационарных учреждениях анализируется эффективность использования коечного фонда, укомплектованность штатов специалистами различного квалификационного уровня с оценкой количественных показателей и коэффициентов [1].

**Цель.** оценить материально-техническое и кадровое обеспечение службы неонатальной помощи недоношенным новорожденным в г. Минске.

**Материалы и методы исследования.** Для оценки материально-технической базы проведен анализ количества реанимационных коек для новорожденных, а также 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 государственной статистической отчетности «Форма 1-медкадры «Отчет о медицинских (фармацевтических) работниках»» за 2015–2016 годы. 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;
- соотношение общего числа родившихся с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела при рождении (500–1499 г) к числу реанимационных коек для новорожденных;
- соотношение общего числа родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении (500–1499 г) к числу коек для недоношенных и больных детей;
- соотношение общего числа родившихся живыми к числу врачей-неонатологов;
- соотношение общего числа родившихся недоношенными к числу врачей-неонатологов;
- соотношение общего числа родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела (500–1499 г) к числу врачей-неонатологов;
- соотношение общего числа родившихся с экстремально низкой массой тела (500–999 г) к числу врачей-неонатологов.



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. Оценено количество работающих старше трудоспособного возраста (женщины 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше).

**Результаты исследования и обсуждение.** Проанализирована материально-техническая база, включая число реанимационных коек для новорожденных, число коек для недоношенных и больных детей, количество поступивших и умерших пациентов, количество проведенных всеми пациентами койко-дней в г. Минске за период 2015–2016 гг. по данным государственной статистической отчетности. За анализируемый период к 2016 году отмечалось уменьшение количества поступивших пациентов на 131 ребенка, числа коек реанимационных для новорожденных на 6 единиц (16,7%). Число коек для недоношенных и больных детей оставалось на прежнем уровне (по 140 единиц). Всего пациенты неонатального профиля в 2016 году провели в стационаре 8,2 тысяч единиц койко-дней. Процент умерших новорожденных среди пациентов реанимационных отделений от числа поступивших в 2016 году составил 9,4 и был выше показателя 2015 года (7,1%). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Коечный фонд для новорожденных и недоношенных детей и его использование в г. Минске за 2015–2016 годы

Показатели	Годы	
	2015	2016
1	2	3
Поступило пациентов, человек всего	745	614
Число коек реанимационных для новорожденных, единиц	36	30
Число коек для недоношенных и больных детей, единиц	140	140
Проведено всеми пациентами койко-дней, тысяч единиц	8,7	8,2
Процент умерших пациентов от поступивших	7,1	9,4

Для определения взаимосвязи качества медицинской помощи недоношенным детям с материально-техническими ресурсами были проанализированы темпы изменений коечного фонда и численности преждевременно живорожденных. К 2016 году число недоношенных детей увеличилось на 2,5%.

При сравнительном анализе использования специализированного коечного фонда для оказания медицинской помощи недоношенным новорожденным были определены расчетные коэффициенты, значения которых представлены в таблице 2. В 2016 году отмечалось увеличение данных показателей по сравнению с 2015 годом.

Таблица 2 – Расчетные коэффициенты соотношения числа родившихся к числу специализированных коек в г. Минске за 2015–2016 годы

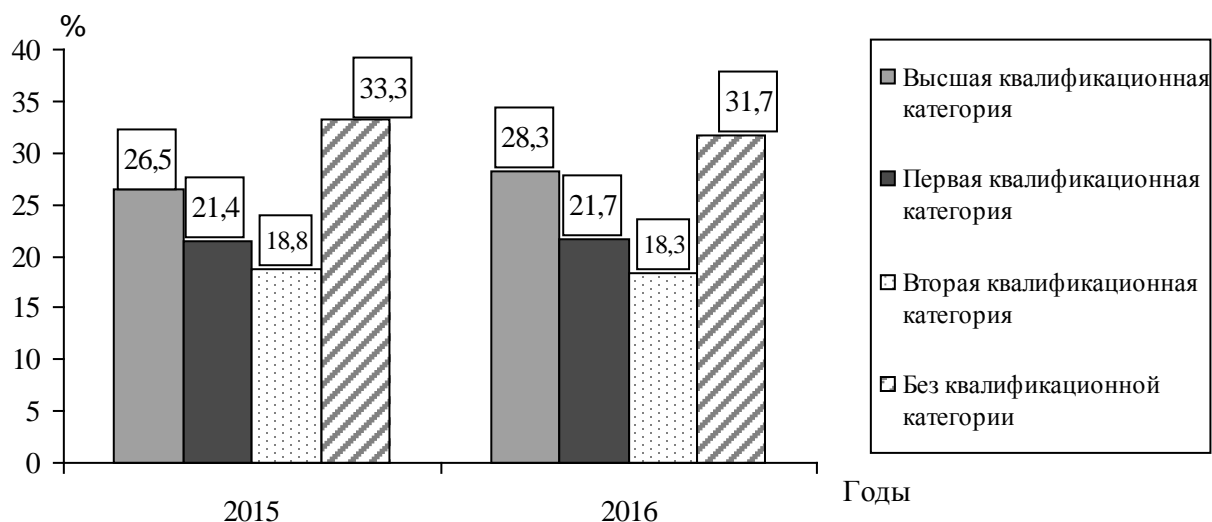
Показатели	Годы	
	2015	2016
1	2	3
Соотношение общего числа родившихся живыми к числу реанимационных коек для новорожденных	768,6	927,6
Соотношение общего числа родившихся недоношенными к числу реанимационных коек для новорожденных	44,1	54,3
Соотношение общего числа родившихся недоношенными к числу коек для недоношенных и больных детей	11,4	11,6
Соотношение общего числа родившихся с массой тела 500–1499 г к числу реанимационных коек для новорожденных	8,3	10,8
Соотношение общего числа родившихся с массой тела 500–1499 г к числу коек для недоношенных и больных детей	2,1	2,3

Таким образом, к 2016 году отмечалось уменьшение числа поступивших пациентов и числа реанимационных коек для новорожденных при сохранении числа коек для недоношенных и больных детей на прежнем уровне. Процент умерших пациентов в 2016 году составил 9,4 и был выше показателя 2015 года (7,1%). В 2016 году увеличилось соотношение общего числа недоношенных и

родившихся с массой тела 500–1499 г к числу реанимационных коек для новорожденных, а также этих же категорий пациентов к числу коек для недоношенных и больных детей, что свидетельствовало об увеличении нагрузки и оборота специализированной койки. Данные показатели использования коечного фонда важны для характеристики объема и организации работы стационаров, эффективности использования материально-технического ресурса для улучшения исходов при оказании высокотехнологической медицинской помощи новорожденным и глубоко недоношенным детям [2].

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.

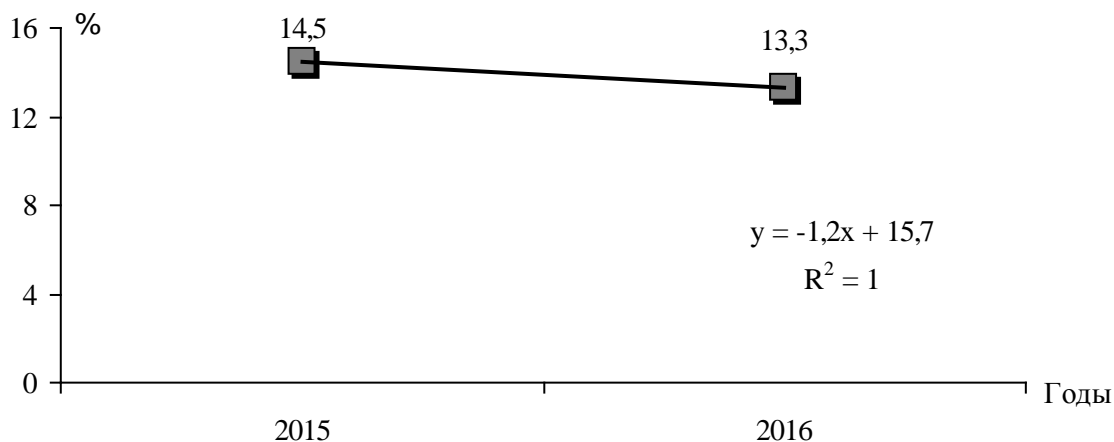
Общее число врачей-неонатологов стационарных отделений города Минска по данным государственной статистической отчетности в 2015 году составило 117 единиц, в 2016 году – 120. С учетом большого значения практического опыта, навыков и уровня теоретической подготовки специалистов при оказании медицинской помощи проанализирована численность работников, имеющих квалификационные категории (высшую, первую, вторую) и не имеющих таковых. Каждый четвертый врач-неонатолог имел высшую медицинскую квалификационную категорию и каждый пятый – первую квалификационную категорию, что отображено на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Распределение численности врачей-неонатологов г. Минска с учетом квалификационных категорий за 2015–2016 годы**

Среди работающих в г. Минске врачей-неонатологов доля специалистов с высшей и первой медицинской квалификационной категорией составила 50% от общего числа работающих.

При определении доли работающих в г. Минске врачей-неонатологов старше трудоспособного возраста отмечено их снижение в 2016 году, что представлено на рисунке 2.



**Рисунок 2 – Удельный вес лиц старше трудоспособного возраста (женщины 55 лет и старше, мужчины 60 лет и старше) среди общего числа работающих врачей-неонатологов в г. Минске за 2015–2016 годы**

Для оценки доступности квалифицированной медицинской помощи использовались расчетные коэффициенты. Соотношение общего числа родившихся живыми детей к числу врачей-неонатологов уменьшилось в 2016 году и составило 231,9. Соотношение общего числа родившихся недоношенными к числу врачей-неонатологов за анализируемый период было 13,6. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Коэффициенты соотношения числа живорожденных, включая родившихся недоношенными, с ЭНМТ и очень низкой массой тела к числу врачей-неонатологов в г. Минске за 2015–2016 годы

Показатели	Годы	
	2015	2016
1	2	3
Соотношение общего числа родившихся живыми к числу врачей-неонатологов	236,5	231,9
Соотношение общего числа родившихся недоношенными к числу врачей-неонатологов	13,6	13,6
Соотношение общего числа родившихся с массой тела 500–1499 г к числу врачей-неонатологов	2,5	2,7
Соотношение общего числа родившихся с ЭНМТ (500–999 г) к числу врачей-неонатологов	0,7	0,8

Соотношение общего числа родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела к числу врачей-неонатологов и соотношение общего числа родившихся с экстремально низкой массой тела к числу врачей-неонатологов в 2016 году составило 2,7 и 0,8, соответственно, и достоверно не отличалось от уровня 2015 года.

#### **Выводы.**

1. Конечный фонд для недоношенных детей в г. Минске оставался стабильным в 2015–2016 годах при увеличении абсолютной численности этой категории детского населения на 2,5%. Число реанимационных коек для новорожденных уменьшилось на 16,7% к 2016 году, что определило уменьшение количества пролеченных пациентов этой категории на 17,6%.

2. Динамическое увеличение общего числа живорожденных в г. Минске, а также недоношенных, детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела на каждую реанимационную койку свидетельствовало об увеличении ее нагрузки и оборота, что может определять эффективность, доступность и качество медицинской помощи этой категории детского населения.

3. Число врачей-неонатологов в г. Минске за период исследования увеличилось на 2,6%, половина из работающих имели высшую и первую категорию, наряду с уменьшением числа специалистов пенсионного возраста на 1,2%, что способствовало сохранению кадрового потенциала и доступности высококвалифицированной помощи недоношенным детям.

4. Соотношение общего числа недоношенных к числу врачей-неонатологов в 2015–2016 годах отмечалось на стабильном уровне – 13,6%, также как и соотношение числа детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к числу врачей-неонатологов, что свидетельствовало о сохранении доступности высококвалифицированной помощи недоношенным детям в г. Минске.

#### **Литература**

1. Электронный ресурс <http://redreferat.ru/Effektivnoe-upravlenie-resursami-medicinskogo-uchrezhdeniya-art398.html>.
2. Электронный ресурс <http://www.studfiles.ru/preview/5242463/page:23/>.

### **MEDICAL RESOURCES FOR RENDERING NEONATAL ASSISTANCE TO PREMATURE CHILDREN IN MINSK 2015–2016**

**Gnedko T.V.<sup>1</sup>, Beresten S.A.<sup>2</sup>, Kovshun D.S.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*National Academy of Sciences of Belarus*

*Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** In assessing the material and technical and personnel support of neonatal care for premature newborns in Minsk in 2015–2016, an increase in the number of neonatologists by 2,6% was established, along with a decrease in the number of persons of retirement age by 1,2%. Half of the working specialists had the

highest and first qualification category. The bed fund for providing medical care to premature babies remained stable with an increase in their absolute number by 2,5%. In 2016 the number of neonatal intensive care beds decreased by 16,7%, which determined a decrease in the number of treated patients by 17,6%. An increase in the number of preterm infants and those born with a body weight of 500–1499 grams per resuscitation bunk indicated an increase in its load and turnover.

**Key words:** premature, neonatologist.

*Поступила 14.06.2017*

## **СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОРГАНИЗАЦИИ И ПОДДЕРЖКИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

**Гнедько Т.В.<sup>1</sup>, Ковшун Д.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Национальная академия наук Беларуси*

*г. Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Грудное вскармливание – наилучший способ предоставления оптимального питания для здорового роста и развития новорождённых детей. Материнское молоко имеет доказанные нутритивные, иммунологические, психологические и экономические преимущества. При необходимости оно может длительно храниться в замороженном виде, не теряя своих питательных и защитных свойств. При отсутствии материнского молока или наличии противопоказаний для его применения предоставление ребенку донорского молока входит в число его основных прав и является вторым по приоритетности способом питания после вскармливания молоком матери. Проведен анализ научных статей и нормативных документов, связанных с организацией поддержки грудного вскармливания и работы банков грудного молока.

**Ключевые слова:** грудное вскармливание, новорожденные, банк грудного молока.

**Введение.** Многочисленные исследования показали несомненные преимущества грудного молока в сравнении с заменителями или детскими молочными смесями. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) на основе этих данных предложила определение: «грудное вскармливание (ГВ) – наилучший способ предоставления идеального питания для здорового роста и развития новорождённых детей». Были созданы следующие программные документы и методические рекомендации: «Международный свод правил по сбыту заменителей грудного молока» ВОЗ, Женева 1981г.; «Консультирование по грудному вскармливанию: курс обучения», руководства для директора, преподавателя и слушателей ВОЗ, ЮНИСЕФ, 1993г.; «Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста» ВОЗ, 2002г.; «Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста» (Методические рекомендации ВОЗ для Европейского региона с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза), 2003г.; «Инночентийская декларация по кормлению детей грудного и раннего возраста», 1990г и «Инночентийская декларация по кормлению детей грудного и раннего возраста», редакция 2005г.

Каждая страна должна поддерживать, защищать грудное вскармливание и способствовать его распространению путем достижения четырех целей, указанных в Инночентийской декларации: назначение национального координатора соответствующего уровня по вопросам грудного вскармливания; повсеместное осуществление инициативы «Больница, доброжелательная к ребенку»; реализация положений Международного свода правил сбыта заменителей грудного молока и последующих резолюций Всемирной ассамблеи здравоохранения, имеющих отношение к данному вопросу; принятие законодательства по защите прав работающих женщин на вскармливание своих детей грудью [1].

Регулярно ВОЗ проводит обучение специалистов, публикует систематические обзоры по данной теме, ежегодно проводится всемирная неделя грудного вскармливания, обновляется база наглядных материалов в поддержку ГВ.

Активно расширяется сеть банков грудного молока в странах Европейского региона. Особую актуальность это представляет при организации поэтапной системы выхаживания глубоко недоношенных детей, рожденных с очень и экстремально низкой массой тела.

**Цель.** Обосновать предложения для внедрения инновационных форм поддержки грудного вскармливания в работу неонатальной службы.

**Материалы и методы.** Проведен анализ источников научной информации и нормативных документов по вопросам организации поддержки грудного вскармливания, включая работу банков грудного молока.

**Результаты и обсуждение.** Исключительно грудное вскармливание рекомендовано до достижения ребенком шестимесячного возраста, а затем вместе с надлежащим прикормом продолжение ГВ желательно до двух лет или старше.

Материнское молоко имеет доказанные нутритивные, иммунологические, психологические и экономические преимущества.

Состав материнского молока, идеально соответствующий потребностям ребёнка, не может быть полностью воспроизведён в молочной смеси даже в отношении такой базовой характеристики, как питательная ценность (то есть качественный и количественный состав белков, жиров, углеводов, витаминов и микроэлементов). Кроме того, состав грудного молока не постоянен, а изменяется в процессе всего периода лактации, в течение суток, во время одного кормления.

Вскармливание грудным молоком далеко выходит за рамки простого пищевого обеспечения. В связи с этим следует особо выделять преимущества грудного молока, не связанные непосредственно с питанием. Прежде всего, это защита от острых и хронических инфекций. Грудное молоко содержит комплекс защитных факторов, необходимых для профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний: клеточные популяции (нейтрофильные лейкоциты, макрофаги, лимфоциты), секреторный IgA (первая линия защиты, поступает только с молоком матери, самостоятельный синтез возможен с 1 месяца жизни) и другие иммуноглобулины, а также лактоферрин, лизоцим, олигосахариды, цитокины, интерферон- $\gamma$  и т.п. Установлено, что все эти факторы играют существенную роль в профилактике и лечении инфекций, в том числе таких тяжелых заболеваний, как сепсис и некротизирующий энтероколит (НЭК). Так, использование женского молока при выхаживании недоношенных детей достоверно снижает частоту возникновения НЭК и летальность при этой патологии, а также сокращает длительность госпитализации пациентов.

Молозиво, введенное ребенку с экстремально низкой массой тела в первые часы жизни, – это лекарство, сравнимое по значимости с антибиотиками. Содержание защитных факторов в молоке женщин, родивших в сроке гестации 24–27 недель, значительно выше, чем у родивших в срок. Анализ литературных данных показывает, что вынужденное раннее введение молочных, даже высокоспециализированных смесей в рацион недоношенного ребенка, увеличивает риски последующего развития системных инфекций в 1,5 раза [2, 3].

Метод медицинской профилактики отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, у недоношенных детей при оказании высокотехнологичной медицинской помощи, утвержденный Министерством здравоохранения Республики Беларусь в инструкции №095–1116, может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на снижение вероятности возникновения расстройств системы пищеварения (P77) в стационарных условиях. Этот метод предназначен для внедрения в работу специализированных отделений организаций здравоохранений III–IV уровня перинатальной помощи, и в соответствии с инструкцией по применению начало энтерального питания молозивом матери проводится в 1–ые сутки жизни, если ребенок стабилен, путем введения 0,2 мл продукта через ротоглотку сразу после рождения (пункт 2.4) [4].

Обеспечение условий для грудного вскармливания недоношенных детей и использование стерильных форм заменителей грудного молока при отсутствии молока у матери определено утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкцией по применению №041–0515 «Методы профилактики и лечения заболеваний перинатального периода у недоношенных новорожденных» [5].

В раннем возрасте ГВ обеспечивает снижение частоты и продолжительности диспептических заболеваний, ОРВИ, отитов, аллергии к коровьему молоку, уменьшение риска синдрома внезапной смерти. С грудным молоком связано достоверное улучшение показателей физического и психологического развития. ВОЗ приняты новые глобальные «Нормы роста для грудных детей и детей в возрасте до пяти лет». Одной из ключевых особенностей документа является то, что в нем грудное вскармливание впервые определяется как биологическая «норма», и только ребенок, вскармливаемый грудью, является эталоном для измерения здорового роста.

Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 12.08.2016 № 96 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения диспансеризации» в Приложении 5 определен перечень мероприятий при диспансерном наблюдении детей от 0 до 1 года, имеющих группы риск, включая рожденных недоношенными. Лечебно-оздоровительные мероприятия и рекомендации включают сохранение грудного вскармливания, профилактику и раннее выявление дисбиоза.

ГВ в младенчестве способно обеспечить защиту от отдалённых метаболических расстройств и аутоиммунных заболеваний у взрослых (сахарный диабет, болезнь Крона, неспецифический язвенный

колит и др.). Получены свидетельства о влиянии некоторых компонентов грудного молока на экспрессию генов. Таким образом, при сохранении последовательности ДНК может положительно изменяться фенотип и исходы развития, даже если имеет место генетическая предрасположенность к тому или иному заболеванию.

При невозможности кормления младенца непосредственно из груди матери грудное молоко может быть собрано и заморожено для последующего использования. Таким образом, формируется индивидуальный банк грудного молока (ИБГМ). Результаты исследования, проведенного Лукояновой О.Л. с соавт., убедительно показали, что замораживание сцеженного молока и его хранение в течение 3 месяцев существенно не влияет на содержание основных нутриентов и факторов иммунологической защиты. Отсутствие роста бактериальных клеток в процессе длительного хранения замороженного молока позволяет считать его безопасным продуктом для питания грудного ребенка. Вскармливание младенца как нативным, так и размороженным сцеженным грудным молоком по питательной и биологической ценности, а также микробиологической безопасности не уступает кормлению из груди матери. Отличия, связанные со способом подачи молока и отсутствием специфического эмоционально-тактильного взаимодействия между матерью и ребенком при кормлении сцеженным молоком, не умаляют достоинств этого «продукта», который в любом случае намного превосходит по качеству искусственные заменители [6].

При отсутствии материнского молока или наличии противопоказаний для его применения предоставление ребенку донорского молока входит в число его основных прав. Кормление ребенка донорским молоком является вторым по приоритетности способом питания после вскармливания молоком матери.

Донорство молока – это передача кормящими женщинами своего молока для вскармливания детей, по тем или иным причинам лишённых материнского грудного молока в необходимом объёме. Эта передача может происходить как непосредственно, так и через банки грудного молока. Зачастую донорами становятся мамы с гиперлактацией или мамы, собиравшие своё молоко про запас. Донорство молока известно с древности в форме института кормилиц.

Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.10.2013 №107 «Санитарные нормы и правила «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям здравоохранения, оказанию медицинских услуг, в том числе по косметологии, а также к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий по профилактике инфекционных заболеваний в организациях здравоохранения», Гигиенического норматива «Допустимые значения санитарно-микробиологических показателей воздушной среды помещений организаций здравоохранения разных классов чистоты» и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и отдельного структурного элемента постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 3 ноября 2011 г. № 111» определено применение сцеженного грудного молока строго индивидуально от матери к ребенку и запрещено использование для кормления ребенка сцеженного грудного молока, полученного от других матерей (пункт 157). Запрещено также хранение грудного молока после сцеживания (пункт 158). При зондовом кормлении детей время введения грудного молока, молочных смесей и питьевых растворов не должно превышать 2 часов (пункт 159).

Вместе с тем, в резолюции Всемирной ассоциации перинатальной медицины от 2012 г. подчеркнуто, что создание банков донорского грудного молока является продолжением курса на поддержку и популяризацию грудного вскармливания. По всему миру создаются банки донорского грудного молока (БДГМ), которые обеспечивают сбор, селекцию, контроль, обработку, консервацию и распределение донорского молока для последующего использования его по особым медицинским показаниям. В настоящее время созданы многочисленные национальные, а также Европейская и Североамериканская ассоциации банков грудного молока, объединившие работу более 200 банков Европы и 25 банков Северной Америки.

Первый в России банк грудного молока открылся 26 октября 2014 года в Москве на базе Научного центра здоровья детей РАМН. За 18 месяцев работы банка к донорству грудного молока были допущены 120 женщин, имевших отрицательные результаты обследования на ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис; без вредных привычек и профессиональных вредностей; не имевшие острых и тяжёлых хронических заболеваний. Учитывались также (в качестве критериев исключения) такие анамнестические данные, как приём отдельных групп лекарственных средств, посещение эндемичных зон тропических болезней, нанесение татуировок в срок 6 месяцев до донорства и другие.

До и после пастеризации проводилось бактериологическое исследование донорского молока. Молоко выдавали после врачебного предписания. Матери (или другие законные представители) детей-реципиентов подписывали информированное согласие на использование донорского грудного молока для питания своего ребенка.

За отчетный период донорское грудное молоко получили 125 детей. Дети-реципиенты получали донорское грудное молоко в полном объеме или в виде докорма преимущественно в период становления лактации у матерей или при невозможности в первые дни жизни совместного пребывания матери с ребенком.

Показаниями к использованию являлись: недоношенность (в первую очередь дети, родившиеся с очень низкой и экстремально низкой массой тела); НЭК; бронхолегочная дисплазия; первичные и вторичные иммунодефициты у детей первых месяцев жизни; тяжелые перинатальные поражения центральной нервной системы, в том числе с судорожным синдромом, у детей первых месяцев жизни; выраженная аллергия к белку коровьего молока у детей первых месяцев жизни; целиакия. Также среди реципиентов донорского грудного молока были новорожденные и дети первых месяцев жизни после оперативных вмешательств, в том числе кардиохирургических, челюстно-лицевой хирургии, а также с синдромом короткой кишки; дети первых месяцев жизни с тяжелыми врожденными аномалиями развития и метаболическими синдромами.

При сравнении двух групп недоношенных детей с массой при рождении менее 1500г, получавших лечение в отделении до и после начала работы БДГМ, было показано, что доступность донорского молока позволила обеспечить раннее начало энтерального питания, а значит сократить сроки использования центральных венозных доступов для проведения парентерального питания и снизить риск катетер-ассоциированных инфекций. За период работы банка использование молочных смесей в отделении сократилось на две трети. Уменьшилась доля детей, получавших молочную смесь. Функциональные расстройства пищеварения на фоне применения донорского грудного молока были минимальными и непродолжительными. Более того, у всех реципиентов отмечены уменьшение частоты и выраженности нарушений пищеварения, нормализация характера стула, регулярная прибавка массы тела, уменьшение признаков инфекционного токсикоза, что позволило сократить длительность антибактериальной терапии и продолжительность стационарного лечения пациентов. Использование донорского грудного молока позволило выписать из стационара 85% детей-реципиентов на вскармливании исключительно грудным молоком [7, 8].

Таким образом, БДГМ – это не только организация сбора, хранения, обработки и распределения донорского молока, но и организационная модель продвижения и поддержки грудного вскармливания.

**Выводы.** Для внедрения инновационных форм поддержки грудного вскармливания в практику отделений неонатологической службы обосновано проведение организационных мероприятий, включая:

- укрепление приверженности идеям поддержки грудного вскармливания во всех его формах среди практических врачей, организаторов здравоохранения, матерей, общественности с расширением возможностей обучения специалистов и родителей в соответствии с программами ВОЗ;
- обеспечение психологической поддержки матерей в отделениях и обучение их навыкам длительного вскармливания грудным молоком, независимо от гестационного возраста и тяжести состояния ребёнка, способа родоразрешения, сроков пребывания в стационаре, а также создание условий свободного доступа к ребёнку и контакта «кожа к коже» (метод кенгуру), для стимуляции лактации, регулярного сцеживания;
- инициирование внесения изменений в санитарные правила и нормы, регламентирующие правила сбора и хранения грудного молока;
- обеспечение возможности сцеживания и хранения матерью грудного молока в условиях стационара с последующим использованием его для своего ребёнка в ближайшее время или после замораживания (формирование ИБГМ);
- разработку национальной концепции и нормативной базы для функционирования банков донорского грудного молока на основании опыта других стран;
- создание материально-технических условий, включая выделение помещения, оснащение оборудованием, обеспечение бактериологического сопровождения, подготовку кадров для функционирования ИБГМ и БДГМ на базе перинатальных центров.

#### Литература

1. Инночентийская декларация по кормлению детей грудного и раннего возраста. – ВОЗ. – Женева. – 1990.
2. De Silva, A. Does human milk reduce infection rates in preterm infants? A systematic review / A. De Silva, P.W. Jones, S.A. Spencer // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(6):F509–513. doi: 10.1136/adc.2003.045682.
3. McGuire, W. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review / W. McGuire, M.Y. Anthony // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003;88(1):F11–14. doi: 10.1136/fn.88.1.F11.
4. Вильчук, К.У. Метод медицинской профилактики отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, у недоношенных детей при оказании высокотехнологичной медицинской помощи / К.У. Вильчук, Т.В. Гнедько // Инструкция по применению // <http://med.by/methods/book.php?book=2176>.
5. Гнедько, Т.В. Методы профилактики и лечения заболеваний перинатального периода у недоношенных детей // Т.В. Гнедько, Ю.В. Рожко // Инструкция по применению // <http://med.by/methods/book.php?book=2092>.

6. Лукоянова, О.Л. Влияние замораживания и длительности хранения сцеженного грудного молока на его пищевую, биологическую ценность и микробиологическую безопасность / О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, И.А. Беляева, Н.А. Маянский, Л.К. Катосова, А.Н. Калакуцкая, И.В. Зубкова, О.С. Мельничук // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.10 – № 1. – С. 28–33.

7. Беляева, И.А. Первые итоги работы банка донорского грудного молока: реализация пилотного проекта в многопрофильном педиатрическом стационаре / И.А. Беляева. – Неонатология. – № 4. – 2016.

8. Лукоянова, О.Л. Научное обоснование и разработка новых технологий организации и поддержки грудного вскармливания / О.Л. Лукоянова // Автореф. дис. док. мед. наук. – 2016. – 45 с.

## MODERN TECHNOLOGIES OF ORGANIZATION AND SUPPORT OF BREASTFEEDING

Gnedko T.V.<sup>1</sup>, Kovshun D.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*The National Academy of Sciences of Belarus*

*Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup>*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** Breastfeeding is the best way to provide optimal nutrition for healthy growth and development of newborn babies. Mother's milk has proven nutritional, immunological, psychological and economic benefits. If necessary, it can be stored for a long time in a frozen form, without losing its nutritional and protective properties. In the absence of breast milk or the presence of contraindications for its use, donating milk to the child is one of its basic rights. Feeding the baby with donor milk is the second most important way of eating after breastfeeding.

A literature review of scientific articles and normative documents related to the organization of support of breastfeeding and the work of breast milk banks was conducted.

**Key words:** breastfeeding, newborns, breast milk bank.

*Поступила 12.07.2017*

## МАССА ТЕЛА У ДЕТЕЙ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Горбач Л.А.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Целью настоящего исследования стало изучение массы тела детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Гомельской области Республики Беларусь, на основе вычисления индекса массы тела. Объектом исследования были 85 детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Проведено вычисление удельного веса детей с дефицитом массы тела, нормальной и избыточной массой тела в трех возрастных группах – 2–5, 6–10, 11–15 лет. Установлено, что при туберкулезе органов дыхания дефицит массы тела чаще всего встречался у детей самого младшего возраста – от 2 до 5 лет (21%). В старших возрастных группах (6–10, 11–15 лет) дети с туберкулезом органов дыхания чаще всего имели нормальную массу тела (59% и 93%). Выявленная закономерность отмечалась как среди мальчиков, так и среди девочек.

**Ключевые слова:** дети, туберкулез, индекс массы тела.

**Введение.** Неполноценное питание имеет разные проявления и включает недостаточное питание (истощение, задержка роста и пониженная масса тела), недостаток витаминов или минералов, наличие избыточного веса и ожирение. Неполноценное питание увеличивает расходы на здравоохранение, снижает производительность труда и замедляет экономическое развитие. В связи с важностью данной проблемы 1 апреля 2016 г. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций объявила 2016–2025 гг. Десятилетием действий в области питания.

В настоящее время многие страны сталкиваются с «двойным бременем ненадлежащего питания» – недостаточностью питания и избыточной массой тела [1].



Согласно данным Всемирной организации здравоохранения у 462 миллионов человек в мире наблюдается пониженная масса тела [2]. В совместном докладе ЮНИСЕФ, Всемирной организации здравоохранения и Всемирного банка указывается, что в мире примерно 52 миллиона детей в возрасте до 5 лет страдают от истощения, причем 17 миллионов детей – от тяжелой формы истощения [2,3]. У 155 миллионов детей наблюдается задержка развития. Около 45% случаев смерти детей в возрасте до 5 лет связаны с недостаточным питанием. Это отмечается в основном в странах с низким и средним уровнем доходов [2].

В то же время число случаев избыточной массы тела, ожирения постоянно растет [4,5]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в 2016 году 1,9 миллиарда взрослых старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточный вес, а из них свыше 650 миллионов или около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением [4]. С 1975 по 2016 год число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое [4].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 году около 41 миллиона детей в возрасте до 5 лет и 340 миллионов детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет имели избыточный вес или ожирение [4]. Если ранее избыточный вес и ожирение были характерны для населения стран с высоким уровнем дохода, то настоящее время это отмечается в странах с низким и средним уровнем дохода [4,5]. Так, например, в Африке число детей в возрасте до 5 лет, страдающих ожирением, выросло почти на 50% [4]. В 2016 году почти половина детей в возрасте до 5 лет с избыточным весом или ожирением проживала в Азии [4].

Распространенность избыточного веса и ожирения среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет резко возросла с 4% в 1975 г. до 18% в 2016 году [4]. Эта тенденция отмечалась как среди мальчиков, так и среди девочек [4]. В 2016 г. избыточным весом страдали 19% мальчиков и 18% девочек [4].

Одним из простых показателей, позволяющих косвенно судить о состоянии питания, является индекс массы тела (ИМТ). Этот показатель оценивает степень соответствия массы и роста человека и указывает на то, является ли масса тела человека недостаточной, нормальной или избыточной. ИМТ рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) [4].

Согласно многочисленным исследованиям высокий ИМТ является фактором риска целого ряда неинфекционных заболеваний: болезней сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярных заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета, нарушений опорно-двигательной системы, гипертонической болезни, заболеваний печени, астмы, отдельных видов рака [2,4,6,7,8].

Заболевание туберкулезом традиционно связывали с недостаточным питанием. Исследователи Aaron R. Casha и Marco Scarci в своей работе указывают о том, что фактором риска реактивации туберкулеза легких может быть низкий ИМТ пациента [9]. Вместе с тем, эти авторы проводили исследование среди взрослых.

Целью настоящего исследования стало изучение массы тела детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, на основе вычисления ИМТ.

**Материал и методы исследования.** Нами была сформирована база данных, включающая персонифицированные анамнестические данные 85 детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Гомельской области Республики Беларусь. Критериями включения в исследование были: наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания, верифицированного бактериологическим методом и/или рентгенологическим методом, возраст пациента от 2 до 15 лет включительно, проживание на территории Гомельской области Республики Беларусь.

Все дети были разделены на три группы в зависимости от возраста. В первую группу вошли 14 детей в возрасте 2–5 лет, во вторую – 29 детей в возрасте 6–10 лет, в третью – 42 ребенка в возрасте 11–15 лет.

Для проведения данного исследования нами была разработана специальная карта, включающая 2 раздела: идентификационные данные – пол и дата рождения ребенка (1); антропометрические показатели ребенка – вес в килограммах и рост в сантиметрах (2).

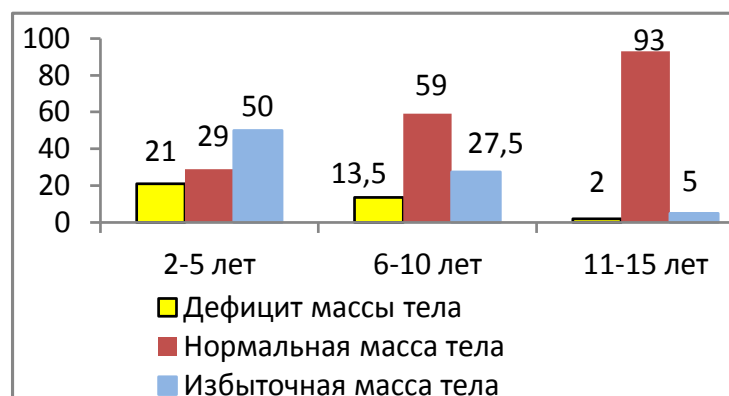
Измерение массы тела и роста детей проводилось до начала лечения туберкулеза органов дыхания по стандартной методике, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения [10].

Для изучения ИМТ в анализируемой группе детей использовался калькулятор «Children's BMI Group Calculator, Metric Version», принадлежащий Центрам по контролю и профилактике заболеваний США [11]. Этот калькулятор предназначен для групповой оценки ИМТ у лиц в возрасте от 2 до 20 лет. В указанный калькулятор вводились данные каждого ребенка – пол, дата рождения, вес в килограммах и рост в сантиметрах. После ввода всех данных калькулятор выдавал сводные результаты по каждой анализируемой группе в виде удельного веса детей с дефицитом массы тела, нормальной и избыточной массой тела [12].

Сравнительный анализ данных анализируемых групп проводился с помощью вычисления критерия  $\chi^2$ . Вычисляемые критерии сопоставлялись с их критическим значением для 5% уровня значимости.

**Результаты исследования и обсуждение.** Три анализируемые группы детей не отличались между собой по половому составу. В первую группу было включено 7 (50%) мальчиков и 7 (50%) девочек, во вторую – 14 (48,3%) мальчиков и 15 (51,7%) девочек, в третью – 15 (35,7%) мальчиков и 27 (64,3%) девочек. Различие между группами по половому составу не достоверно –  $\chi^2 = 1,510$ ,  $p > 0,05$ . Таким образом, три анализируемые группы были сопоставимы по полу.

На основании вычисления ИМТ у каждого ребенка был получен удельный вес детей с дефицитом массы тела, с нормальной и избыточной массой тела в каждой из трех анализируемых групп. Результаты этих вычислений представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Удельный вес детей с туберкулезом органов дыхания, имевших дефицит массы тела, нормальную и избыточную массу тела**

Как видно из рисунка 1, в разных возрастных группах частота встречаемости дефицита массы тела, нормальной и избыточной массы тела отличалась. Это различие было достоверно:  $\chi^2 = 23,997$ ,  $p = 0,000$ .

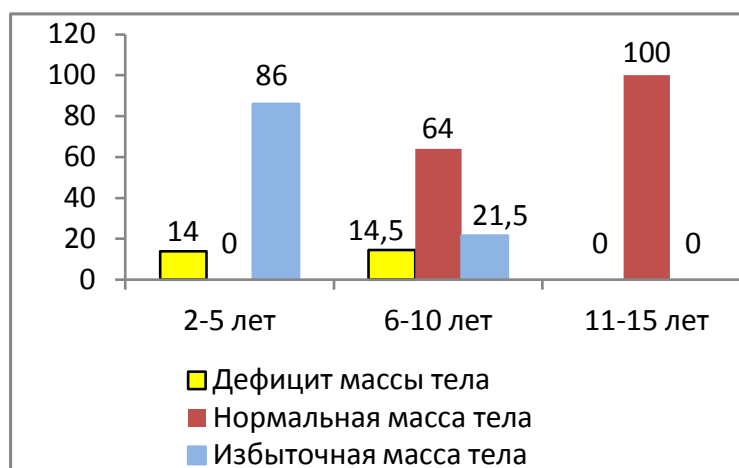
В группе детей в возрасте от 2 до 5 лет половина детей (50%) имели избыточную массу тела. 29% детей этой группы имели нормальную для своего возраста массу тела, а у 21% детей отмечался дефицит массы тела.

В возрастной группе 6–10 лет наблюдались другие закономерности. Превалирующее большинство детей этой группы имели нормальную массу тела – 59%. У 27,5% детей данной возрастной группы отмечалась избыточная масса тела. Реже всего (13,5%) у детей этой группы наблюдался дефицит массы тела.

В самой старшей возрастной группе (11–15 лет) основная часть детей имела нормальную массу тела (93%). Достаточно редко в этой группе встречалась избыточная масса тела и дефицит массы тела (у 5% и у 2% детей соответственно).

Следовательно, у детей с туберкулезом органов дыхания в разных возрастных группах частота встречаемости дефицита массы тела, нормальной и избыточной массы тела отличалась. В самой младшей возрастной группе половина детей имела избыточную массу тела. В старших возрастных группах (6–10 лет и 11–15 лет) большая часть детей имела нормальную массу тела (59% и 93% соответственно). Частота встречаемости дефицита массы тела уменьшалась с увеличением возраста ребенка. В возрасте от 2 до 5 лет дефицит массы тела отмечался у 21% детей, в возрасте 6–10 лет – у 13,5% детей, а в самой старшей возрастной группе 11–15 лет – всего у 2% детей. Следовательно, при туберкулезе органов дыхания дефицит массы тела чаще всего встречался у детей самого младшего возраста – от 2 до 5 лет. В старших возрастных группах дети с туберкулезом органов дыхания имели чаще всего нормальную массу тела.

Далее нами было проведено сравнение массы тела детей анализируемых групп отдельно – у мальчиков и у девочек. Результаты этого исследования представлены на рисунке 2 и 3.



**Рисунок 2 – Удельный вес мальчиков с туберкулезом органов дыхания, имевших дефицит массы тела, нормальную и избыточную массу тела**

Как видно из рисунка 2 в группе мальчиков в возрасте от 2 до 5 лет основная часть детей (86%) имели избыточную массу тела. У 14% мальчиков отмечался дефицит массы тела. Нормальная масса тела у мальчиков этой возрастной группы не встречалась.

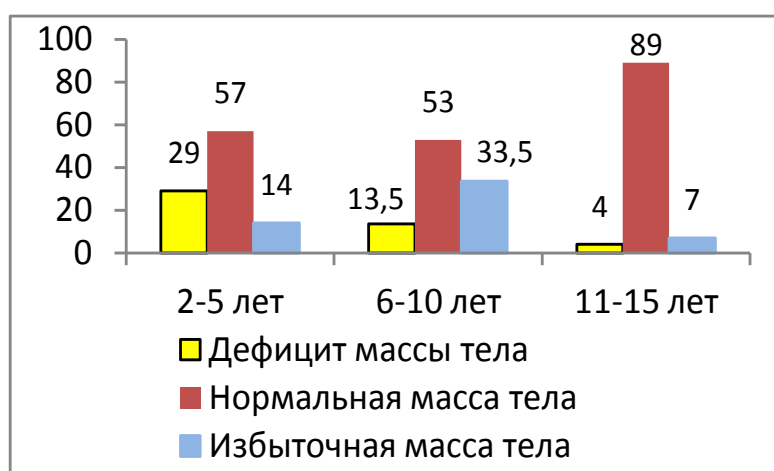
В возрастной группе 6–10 лет наблюдались другие закономерности. Превалирующее большинство мальчиков этой группы имели нормальную массу тела – 64%. У 21,5% мальчиков этой группы отмечалась избыточная масса тела. Меньше всего (14,5%) мальчиков данной возрастной группы имело дефицит массы тела.

В самой старшей возрастной группе (11–15 лет) все мальчики (100%) имели нормальную массу тела.

Различие по частоте встречаемости дефицита массы тела, нормальной и избыточной массы тела у мальчиков трех сравниваемых групп достоверно:  $\chi^2 = 23,464$ ,  $p = 0,000$ .

Следовательно, мальчики с туберкулезом органов дыхания в самом младшем возрасте (от 2 до 5 лет) имели чаще избыточную массу тела. В старших возрастных периодах (6–10 лет и 11–15 лет) основная часть мальчиков имела нормальную массу тела. Это отмечалось в 64% и 100% случаев соответственно. Дефицит массы тела у мальчиков с туберкулезом органов дыхания отмечался реже, чем избыточная масса тела или нормальная масса тела. Только у 14% мальчиков в возрасте от 2 до 5 лет и у 14,5% мальчиков в возрасте 6–10 лет регистрировался дефицит массы тела. В самой старшей возрастной группе 11–15 лет у мальчиков дефицит массы тела не был отмечен (0%).

Результаты исследования массы тела у девочек представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3 – Удельный вес девочек с туберкулезом органов дыхания, имевших дефицит массы тела, нормальную и избыточную массу тела**

Как видно из рисунка 3 в группе девочек в возрасте от 2 до 5 лет больше половины девочек (57%) имели нормальную массу тела. У 29% девочек отмечался дефицит массы тела. Реже всего у девочек этой возрастной группы регистрировалась избыточная масса тела (14%).

В возрастной группе 6–10 лет больше половины девочек имели нормальную массу тела – 53%. У 33,5% девочек этой группы отмечалась избыточная масса тела. Реже всего у девочек данной возрастной группы наблюдался дефицит массы тела (13,5%).

В самой старшей возрастной группе (11–15 лет) основная часть девочек (89%) имела нормальную массу тела. У 7% девочек отмечалась избыточная масса тела. Реже всего у девочек этой возрастной группы наблюдался дефицит массы тела (4%).

Различие по частоте встречаемости дефицита массы тела, нормальной и избыточной массы тела у девочек трех сравниваемых групп достоверно:  $\chi^2 = 9,523$ ,  $p < 0,05$ .

Следовательно, во всех возрастных группах у девочек с туберкулезом органов дыхания чаще всего отмечалась нормальная масса тела (57%, 53%, 89%). Избыточная масса тела наиболее часто регистрировалась у девочек младших возрастов (от 2 до 5 лет, 6–10 лет) – 14% и 33,5%. Частота выявления дефицита массы тела у девочек с туберкулезом органов дыхания уменьшалась с увеличением возраста. В возрастной группе от 2 до 5 лет она была максимальной – 29%. В возрасте 6–10 лет дефицит массы тела наблюдался у 13,5% девочек, а в самой старшей возрастной группе 11–15 лет – только у 4% девочек.

**Заключение.** На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. При туберкулезе органов дыхания дефицит массы тела чаще всего встречался у детей самого младшего возраста – от 2 до 5 лет (21%). В старших возрастных группах дети с туберкулезом органов дыхания чаще всего имели нормальную массу тела (59% и 93%).

2. Частота встречаемости дефицита массы тела у детей с туберкулезом органов дыхания уменьшалась с увеличением возраста ребенка: в возрасте от 2 до 5 лет – у 21% детей, в возрасте 6–10 лет – у 13,5% детей, а в самой старшей возрастной группе 11–15 лет – всего у 2% детей.

3. Частота встречаемости избыточной массы тела у детей с туберкулезом органов дыхания уменьшалась с увеличением возраста ребенка: в возрасте от 2 до 5 лет – у 50% детей, в возрасте 6–10 лет – у 27,5% детей, а в самой старшей возрастной группе 11–15 лет – всего у 5% детей.

4. Мальчики с туберкулезом органов дыхания, как правило, имели нормальную массу тела (в возрастных периодах 6–10 лет и 11–15 лет соответственно 64% и 100%). Частота встречаемости дефицита массы тела у мальчиков была низкой во всех возрастных периодах и не превышала 14,5%. В самом младшем возрасте (от 2 до 5 лет) мальчики имели чаще всего избыточную массу тела (86%).

5. У девочек с туберкулезом органов дыхания во всех возрастных группах чаще всего отмечалась нормальная масса тела (57%, 53%, 89%). Частота выявления дефицита массы тела у девочек с туберкулезом органов дыхания уменьшалась с увеличением возраста ребенка: в возрастной группе от 2 до 5 лет – 29%, в возрастной группе 6–10 лет – 13,5%, а в самой старшей возрастной группе 11–15 лет – только у 4% девочек. Избыточная масса тела у девочек с туберкулезом органов дыхания варьировала от 7% в возрасте 11–15 лет до 33,5% в возрасте 6–10 лет.

### Благодарности

Автор выражает признательность директору государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства здравоохранения Республики Беларусь Вильчуку Константину Устиновичу за помощь в организации командировок в Гомельскую область для сбора данных о детях с туберкулезом органов дыхания. Автор благодарит главного специалиста по детскому туберкулезу Гомельской области – Горбачеву Валентину Андреевну за предоставление сведений о весе и росте детей с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Гомельской области.

### Литература

1. WHO. The double burden of malnutrition. Policy brief. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/nutrition/publications/doubleburdenmalnutrition-policybrief/en/> Дата доступа: 31.07.2017.
2. Неполноценное питание. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. Май 2017 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/malnutrition/ru/> Дата доступа: 31.07.2017.
3. Joint child malnutrition estimates: key findings of the 2017 edition. UNICEF/WHO/World Bank Group, 2017.
4. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. Октябрь 2017 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> Дата доступа: 22.10.2017.
5. NCD risk factor collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. Lancet; 387: 1377 – 96.

6. Joseph A. Knight. Diseases and disorders associated with excess body weight Ann Clin Lab Sci Spring 2011 vol.41 no. 2 107–121 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.annclinlabsci.org/content/41/2/107.full>. Дата доступа: 31.07.2017.
7. Chuang H.H., Li W.C., Sheu B.F., Liao S.C., Chen J.Y., Chang K.C., Tsai Y.W. Correlation between body composition and risk factors for cardiovascular disease and metabolic syndrome. Biofactors. 2012 Jul-Aug;38(4):284–91. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689563> Дата доступа: 31.07.2017.
8. Noushin Mohammadifard, Masoud Nazem, Nizal Sarrafzadegan, Fatemeh Nouri, Firouzeh Sajjadi, Maryam Maghroun, and Hassan Alikhasi. Body mass index, waist-circumference and cardiovascular disease risk factors in iranian adults: Isfahan Healthy Heart Program. J Health Popul Nutr. 2013 Sep; 31(3): 388–397. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805889/> Дата доступа: 31.07.2017.
9. Aaron R. Casha and Marco Scarci. The link between tuberculosis and body mass index. J Thorac Dis. 2017 Mar; 9(3): E301–E303. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394030/>. Дата доступа: 31.07.2017.
10. Измерение массы и длины тела/роста ребенка. Курс обучения по оценке роста ребенка «Нормы роста детей, разработанные Всемирной организации здравоохранения». Памятка. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.who.int/childgrowth/training/jobaid\\_weighting\\_ru.pdf?ua=1](http://www.who.int/childgrowth/training/jobaid_weighting_ru.pdf?ua=1) Дата доступа: 31.07.2017.
11. Children's BMI tool for schools. Children's BMI Group Calculator – Metric Version. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens\\_bmi/tool\\_for\\_schools.html](https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/childrens_bmi/tool_for_schools.html) Дата доступа: 31.07.2017.
12. Allison J. Nihiser, Sarah M. Lee, Howell Wechsler, Mary McKenna, Erica Odom, Chris Reinold, Diana Thompson, Larry Grummer-Strawn. Body mass index measurement in schools. Journal of School Health Volume 77, Issue 10. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1746-1561.2007.00249.x/pdf> Дата доступа: 31.07.2017.

## BODY WEIGHT IN CHILDREN WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Gorbach L.A.

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

**Summary.** The aim of this study was to calculate of body mass index in children from 2 to 15 years old with pulmonary tuberculosis. The database has been created where 85 children with pulmonary tuberculosis living in Belarus. The general formula for body mass index has been applied. The study has shown that children with pulmonary tuberculosis had normal body weight – 59% (from 6 to 10 years old) and 93% (from 11 to 15 years old). Body mass deficits met at very young children with pulmonary tuberculosis, from 2 to 5 years old (21%). This pattern was observed among boys and among girls with pulmonary tuberculosis.

**Key words:** children, tuberculosis, body mass index.

*Поступила 23.08.2017*

## РИСК ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФАКТОРАМИ

Горбач Л.А.

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

**Резюме.** Заболевание туберкулезом происходит в результате воздействия на организм целого комплекса неблагоприятных факторов. Целью настоящего исследования стало изучение относительных рисков возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с различными факторами, проживающими в Республике Беларусь. Объектом исследования были 438 детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Проведено вычисление относительных рисков возникновения туберкулеза с использованием четырехпольной таблицы сопряженности. Установлено, что самый высокий относительный риск возникновения туберкулеза отмечался у детей и подростков, которые имели медицинские (15,5) и эпидемические (14,091) факторы, несколько ниже – социальные факторы (7,136).

**Ключевые слова:** дети, подростки, туберкулез органов дыхания.

**Введение.** Данные доклада Всемирной организации здравоохранения о борьбе с туберкулезом 2016 года, свидетельствуют о том, что общемировые действия, направленные на ликвидацию туберкулеза, в значительной мере не оправдывают ожиданий. Для прекращения эпидемии туберкулеза

странам необходимо существенно активизировать усилия по профилактике, выявлению и лечению этой болезни [1].

Согласно последнему докладу Всемирной организации здравоохранения в 2015 году в мире 10,4 миллионов человек заболело туберкулезом, включая 1 миллион детей (10%) [1]. 60% новых случаев туберкулеза отмечалось в 6 странах – Индии, Индонезии, Китае, Нигерии, Пакистане и Южно-Африканской Республике. В целом около 6,3 % от общего числа новых случаев и случаев повторного лечения туберкулеза, зарегистрированных в 2015 году, отмечалось у детей в возрасте младше 15 лет.

По оценочным данным в 2015 году от туберкулеза умерло 1,8 миллиона человек, из которых 0,4 миллиона имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию [1]. И хотя смертность от туберкулеза за период с 2000 по 2015 гг. в мире снизилась на 22%, в 2015 году эта болезнь была одной из 10 основных причин смерти населения мира и привела к большему числу случаев смерти, чем ВИЧ и малярия. Каждые 18 секунд в мире один человек умирает от туберкулеза. Ежедневно в мире от туберкулеза умирает 200 детей. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения в 2015 году умерло от туберкулеза 210 тысяч детей в возрасте до 14 лет, включая 169 тысяч ВИЧ-негативных детей и 41 тысячу ВИЧ-позитивных детей [1]. Наибольшее число случаев смерти от туберкулеза у детей в возрасте до 14 лет отмечено в Африканском регионе (97,5 тысяч) и Юго-Восточной Азии (90 тысяч) [1]. Директор Глобальной программы по туберкулезу Всемирной организации здравоохранения, профессор Марио Равильоне отмечает, что, несмотря на определенные успехи, достигнутые в снижении распространенности туберкулеза среди взрослого населения, среди детского населения большинства стран туберкулез остается скрытой эпидемией [2]. Таким образом, проблема туберкулеза у детей является важной и актуальной задачей современного здравоохранения.

Заболевание туберкулезом происходит в результате воздействия на организм целого комплекса неблагоприятных факторов [3]. При этом ряд исследователей, занимающихся изучением факторов риска заболеть туберкулезом, выделяют эндогенные факторы (возраст, питание, иммуносупрессивное состояние) и экзогенные факторы [3]. Помимо этого большое значение в заболевании туберкулезом имеют социально-экономические факторы, поведенческие факторы (курение, алкоголизм), факторы, связанные с загрязнением окружающей среды [3]. Крюкова А.М. в своем диссертационном исследовании выделяет неспецифические и специфические факторы риска развития туберкулеза у детей [4]. По ее мнению к неспецифическим факторам, способствующим возникновению туберкулеза, относятся следующие: соматический статус ребенка, наследственный и аллергологический анамнез, состояние здоровья родителей, характер занятости родителей, фактор миграции, жилищные и материально – бытовые условия семьи, наличие вредных привычек у родителей и у самого ребенка (употреблении алкоголя, наркотических веществ, курение) [4]. К специфическим факторам риска развития туберкулеза, согласно данным Крюковой А.М., можно отнести наличие контакта с пациентом, больным туберкулезом, наличие вакцинации БЦЖ и ее эффективность [4]. Куфакова Г.А. и Овсянкина Е.С. в своем исследовании указывают, что ведущими факторами риска развития заболевания туберкулезом у детей и подростков являются эпидемиологические и социальные факторы [5]. Основным эпидемическим фактором возникновения туберкулеза, по мнению этих исследователей, является контакт с пациентом, больным туберкулезом. Под социальными факторами авторы понимают миграцию, неблагополучные социально-бытовые условия, неквалифицированный труд родителей, проживание в семьях социально-дезадаптированных, малообеспеченных, в том числе неполных и многодетных. Кроме этого, Куфакова Г.А. и Овсянкина Е.С. описывают значение медико-биологических факторов в возникновении туберкулеза – хронические заболевания, низкий уровень иммунизации, высокая инфицированность туберкулезной инфекции – гиперергия к туберкулину и другие. Помимо этого, вышеуказанные авторы рекомендуют учитывать генеалогические факторы риска: наличие мультифакториальных или полигенных заболеваний у родителей (таких, как алкоголизм, психические заболевания, язвенная болезнь, сахарный диабет и другие) [5].

Таким образом, по данным литературы, определение степени значимости различных факторов, играющих роль в развитии туберкулеза у детей и подростков, в современных социально-экономических и эпидемических условиях является актуальной проблемой.

**Целью** настоящего исследования стало изучение относительных рисков возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с различными факторами, проживающими в Республике Беларусь.

**Материал и методы исследования.** Нами была сформирована база данных, включающая персонализированные анамнестические данные 438 детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, проживающих в Республики Беларусь. Критериями включения в исследование были: наличие туберкулеза органов дыхания, верифицированного бактериологическим методом и/или рентгенологическим методом, возраст пациента от 0 до 19 лет.

Для анализа причин возникновения туберкулеза органов дыхания у пациентов была разработана специальная карта, включающая 5 разделов: идентификационные данные (1); анамнез и клинические данные о форме заболевания и методе его выявления (2); эпидемический анамнез с указанием случаев семейного туберкулеза и случаев контакта с пациентом, больным туберкулезом, данные результатов туберкулинодиагностики и вакцинации БЦЖ до выявления заболевания туберкулезом (3); данные о сопутствующих и перенесенных заболеваниях и состояниях (4); социальный статус пациента и его семьи (5).

После проведения анализа причин возникновения заболевания у каждого пациента анализируемой группы были выделены следующие группы факторов, способствующих возникновению туберкулеза органов дыхания:

эпидемические – наличие тесного семейного или непостоянного контакта со взрослым пациентом, больным туберкулезом; недавний вираж туберкулиновой пробы или тубинфицирование в анамнезе, отсутствие вакцинации БЦЖ;

медицинские – наличие заболеваний или состояний, способствующих возникновению туберкулеза (неспецифические заболевания легких, заболевания пищеварительной системы, сахарный диабет, длительный прием кортикостероидов, цитостатиков и т.п.); различные перенесенные заболевания (острый бронхит, пневмония, частые острые респираторные вирусные инфекции, перенесенные детские инфекционные заболевания и т.п.);

социальные – наличие критериев социально опасного положения несовершеннолетнего, а также нуждаемости в государственной защите в соответствии с постановлениями Министерства образования Республики от 28 июля 2004 г. № 47, от 14 июля 2009 г. № 48, от 25 июля 2011 г. № 117; семья беженцев, мигрантов из стран с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом; низкий уровень материального положения семьи; неблагоприятные жилищно-бытовые условия.

После детального изучения факторов у пациентов исследуемой группы было выявлено, что у 22 детей и подростков, заболевших туберкулезом органов дыхания, отсутствовали вышеперечисленные эпидемические, медицинские и социальные факторы риска возникновения заболевания. Эта группа пациентов послужила группой сравнения для вычисления относительных рисков возникновения туберкулеза у детей и подростков, имеющих эпидемические, медицинские и социальные факторы.

Вычисление относительных рисков туберкулеза органов дыхания проводилось с использованием четырехпольной таблицы сопряженности, представленной ниже:

Показатели	Исход есть (1)	Исхода нет (0)	<b>Всего</b>
Фактор риска есть (1)	A	B	<b>A + B</b>
Фактор риска отсутствует (0)	C	D	<b>C + D</b>
<b>Всего</b>	<b>A + C</b>	<b>B + D</b>	<b>A+B+C+D</b>

В таблицу вносились следующие данные – число пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, имеющих те или иные факторы риска, число пациентов без факторов риска (22 человека), численность населения в возрасте до 19 лет по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь без учета числа лиц с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

Значение относительного риска высчитывалось по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)}$$

где A, B, C, D – количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности.

Далее нами определялись значения границ доверительного интервала – 95% по следующим формулам:

формула расчета верхней границы:

$$e^{\ln(RR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

формула расчета нижней границы доверительного интервала:

$$e^{\ln(RR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

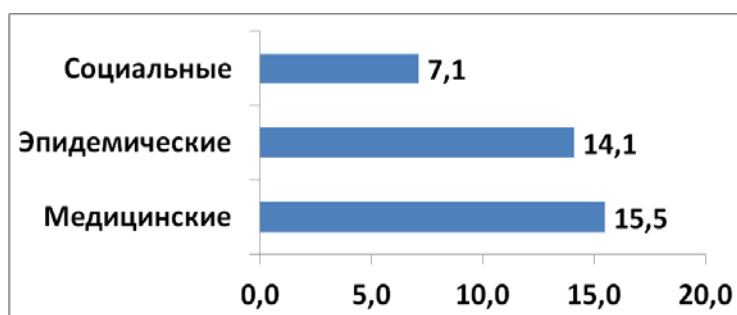


Значения относительного риска и границ доверительного интервала сравнивались с единицей. Если относительный риск имел значение выше 1, то делался вывод о том, что исследуемый фактор повышает частоту возникновения туберкулеза органов дыхания. Проводилась также оценка значений верхней и нижней границ 95% доверительного интервала. Если оба значения – и нижней, и верхней границы – находились по одну сторону от 1, то есть доверительный интервал не включал 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между анализируемым фактором и возникновением туберкулеза с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ . Если нижняя граница 95% доверительного интервала была меньше 1, а верхняя – больше, то делался вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на возникновение туберкулеза органов дыхания, независимо от величины показателя относительного риска ( $p > 0,05$ ).

**Результаты исследования и обсуждение.** Нами получены достоверно высокие относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, имеющих различные эпидемические, медицинские и социальные. Эти данные представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Таблица 1 – Относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с различными факторами

Факторы	Величина риска	Верхняя и нижняя границы 95% доверительного интервала
Социальные	7,136	4,568 – 11,149
Эпидемические	14,091	9,144 – 21,714
Медицинские	15,5	10,071 – 23,854



**Рисунок 1 – Относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с различными факторами**

Как видно из таблицы 1 и рисунка 1, самый высокий относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания отмечался у детей и подростков, которые имели медицинские факторы риска. Он составил 15,5 [10,071 – 23,854]. Это указывало на то, что риск возникновения туберкулеза был в 15,5 раз выше у детей и подростков, у которых отмечались отдельные сопутствующие или перенесенные заболевания, по сравнению с детьми и подростками, у которых данные факторы отсутствовали. Это свидетельствовало о необходимости более детального изучения отдельных сопутствующих и перенесенных заболеваний, которые могли повышать риск возникновения туберкулеза.

По сравнению с детьми и подростками с медицинскими факторами риска несколько ниже относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания отмечался у детей и подростков, которые имели эпидемические факторы риска. Он составил 14,091 [9,144 – 21,714]. Следовательно, риск возникновения туберкулеза был в 14,091 раз выше у детей и подростков, у которых был тесный семейный или непостоянный контакт с взрослым пациентом, больным туберкулезом, недавний вираж туберкулиновой пробы или тубинфицирование в анамнезе, по сравнению с детьми и подростками, у которых данные факторы отсутствовали. Полученные результаты исследования доказывали важность контакта с взрослым пациентом, больным туберкулезом, значимость первичного и давнего тубинфицирования при возникновении туберкулеза у детей и подростков.

Самый низкий относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания по сравнению с детьми и подростками с другими факторами риска отмечался у детей и подростков, которые имели социальные факторы. Он составил 7,136 [4,568 – 11,149]. Это указывало на то, что у детей и подростков, находящихся в социально опасном положении, нуждающихся в государственной защите,



из семей беженцев, мигрантов, из семей с низким уровнем материального положения, с неблагополучными жилищно-бытовыми условиями, риск возникновения туберкулеза был в 7,136 раз выше по сравнению с детьми и подростками, у которых данные факторы отсутствовали. Данные результаты исследования доказывали важную роль социальных факторов в возникновении туберкулеза у детей и подростков.

Далее мы вычислили относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с различными сопутствующими и перенесенными заболеваниями. Как показало наше исследование, достоверно высокие относительные риски отмечались у детей и подростков с гастритами 1,727 [1,022 – 2,92], пневмониями 1,818 [1,081 – 3,059], с частыми (свыше 3 раз в течение последнего года) или недавно перенесенными острыми респираторными инфекциями 2,591 [1,584 – 4,237], бронхитами 3,682 [2,298 – 5,898], с недавно перенесенной ветряной оспой 3,773 [2,358 – 6,036], с частыми (свыше 3 раз в течение последнего года) или недавно перенесенными острыми респираторными вирусными инфекциями 10,045 [6,481 – 15,569]. Эти данные представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Таблица 2 – Относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с медицинскими факторами

Факторы	Величина риска	Верхняя и нижняя границы 95% доверительного интервала
Гастрит	1,727	1,022 – 2,92
Пневмония	1,818	1,081 – 3,059
Острые респираторные инфекции (ОРИ) – недавно перенесенные либо свыше 3 раз в течение последнего года	2,591	1,584 – 4,237
Бронхит	3,682	2,298 – 5,898
Ветряная оспа – недавно перенесенная либо в течение последнего года	3,773	2,358 – 6,036
Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – недавно перенесенные либо свыше 3 раз в течение последнего года	10,045	6,481 – 15,569



Рисунок 2 – Относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с медицинскими факторами

Как видно из таблицы 2 и рисунка 2, самый высокий относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания отмечался у детей и подростков, которые часто болели острыми респираторными вирусными инфекциями (свыше 3 раз в течение последнего года). Этот риск составил 10,045 [6,481 – 15,569]. Высокий относительный риск отмечался у детей и подростков, которые недавно перенесли ветряную оспу. Этот риск составил 3,773 [2,358 – 6,036]. Почти такой же по уровню (3,682 [2,298 – 5,898]) относительный риск отмечался у детей и подростков с бронхитами. Более низкий относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания отмечался в случае частых заболеваний острыми респираторными инфекциями (свыше 3 раз в течение последнего года). Этот риск составил 2,591 [1,584 – 4,237]. Самые низкие относительные риски из всех полученных отмечались у детей и подростков с пневмониями и гастритами. Эти риски составили 1,818 [1,081 – 3,059] и 1,727 [1,022 – 2,92] соответственно. Следовательно, значительно повышали риск возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков частые либо недавно перенесенные

острые респираторные вирусные инфекции и острые респираторные инфекции, недавно перенесенная ветряная оспа, бронхиты, пневмонии, гастриты. Полученные результаты указывают на необходимость оптимизации скрининга на туберкулез детей и подростков с вышеперечисленными заболеваниями.

При изучении эпидемических факторов нами выявлено, что достоверно высокие относительные риски возникновения заболевания туберкулезом органов дыхания отмечались при тесном семейном или непостоянном контакте со взрослым пациентом, больным туберкулезом – 9,091 [5,853 – 14,119], а также в случае недавнего виража туберкулиновой пробы или тубинфицирования в анамнезе – 5 [3,163 – 7,903]. Эти данные представлены в таблице 3 и на рисунке 3.

Таблица 3 – Относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с эпидемическими факторами

Факторы	Величина риска	Верхняя и нижняя границы 95% доверительного интервала
Тесный семейный контакт с взрослым пациентом, больным туберкулезом	9,091	5,853 – 14,119
Недавний вираж туберкулиновой пробы или тубинфицирование в анамнезе	5	3,163 – 7,903

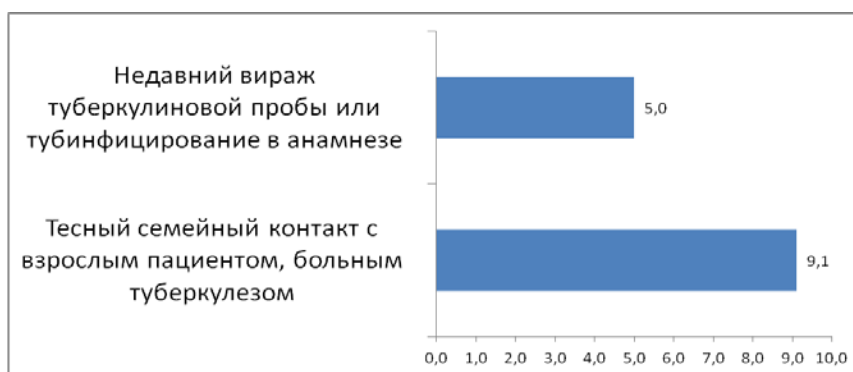


Рисунок 3 – Относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с эпидемическими факторами

Как следует из таблицы 3 и рисунка 3, у детей и подростков, у которых был тесный семейный или непостоянный контакт с взрослым пациентом, больным туберкулезом, риск возникновения туберкулеза был в 9,1 раз выше по сравнению с детьми и подростками, у которых этого не отмечалось. У детей и подростков, у которых был недавний вираж туберкулиновой пробы либо зарегистрировано тубинфицирование в анамнезе, риск возникновения туберкулеза был в 5,0 раз выше по сравнению с детьми и подростками, у которых этого не отмечалось. Полученные результаты показывают нам в числовом выражении, какую роль в возникновении туберкулеза у детей и подростков играет контакт с взрослым пациентом, больным туберкулезом, по сравнению с выявленным недавно виражом туберкулиновой пробы либо давно зарегистрированным тубинфицированием.

**Заключение.** На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. Выявлены достоверно высокие относительные риски возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, имеющих различные эпидемические, медицинские и социальные факторы по сравнению с детьми и подростками, у которых данных факторов не было.

2. Самый высокий относительный риск возникновения туберкулеза органов дыхания отмечался у детей и подростков, которые имели медицинские факторы (15,5). Несколько ниже относительный риск был у детей и подростков, которые имели эпидемические факторы (14,091). Самый низкий относительный риск среди всех анализируемых групп факторов отмечался у детей и подростков, которые имели социальные факторы (7,136).

3. Значительно повышали риск возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков частые либо недавно перенесенные острые респираторные вирусные инфекции (10,045) и острые респираторные инфекции (2,591), недавно перенесенная ветряная оспа (3,773), бронхиты (3,682), пневмонии (1,818), гастриты (1,727).

4. Тесный семейный или непостоянный контакт с взрослым пациентом, больным туберкулезом, повышал риск возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в 9,1 раз по сравнению с детьми и подростками, у которых этого не отмечалось.

5. Тубинфицирование в прошлом или недавний вираж туберкулиновой пробы повышали риск возникновения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в 5,0 раз по сравнению с детьми и подростками, у которых этого не отмечалось.

#### **Литература**

1. Narasimhan P., Wood J., MacIntyre C. R., and Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulmonary Medicine*. – Volume 2013 (2013), Article ID 828939, 11 p. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/pm/2013/828939/> – Дата доступа : 31.07.2017.
2. Всемирная организация здравоохранения. Центр СМИ. – 2012. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/tb\\_20120321/ru/](http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/tb_20120321/ru/) – Дата доступа: 31.07.2017
3. Narasimhan P., Wood J., MacIntyre C. R., and Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulmonary Medicine*. – Volume 2013 (2013), Article ID 828939, 11 p. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/pm/2013/828939/> – Дата доступа : 31.07.2017.
4. Крюкова, А.М. Факторы риска развития локальных форм туберкулеза у детей в крупном промышленном центре: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / А.М. Крюкова; ГОУВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава». – М., 2008. – 18 с.
5. Куфакова Г.А., Овсянкина Е.С. Факторы риска развития заболевания туберкулезом у детей и подростков из социально-дезадаптированных групп населения. – *Большой Целевой Журнал о туберкулезе*. – 1998. – №1. – 2012. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.medi.ru/doc/9580106.htm> . Дата доступа: 31.07.2017

### **RISK OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH VARIOUS FACTORS**

**Gorbach L.A.**

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

**Summary.** The aim of this study was to calculate the relative risk of pulmonary tuberculosis in children and adolescents with various factors. The database has been created where 438 cases of pulmonary tuberculosis in children and adolescents living in Belarus. The general formula for the relative risk, using a 2x2 table, has been applied. The study has shown that the relative risk of pulmonary tuberculosis in children and adolescents with medical, epidemiological and, social factors has been higher (15,5; 14,091; 7,136) than in children and adolescents without factors. The relative risk of tuberculosis was highest in children with acute respiratory viral infection (10,045), close contact (9,091), tuberculin skin test conversion and long-term infecting (5).

**Key words:** children, adolescents, pulmonary tuberculosis.

*Поступила 22.08.2017*

### **ОСОБЕННОСТИ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

**Горбач Л.А.**

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

**Резюме.** Целью настоящего исследования стало изучение особенностей впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, проживающих в Республике Беларусь. Объектом настоящего исследования были две группы пациентов с впервые выявленным туберкулезом: группа детей (117) и группа подростков (299). В результате проведенного исследования установлено, что бактериовыделение и полости распада чаще отмечались в группе подростков по сравнению с группой детей. Это свидетельствовало о более тяжелых формах туберкулеза органов дыхания, выявляемых у подростков по сравнению с детьми. У детей наиболее часто выявлялся первичный туберкулезный комплекс (в 29,1% случаев), у подростков – инфильтративный туберкулез (в 63,5% случаев).

**Ключевые слова:** дети, подростки, туберкулез органов дыхания.

**Введение.** В 2015 году завершился период выполнения целей тысячелетия в области развития, принятых в 2000 году Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций. На заседании Семидесятой сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций 25 сентября 2015 года была принята новая повестка дня в области устойчивого развития на период после 2015 года [1]. Эта повестка дня стала планом действий для всех стран мира на период до 2030 года. В новой повестке

дня были сформулированы 17 целей в области устойчивого развития и 169 комплексных задач, связанных с ними. Новые задачи направлены на продолжение работы, начатой в период действия целей тысячелетия в области развития, сформулированных в Декларации тысячелетия. В них включены вопросы, которые не удалось решить к концу 2015 года. В соответствии с резолюцией Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций, правительства стран несут главную ответственность за выполнение на национальном, глобальном и региональном уровне, указанных в повестке дня целей и задач на протяжении предстоящих 15 лет. Новые цели и задачи вступили в силу 1 января 2016 года, и в течение последующих 15 лет правительства всех стран будут руководствоваться ими при принятии решений.

Одна из 17 целей устойчивого развития новой повестки дня посвящена здравоохранению. Она сформулирована следующим образом: «Обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте» [1]. В рамках данной цели планируется решить 13 задач, одна из которых предопределяет главное направление деятельности по борьбе с туберкулезом на период до 2030 года. В резолюции Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций эта задача изложена так: «К 2030 году положить конец эпидемиям СПИДа, туберкулеза, малярии и тропических болезней, которым не уделяется должного внимания, и обеспечить борьбу с гепатитом, заболеваниями, передаваемыми через воду, и другими инфекционными заболеваниями» [1]. Таким образом, борьба с туберкулезом и ликвидация этого заболевания в мире является задачей, которую предстоит решить международному сообществу в период до 2030 года.

2015 год стал поворотным пунктом в истории борьбы с туберкулезом. На смену прежней стратегии борьбы с туберкулезом «Остановить туберкулез», разработанной Всемирной организацией здравоохранения и введенной в действие в 2006 году, пришла новая глобальная стратегия в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 года – «Стратегия по ликвидации туберкулеза» [2]. Основной целью новой стратегии является прекращение глобальной эпидемии туберкулеза, как это предусмотрено повесткой дня в области устойчивого развития на период до 2030 года [2]. Перспективное видение новой стратегии заключается в обеспечении мира, свободного от туберкулеза [2]. Это подразумевает ликвидацию случаев заболеваний, смерти, страданий от туберкулеза [2].

В рамках новой глобальной стратегии по туберкулезу предлагается решить нерешенные предшествующей стратегией задачи. Эти задачи 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 всему мировому медицинскому сообществу. Однако эти задачи вполне выполнимы.

Новая глобальная стратегия 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 [2].

Данные целевые показатели соответствуют существующим в настоящее время уровням заболеваемости в некоторых странах Северной Америки, Западной Европы и Западной части Тихого океана, имеющих благоприятную ситуацию по туберкулезу.

Особенностью новой глобальной стратегии является то, что она включает показатель, характеризующий экономический ущерб вследствие туберкулеза. Этот показатель заключается в том, что не должно быть ни одного случая катастрофических расходов в семьях, пострадавших от туберкулеза. Учитывая социальную обусловленность заболевания туберкулезом, вышеуказанный показатель является весьма прогрессивным. Этот показатель будет служить подтверждением достигнутого прогресса в обеспечении всеобщего охвата медицинской помощью и мерами социальной защиты пациентов с туберкулезом и их семей.

Основное внимание в новой стратегии уделяется группам населения, особо уязвимым перед туберкулезной инфекцией, включая детское и подростковое население. От решения проблем туберкулеза среди этих категорий населения зависит будущее. Именно действенная профилактика туберкулеза среди детей и подростков предопределяет достижение главной цели новой стратегии – обеспечение мира свободного от туберкулеза.

Согласно Глобальному докладу Всемирной организации здравоохранения о туберкулезе в 2016 году 10,4 миллионов человек в мире заболело туберкулезом, из которых было 10% детей в возрасте младше 15 лет [3]. Из общего числа заболевших детей в 2016 году было 550 тысяч мальчиков и 490 тысяч девочек [3]. В целом около 6,9% от общего числа новых случаев и случаев повторного лечения туберкулеза, зарегистрированных в 2016 году, отмечалось у детей в возрасте младше 15 лет [3].

Целью настоящего исследования стало изучение особенностей впервые выявленного туберкулеза органов дыхания у детей и подростков, проживающих в Республике Беларусь.

**Материал и методы исследования.** Объектом настоящего исследования были две группы пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. В первую группу было включено 117 детей, во вторую группу – 299 подростков. Критериями включения в исследование были: наличие впервые выявленного туберкулеза органов дыхания, верифицированного бактериологическим методом и/или рентгенологическим методом, возраст пациента 0–15 лет (первая группа) и 16–19 лет (вторая группа), проживание на территории Республики Беларусь в момент выявления туберкулеза органов дыхания.

В ходе исследования анализировались данные о факторах, способствующих возникновению туберкулеза, при этом было выделено три группы факторов:

эпидемические – наличие контакта с взрослым пациентом, больным туберкулезом; первичное инфицирование микобактериями туберкулеза;

медицинские – наличие заболеваний или состояний, способствующих возникновению туберкулеза;

социальные – социально опасное положение ребенка; семья мигрантов; низкий уровень материального положения семьи; неблагополучные жилищно-бытовые условия.

Помимо этого, в работе изучалась частота выявления туберкулеза органов дыхания с помощью рентгенофлюорографического обследования, туберкулинодиагностики, по жалобам. Проводилось исследование встречаемости бактериовыделения и полостей распада, различных клинических форм туберкулеза у пациентов анализируемых групп. Анализ данных проводился с помощью вычисления критерия  $\chi^2$  Пирсона. Вычисляемые критерии сопоставлялись с их критическим значением для 5 % уровня значимости.

**Результаты исследования и обсуждение.** В первую группу входило 60 мальчиков (51,3%) и 57 девочек (48,7%). Во вторую группу входило 137 юношей (45,8%) и 162 девушки (54,2%). Различия между двумя анализируемыми группами по полу недостоверны –  $\chi^2 = 0,799$ ,  $p = 0,371$ . Следовательно, две анализируемые группы были сопоставимы по полу.

Мы проанализировали две группы по методам выявления туберкулеза органов дыхания. Эти данные представлены в таблице 1 и на рисунке 1.

Таблица 1 – Структура групп детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания по методам выявления заболевания

Метод выявления заболевания	Дети		Подростки	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
По жалобам	39	33,3	80	26,8
Рентгенофлюорографическое обследование	45	38,5	168	56,2
Туберкулинодиагностика	33	28,2	51	17,1
Всего	117	100	299	100

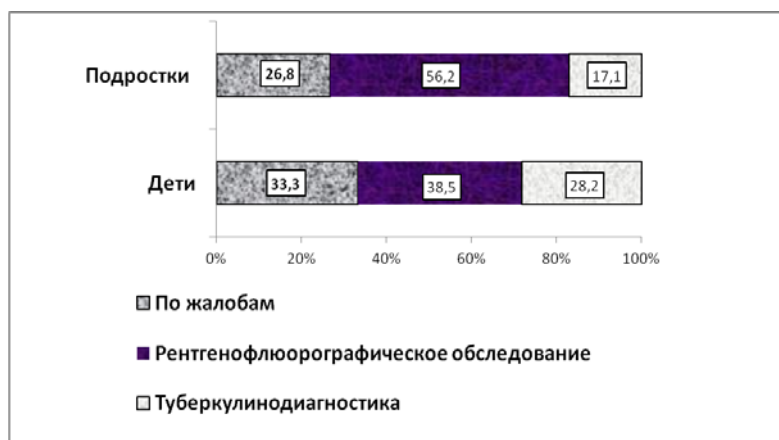


Рисунок 1 – Структура групп детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания по методам выявления заболевания

Как видно из таблицы 1 и рисунка 1, у наибольшего числа пациентов в обеих анализируемых группах туберкулез органов дыхания выявлялся с помощью рентгенофлюорографического метода – у 38,5% детей и у 56,2% подростков. При этом в группе подростков удельный вес таких пациентов был выше по сравнению с группой детей, различие между группами достоверно ( $\chi^2 = 9,878$ ,  $p = 0,002$ ). Следовательно, у подростков чаще по сравнению с детьми, туберкулез органов дыхания выявлялся с помощью рентгенофлюорографического метода.

Вторым по значимости среди всех методов выявления туберкулеза был метод выявления заболевания по жалобам. Он отмечался у 26,8% подростков и у 33,3% детей. Различия по данному признаку между двумя группами статистически недостоверно –  $\chi^2 = 1,474$ ,  $p = 0,225$ . Следовательно, туберкулез органов дыхания выявлялся по жалобам одинаково часто в группе детей и в группе подростков.

На последнем месте по значимости был метод выявления туберкулеза с помощью туберкулинодиагностики. Этим методом было выявлено заболевание у 28,2% детей и у 17,1% подростков. При этом в группе детей удельный вес таких пациентов был выше по сравнению с группой подростков, различие между группами статистически достоверно –  $\chi^2 = 5,812$ ,  $p = 0,016$ . Следовательно, у детей чаще по сравнению с подростками, туберкулез органов дыхания выявлялся с помощью туберкулинодиагностики.

Таким образом, основным методом выявления туберкулеза органов дыхания у детей и подростков было рентгенофлюорографическое обследование. Этим методом чаще всего выявлялся туберкулез органов дыхания у подростков по сравнению с детьми. Туберкулинодиагностикой чаще всего выявлялся туберкулез органов дыхания у детей по сравнению с подростками. Выявление по жалобам одинаково часто встречалось как в группе детей, так и в группе подростков.

Проведено сравнение двух групп по частоте выявления бактериовыделения и полостей распада. Эти данные представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

Таблица 2 – Структура групп детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания по наличию бактериовыделения и полостей распада

Наличие признака	Дети		Подростки	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Бактериовыделение	10	8,5	84	28,1
Полости распада	14	12,0	92	30,8

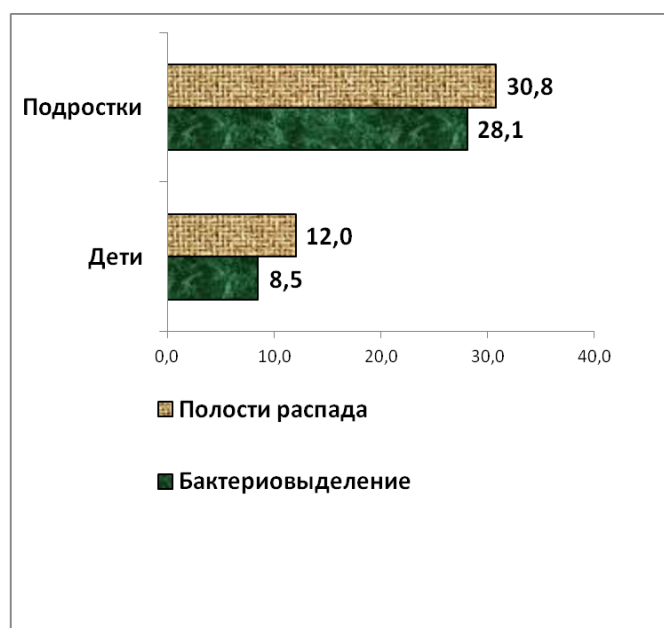


Рисунок 2 – Структура групп детей и подростков с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания по наличию бактериовыделения и полостей распада

Как видно из таблицы 2 и рисунка 2 в группе детей бактериовыделение встречалось в 8,5% случаев, в группе подростков – в 28,1% случаев. Различие между группами достоверно –  $\chi^2 = 14,684$ ,  $p = 0,000$ . Следовательно, у подростков чаще по сравнению с детьми, наблюдалось бактериовыделение.

В группе детей полости распада встречались в 12,0% случаев, в группе подростков – в 30,8% случаев. Различие между группами достоверно –  $\chi^2 = 17,269$ ,  $p = 0,000$ . Следовательно, у подростков чаще по сравнению с детьми, отмечались полости распада.

Таким образом, бактериовыделение и полости распада чаще отмечались в группе подростков по сравнению с группой детей. Это свидетельствовало о более тяжелых формах туберкулеза органов дыхания, выявляемых у подростков по сравнению с детьми.

Нами проведено сравнение двух анализируемых групп по клиническим формам туберкулеза органов дыхания. Структуры обеих групп по клиническим формам туберкулеза органов дыхания представлены в таблице 3 и на рисунке 3.

Таблица 3 – Структура групп детей и подростков по клиническим формам туберкулеза органов дыхания

Клинические формы туберкулеза	Дети		Подростки	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Первичный туберкулезный комплекс	34	29,1	4	1,3
Инфильтративный туберкулез	29	24,8	190	63,5
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	26	22,2	4	1,3
Туберкулезный плеврит	13	11,1	21	7,0
Очаговый туберкулез	9	7,7	73	24,4
Диссеминированный туберкулез	6	5,1	2	0,7
Туберкулома	-	0,0	5	1,7

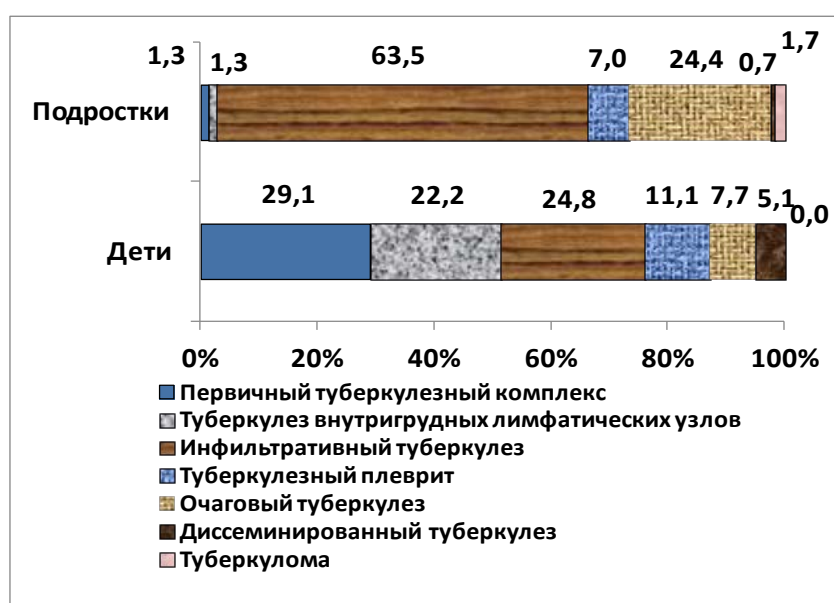


Рисунок 3 – Структура групп детей и подростков по клиническим формам туберкулеза органов дыхания

Как показало наше исследование, на первом месте по частоте встречаемости у детей была первичная форма туберкулеза – первичный туберкулезный комплекс. Эта форма отмечалась у 29,1% детей. В группе подростков частота встречаемости этой формы была низкой, она отмечалась только у 1,3% подростков. Различие между группами достоверно –  $\chi^2 = 74,558$ ,  $p = 0,000$ .

На втором месте по частоте встречаемости у детей был инфильтративный туберкулез. Эта форма отмечалась у 24,8% детей. В группе подростков эта клиническая форма была основной, она отмечалась у 63,5% подростков. Различие между группами достоверно –  $\chi^2 = 49,131$ ,  $p = 0,000$ .



На третьем месте по частоте встречаемости у детей была еще одна форма первичного туберкулеза – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Эта форма отмечалась у 22,2% детей. В группе подростков эта клиническая форма встречалась редко, только в 1,3% случаев. Различие между группами достоверно –  $\chi^2 = 51,737$ ,  $p = 0,000$ .

На четвертом месте по частоте встречаемости у детей был туберкулезный плеврит. Эта форма встречалась одинаково часто как у детей (11,1%), так и у подростков (7,0%). Различие между группами недостоверно –  $\chi^2 = 1,367$ ,  $p = 0,242$ .

Очаговый туберкулез редко отмечался у детей, всего в 7,7% случаев. Однако у подростков данная форма была на втором месте по частоте встречаемости – в 24,4% случаев. Различие между группами достоверно –  $\chi^2 = 13,821$ ,  $p = 0,000$ .

Диссеминированный туберкулез чаще выявлялся у детей по сравнению с подростками. Он был выявлен у 5,1% детей и только у 0,7% подростков. Различие между группами достоверно –  $\chi^2 = 6,659$ ,  $p = 0,010$ .

Туберкулома не встречалась у детей и была выявлена у 5 подростков (1,7% случаев). Различие между группами недостоверно –  $\chi^2 = 0,822$ ,  $p = 0,364$ .

Таким образом, у детей наиболее часто по сравнению с подростками выявлялся первичный туберкулезный комплекс (в 29,1% случаев), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (в 22,2% случаев), диссеминированный туберкулез (в 5,1% случаев). У подростков наиболее часто встречаемой формой по сравнению с детьми был инфильтративный (в 63,5% случаев) и очаговый (в 24,4% случаев) туберкулез.

Нами проанализированы факторы, способствующие возникновению заболевания туберкулезом органов дыхания у детей и подростков. Результаты этого исследования представлены в таблице 4 и на рисунке 4.

Таблица 4 – Структура групп детей и подростков по наличию факторов риска возникновения туберкулеза органов дыхания

Факторы риска возникновения туберкулеза органов дыхания	Дети		Подростки	
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Социальные	46	39,3	110	36,8
Эпидемические	86	73,5	224	74,9
Медицинские	89	76,1	252	84,3

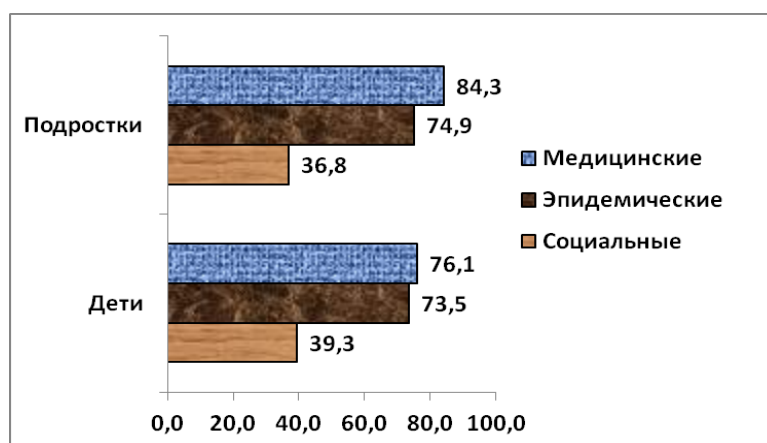


Рисунок 4 – Структура групп детей и подростков по наличию факторов риска возникновения туберкулеза органов дыхания

Как показало наше исследование, на первом месте по частоте встречаемости у детей и у подростков были медицинские факторы риска возникновения туберкулеза органов дыхания. Они отмечались у 76,1% детей и у 84,3% подростков. Различие между группами недостоверно –  $\chi^2 = 3,302$ ,  $p = 0,069$ .

На втором месте по частоте встречаемости, как у детей, так и у подростков, были эпидемические факторы риска туберкулеза органов дыхания. Они отмечались у 73,5% детей и у 74,9% подростков. Различие между группами недостоверно –  $\chi^2 = 0,030$ ,  $p = 0,863$ .



Последнее место по частоте встречаемости занимали социальные факторы риска возникновения туберкулеза органов дыхания. Они отмечались у 39,3% детей и у 36,8% подростков. Различие между группами недостоверно –  $\chi^2 = 0,134$ ,  $p = 0,714$ .

Таким образом, наиболее часто как у детей, так и подростков отмечались медицинские факторы риска возникновения туберкулеза органов дыхания. Реже всего, как у детей, так и у подростков наблюдались социальные факторы риска возникновения заболевания.

**Заключение.** На основании проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. Основным методом выявления туберкулеза органов дыхания у детей и подростков было рентгенофлюорографическое обследование (у 38,5 % детей и у 56,2% подростков). Этим методом чаще всего выявлялся туберкулез у подростков по сравнению с детьми. Туберкулинодиагностикой чаще всего выявлялся туберкулез органов дыхания у детей по сравнению с подростками (у 28,2% детей и у 17,1% подростков).

2. Бактериовыделение и полости распада чаще отмечались в группе подростков (в 28,1% и 30,8% случаев) по сравнению с группой детей (в 8,5% и 12,0% случаев). Это свидетельствовало о более тяжелых формах туберкулеза органов дыхания, выявляемых у подростков по сравнению с детьми.

3. У детей наиболее часто по сравнению с подростками выявлялся первичный туберкулезный комплекс (в 29,1% случаев), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (в 22,2% случаев), диссеминированный туберкулез (в 5,1% случаев). У подростков наиболее часто встречаемой формой был инфильтративный (в 63,5 % случаев) и очаговый (в 24,4% случаев) туберкулез.

4. Наиболее часто как у детей, так и подростков отмечались медицинские факторы риска возникновения туберкулеза органов дыхания (у 76,1% детей и у 84,3% подростков). Реже всего, как у детей, так и у подростков наблюдались социальные факторы риска возникновения заболевания (у 39,3% детей и у 36,8% подростков).

#### **Литература**

1. Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей 25 сентября 2015 года. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года. Документ Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций. A/RES/70/1. 44 с.

2. The End TB Strategy. WHO/HTM/TB/2015.19. 18 p.

3. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization 2017. – 2017. – 252 p. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en).

## **FEATURES OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**

**Gorbach L.A.**

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

**Summary.** The aim of this study was to investigate the characteristics of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in children and adolescents living in Belarus. The object of this study were two groups: the group of children (117) and the group of adolescents (299). Data were analyzed by calculating Pearson's chi-squared test. Bacterial excretion and cavity were more common in the group of adolescents compared to the group of children. This is indicative of more severe forms of pulmonary tuberculosis, detected in adolescents compared to children. The most frequently detected primary tuberculosis complex in children (29.1% cases), infiltrative tuberculosis in adolescents (63.5% cases).

**Key words:** children, adolescents, pulmonary tuberculosis.

*Поступила 18.08.2017*

## **ПОКАЗАТЕЛИ СОДЕРЖАНИЯ В УТРЕННЕЙ ПОРЦИИ МОЧИ ВЕЩЕСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА КАМНЕОБРАЗОВАНИЕ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА**

**Горбачевский П.Р.**

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

**Резюме.** Проведено клинико-anamnestическое и лабораторное обследование 560 здоровых детей. Всем пациентам были выполнены общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ утренней порции мочи с определением концентраций кальция, неорганического фосфора,

оксалатов, мочевой кислоты, магния, натрия, калия и хлора относительно уровня креатинина. Исследование относительных биохимических показателей позволяет исключить половые различия в показателях экскреции литогенных субстанций. Определено содержание литогенных субстанций у здоровых детей в зависимости от пола.

**Ключевые слова:** дети, мочекаменная болезнь, литогенные субстанции мочи.

**Введение.** В основе возникновения ряда соматических заболеваний лежат нарушения различных процессов метаболизма. Чаще эта патология имеет наследственный характер. В зависимости от тяжести генетического дефекта обменные нарушения могут быть выражены по-разному, от тяжелых системных до локальных с поражением одного органа, чаще почек. Ярким примером такого заболевания служит мочекаменная болезнь (МКБ), когда в организме происходит избыточное образование промежуточных продуктов обмена, которые с током крови поступают к почкам, что ведет к поражению канальцев, интерстиция либо всех структур нефрона. Повышенное выделение через почки данных веществ приводит и к механическому повреждению стенок почечных канальцев с попаданием кристаллов в интерстициальную ткань [1]. В патогенезе возникновения камня наиболее изучена и доказана роль отдельных субстанций, названных литогенными, так как от их избытка либо недостатка зависит и камнеобразование. Выделяют: основные (кальций, неорганический фосфор, оксалаты, мочевая кислота), и вспомогательные (калий, натрий, магний, хлор) литогенные субстанции [2, 3]. Большинство авторов указывают на решающую роль в чрезмерном увеличении концентрации нерастворимых солей в моче аномально повышенных уровней экскретируемых ионов кальция (гиперкальциурия), фосфора (гиперфосфатурия) и оксалата (гипероксалурия) [4, 5].

Ранняя диагностика имеющихся обменных нарушений позволит выявлять патологию на доклинической стадии, когда камня еще нет, а присутствуют лишь факторы риска, и при проведении соответствующих лечебно-профилактических мероприятий даст возможность предотвратить развитие уролитиаза. Для этого и необходимо определение содержания литогенных субстанций в моче.

Среди взрослого населения диагноз МКБ у женщин встречается в 3 раза реже по сравнению с мужчинами. Причину этого связывают с ингибирующим на уролитиаз влиянием женских половых гормонов [6]. Среди детей частота уролитиаза одинакова у лиц обоих полов, но наблюдается превалирование мочекаменной болезни у девочек подросткового возраста, что связывают, прежде всего, как с более частым инфицированием мочевой системы в виду анатомо-физиологических особенностей, так и с более высоким уровнем физического развития.

**Цель работы.** Определить содержание в утренней порции мочи веществ, влияющих на камнеобразование, у детей в зависимости от пола.

**Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 560 соматически здоровых детей различного возраста, поступающих в стационар для планового обследования и лечения в отделение плановой хирургии и урологии. Из них 310 мальчиков и 250 девочек. Критерии невключения: наличие острых инфекций на момент обследования, обострение хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов в течение последних 4-х недель, отказ законных представителей ребенка от участия в исследовании. Возрастная периодизация обследованных в соответствии с показателями индивидуального развития основывалась на нормативах, изложенных в соответствующих педиатрических и гигиенических руководствах [7]. Всем детям были выполнены общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ утренней порции мочи общепринятыми биохимическими методами, изложенными в широко используемых лабораторных руководствах [8]. Биохимические исследования мочи проводили на анализаторе биохимическом полуавтоматическом при длине волны в диапазоне 320–680 нм. В биохимическом анализе мочи определяли: содержание неорганического фосфора ( $P^{3-}$ ) и хлорид-ионы ( $Cl$ ) колориметрическим; магния ( $Mg^{2+}$ ) – неферментативным спектрофотометрическим, кальция ( $Ca^{2+}$ ) – колориметрическим с о-крезолфталейнкомплексом; калия ( $K^+$ ) – турбидиметрическим методом без депротеинизации. Концентрацию мочевой кислоты (UA) в моче определяли ферментативным методом с применением уриказы, расщепляющей UA; натрия ( $Na^+$ ) – энзиматическим колориметрическим методом; оксалаты (Ox) – исследовали способом окислительно-восстановительного титрования [9]. Итоговым показателем оценки уровня веществ в утренней порции мочи является отношение аналита (ммоль/л) к креатинину (ммоль/л), выраженное в относительных единицах [10]. Для анализа креатинина использовали коммерческие наборы «Витал-Диагностикс СПб» (Россия). Контроль качества лабораторных показателей осуществляли с применением контрольной сыворотки «HUMATROL» (Германия). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью метода непараметрической статистики программой STATISTICA for Windows (версия 6,0). Разница статистически значимая при  $p < 0,05$ . Число наблюдаемых пациентов обозначали n.

**Результаты исследования.** Величины концентраций основных веществ, влияющих на камнеобразование ( $Ca^{2+}$ ,  $P^{3-}$ , Ox, UA), у детей всех возрастных периодов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Средние величины и диапазон референтных значений ( $X \pm Sx$ ) концентраций кальция, неорганического фосфора, оксалатов и мочевой кислоты в утренней порции мочи у мальчиков ( $n=310$ ) и девочек ( $n=250$ ) относительно креатинина (ммоль/ммоль креатинина)

Пол	Показатель	Ca <sup>2+</sup>	P <sup>3-</sup>	Ox	UA
М	референс	0,13–0,79	1,35–7,23	0,02–0,17	0,09–0,60
	$X \pm Sx$	0,35 $\pm$ 0,01	3,33 $\pm$ 0,08	0,07 $\pm$ 0,00	0,28 $\pm$ 0,01
Д	референс	0,14–0,79	1,39–7,23	0,02–0,17	0,09–0,59
	$X \pm Sx$	0,37 $\pm$ 0,01	3,37 $\pm$ 0,09	0,06 $\pm$ 0,00	0,28 $\pm$ 0,01
М+Д	референс	0,13–0,79	1,35–7,23	0,02–0,17	0,09–0,60
	$X \pm Sx$	0,36 $\pm$ 0,01	3,35 $\pm$ 0,06	0,07 $\pm$ 0,00	0,28 $\pm$ 0,01

Величины концентраций вспомогательных литогенных субстанций (Mg<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>), у детей всех возрастных периодов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Средние величины и диапазон референтных значений ( $X \pm Sx$ ) концентраций магния, калия, натрия и хлорид анионов в утренней порции мочи у мальчиков ( $n=310$ ) и девочек ( $n=250$ ) относительно креатинина (ммоль/ммоль креатинина)

Пол	Показатель	Mg <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
М	референс	0,21–1,27	1,56–10,93	4,65–30,65	4,47–28,74
	$X \pm Sx$	0,57 $\pm$ 0,01	4,37 $\pm$ 0,13	12,59 $\pm$ 0,37	12,61 $\pm$ 0,37
Д	референс	0,22–1,25	1,67–10,87	4,68–30,61	4,49–28,27
	$X \pm Sx$	0,56 $\pm$ 0,02	4,84 $\pm$ 0,14	13,96 $\pm$ 0,40	13,57 $\pm$ 0,36
М+Д	референс	0,21–1,27	1,56–10,93	4,65–30,65	4,47–28,74
	$X \pm Sx$	0,56 $\pm$ 0,01	4,58 $\pm$ 0,10	13,22 $\pm$ 0,28	13,05 $\pm$ 0,26

### Выводы

1. При сравнительной оценке биохимических показателей, рассчитанных относительно уровня креатинина, статистически значимых различий между мальчиками и девочками выявлено не было.
2. Отсутствие половых различий в показателях экскреции литогенных субстанций при пересчете на креатинин обусловлено тем, что имеющие место вариации концентрации камнеобразующих веществ, во многом обусловленные различиями в массе тела мужчин и женщин, автоматически учитываются при расчете относительных показателей экскреции исследуемых веществ к экскреции креатинина.

### Литература

1. Статистика и факторы риска мочекаменной болезни в Беларуси / В.И. Вошула [и др.] // Эксперим. и клин. урология. – 2012. – № 2. – С. 18–25.
2. Дзеранов, Н.К. Лечение мочекаменной болезни – комплексная медицинская проблема / Н.К. Дзеранов, Д.А. Бешлиев // Качество жизни: медицина. – 2005. – № 2. – С. 46–51.
3. Kidney stone disease: etiology and evaluation / S. Abbagani [et al.] // IJABPT. – 2010. – Vol. 1, iss. 1. – P. 175–182.
4. Дасаева, Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе формирования мочевых камней / Л.А. Дасаева, Е.М. Шилов, С.Н. Шатохина // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 128–133.
5. Горбачевский, П.Р. Характеристика обменных нарушений при дисметаболической нефропатии у детей / П.Р. Горбачевский, Н.С. Парамонова, О.М. Соловей // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – № 2 (10). – С. 40–47.
6. Gault, M.H. Relationship of frequency, age, sex, stone weight and composition in 15624 stones: comparison of results for 1980 to 1983 and 1995 to 1998 / M.H. Gault, L. Chafe // J. Urol. – 2000. – № 164. – P. 302–307.
7. Альбицкий, В.Ю. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии / В.Ю. Альбицкий // ГЭОТАР-Медиа, М., 2009 18–125.
8. Камышников, В.С. Клиническая лабораторная диагностика. Методы и трактовка лабораторных исследований / В.С. Камышников. – Минск: МЕДпресс-информ, 2015. – С. 125–418.
9. Дасаева, Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе формирования мочевых камней / Л.А. Дасаева, Е.М. Шилов, С.Н. Шатохина // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 128–133.
10. Лабораторные методы диагностики метаболических нарушений при мочекаменной болезни: инструкция по применению № 61–6505: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 30.09.2005 / И.Л. Рыбина, В.С. Камышников, Е.Т. Зубовская, В.И. Вошула. – Минск: БелМАПО, 2005. – С. 2–8.

## LITHOGENIC SUBSTANCES CONCENTRATION IN MORNING URINE IN CHILDREN DEPEND ON SEX

**Gorbachevsky P.R.**

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

**Summary.** Clinical, anamnestic and laboratory examinations of 560 healthy children took place in this research. To all patients common analyses of blood and urine, and biochemical urine analyses were performed. Concentrations of a calcium, inorganic phosphorus, oxalates, uric acid, magnesium, sodium, potassium and chloride anions were estimated in a morning portion of urine concerning creatinine level. Determining of relative biochemical indexes allows to exclude sexual distinctions of the lithogenic substances excretion. Content of substances, which predispose to urolithiasis, at healthy children depending on a sex is determined.

**Key words:** children, urolithiasis, lithogenic substances of urine.

*Поступила 21.06.2017*

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

**Девялтовская М.Г.<sup>1</sup>, Крамко Д.А.<sup>1</sup>, Винокурова И. А.<sup>1</sup>, Терещенко Ж.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

*г. Минск, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>ГУ «Республиканская детская больница медицинской реабилитации»

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Обследованы 27 детей в возрасте от 5 до 18 лет с диагнозом «Детский церебральный паралич», у которых наблюдались нейромоторные и нейропсихологические нарушения. Включение в программу реабилитации 15 сеансов динамической нейропсихологической тренировки с игровым биоуправлением привело к повышению эффективности курса медицинской реабилитации на 22,3%, а также уменьшению угла отклонения от заданного направления ( $p=0,001$ ), сокращению времени реакции на сигнал ( $p=0,001$ ), что свидетельствует о достоверном улучшении функций внимания, координации, равновесия. Сеансы динамической нейропсихологической тренировки с игровым биоуправлением рекомендуется включать в программы медицинской реабилитации детей с психоневрологическими нарушениями.

**Ключевые слова:** биологическая обратная связь, дети, нейропсихологическая тренировка, игровое биоуправление, медицинская реабилитация.

**Введение.** Повышение качества жизни и улучшение социальной адаптации детей с нейромоторными и нейропсихологическими нарушениями, обусловленными как неврологической патологией, так и отклонениями в состоянии психического здоровья, является важной социально-медицинской проблемой. Вопросам нейромоторной реабилитации у взрослых пациентов уделяется достаточно много внимания. В меньшем количестве представлены методы коррекции нейропсихологических нарушений у детей с болезнями нервной системы, психическими и поведенческими расстройствами. Высокая пластичность нервной системы у детей диктует необходимость разработки новых немедикаментозных технологий медицинской реабилитации, ориентированных на рост и развитие детского организма. К таким методам относится метод биологической обратной связи (БОС). Биологическая обратная связь – технология, включающая в себя комплекс исследовательских, лечебных и профилактических физиологических процедур, в ходе которых пациенту посредством внешней цепи обратной связи, организованной преимущественно с помощью микропроцессорной или компьютерной техники, предъявляется информация о состоянии и изменении тех или иных собственных физиологических процессов [5].

Реабилитации и тренировка на основе биологической обратной связи осуществляется двумя основными путями. Первый механизм заключается в развитии новых проводящих путей в нервной системе. Второй путь состоит в инициации пластических механизмов и активации петли обратной связи с использованием уже существующих церебральных и спинномозговых проводящих путей [6, 7].

Особого внимания заслуживает метод БОС с применением стабилотрии как один из наиболее перспективных методов реабилитации [5, 8]. Стабилотрия – метод исследования функциональной системы поддержания равновесия, регистрации динамики перемещения проекции общего центра массы (центра тяжести) тела человека, стоящего в основной стойке, на плоскость горизонтальной опоры [1, 8]. Стабилотрия глобально характеризует баланс тела, дает возможности для выявления нарушений при болезнях нервной, опорно-двигательной, вестибулярной и зрительной систем; после травм и операций [1, 2, 3, 8].

**Материал и методы исследования.** Обследованы 27 детей в возрасте от 5 до 18 лет с диагнозом «Детский церебральный паралич». У пациентов наблюдались как нейромоторные, так и нейропсихологические нарушения. Из исследования исключены дети с умеренной, тяжелой, глубокой умственной отсталостью; слепотой и пониженным зрением; выраженными и резко выраженными слуховыми нарушениями; выраженными и резко выраженными двигательными нарушениями, препятствующими наблюдению за визуальными образами и выполнению указаний врача [4]. Пациенты проходили реабилитацию на базе государственного учреждения «Республиканская детская больница медицинской реабилитации» (Острошицкий городок). Реабилитация по стандартной программе проводилась согласно «Протоколам медицинской реабилитации детей с болезнями нервной системы», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 18.02.2011 № 172. На фоне стандартной программы реабилитации использовался метод биологической обратной связи (БОС). Дети обследовались до начала и после окончания курса медицинской реабилитации. Полученные результаты обработаны с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Для проверки нормальности распределения величин применялись критерий Шапиро–Уилка, критерий Колмогорова–Смирнова. Для величин с распределением, отличным от нормального, рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (LQ; HQ). Для определения статистически значимых различий между группами рассчитывался критерий Манна–Уитни (U). Различия считались статистически значимыми при величине уровня значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Для медицинской реабилитации детей с нарушениями нейропсихологических функций сотрудниками лаборатории проблем здоровья детей и подростков Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» разработана игра-тренинг «Светофор», основанная на использовании биологической обратной связи (БОС-тренинг «Светофор»). Игровое биоуправление реализовывалось на компьютеризированном реабилитационном тренажере «Велогеймик» (производство Республика Беларусь). Тренажер, работа которого построена на применении биологической обратной связи с визуальным каналом и стабилотрией, предназначен для тренировки функций равновесия, координации, внимания на основе формирования нейромоторных, нейрокогнитивных и нейропсихологических стереотипов путем многократных повторений заданий игр-тренингов [4].

Курс реабилитации включал от 10 до 15 сеансов тренингов длительностью от 30 до 40 минут ежедневно. Время проведения нейропсихологической тренировки от 6 до 10 минут в зависимости от индивидуальных особенностей ребенка. Тренировка осуществлялась через усложнение заданий тренинга-игры. Для выполнения игры-тренинга пациент становился на подвижную платформу тренажера. Врач или инструктор-методист физической реабилитации объяснял цель и задачи игры, давал указания управлять визуальными образами на экране посредством подвижной платформы, которая являлась устройством ввода, путем смещения центра тяжести собственного тела. Смещение платформы эквивалентно нажатию на одну из стандартных клавиатурных клавиш «влево», «вправо», «вверх», «вниз». Для перемещения образов на экране пациенту необходимо переносить вес тела с одной ноги на другую, на носки обеих ног и отдельно на носок каждой, на пятки обеих ног и отдельно на пятку каждой в зависимости от игровой ситуации, не меняя при этом расположение стоп на платформе. Регистрируемый параметр (общий центр массы тела ребенка) выводился на экран монитора, вызывал изменения зрительного и звукового сопровождения на мультимедийном мониторе [4]. Изменения положения центра тяжести тела отображались на мониторе врача и пациента перемещением визуальных образов. Текущие и окончательные результаты игры-тренинга демонстрировались на мониторе врача и пациента.

Для оценки эффективности нейропсихологической тренировки применялся показатель функции внимания. Динамика нейромоторных, нейропсихологических функций в ходе медицинской реабилитации, в программу которой был включён БОС-тренинг «Светофор», количественно оценивалась по времени реакции на сигнал (секунды, с) и углу отклонения от заданного направления (градусы, °).

Функция внимания оценивалась до начала и после окончания курса реабилитации. Определялись время реакции на сигнал и угол отклонения от заданного направления. До начала курса

медицинской реабилитации с включением игры-тренинга «Светофор» время реакции на сигнал составило 0,22 (0,08–0,40) с. После окончания курса медицинской реабилитации время реакции на сигнал сократилось в 1,4 раза и равнялось 0,16 (0,06–0,30) с ( $p=0,001$ ). Установлено, что у исследуемых детей в результате проведения курса БОС-тренингов значение угла отклонения от заданного направления уменьшилось в 1,2 раза: с 3,56 (0,00–39,00) $^{\circ}$  до 1,70 (0,00–31,00) $^{\circ}$ . После окончания курса медицинской реабилитации, который включил 15 сеансов БОС-тренингов с использованием игры-тренинга «Светофор», у пациентов достоверно уменьшился угол отклонения от заданного направления ( $p=0,001$ ). Достоверное сокращение времени реакции на сигнал и уменьшение угла отклонения от заданного направления свидетельствуют о том, что применение в медицинской реабилитации детей БОС-тренинга «Светофор» приводит к положительной динамике показателя функции внимания. Установлено, что применение динамической нейропсихологической тренировки с игровым биоуправлением повышает эффективность курса медицинской реабилитации детей с психоневрологическими нарушениями на 22,3%.

#### **Выводы**

1. У детей, которым на фоне стандартной программы реабилитации проведено 15 сеансов динамической нейропсихологической тренировки с игровым биоуправлением на компьютеризированном тренажере, после окончания курса реабилитации наблюдалось существенное сокращение времени реакции на сигнал ( $p=0,001$ ).

2. Применение в программе медицинской реабилитации игры-тренинга «Светофор», основанного на использовании биологической обратной связи с визуальным каналом и стабилметрией, привело к достоверному уменьшению угла отклонения от заданного направления ( $p=0,001$ ).

3. Сокращение времени реакции на сигнал и уменьшению угла отклонения от заданного направления говорят о значительном улучшении функций внимания, координации, равновесия у пациентов, которым в программу медицинской реабилитации были включён БОС-тренинг «Светофор».

4. Применение динамической нейропсихологической тренировки с игровым биоуправлением повысило эффективность курса медицинской реабилитации детей с психоневрологическими нарушениями на 22,3%.

5. Сеансы динамической нейропсихологической тренировки с игровым биоуправлением на компьютеризированном тренажере рекомендуется включать в программы медицинской реабилитации детей с психоневрологическими нарушениями.

#### **Литература**

1. Скворцов, Д. В. Биомеханические методы реабилитации патологии походки и баланса тела : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.51 / Д. В. Скворцов ; Моск. гос. мед.-стоматол. ун-т Федер. агентства по здравоохранению и соц. развитию. – М., 2008. – 41 с.
2. Объективизация нарушений равновесия и устойчивости у пациентов с инсультом в раннем восстановительном периоде / М. В. Романова [и др.] // *Анналы клинич. и эксперимент. неврологии.*–2014.–Т. 8, № 2. – С. 12–15.
3. Третьякова, Н. А. Компьютерная стабилметрия в диагностике постуральных нарушений при болезни Паркинсона : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Н. А. Третьякова ; Самар. гос. мед. ун-т. – Саратов, 2012. – 23 с.
4. Метод медицинской реабилитации детей с психоневрологической патологией на основе биологической обратной связи : инструкция по применению 071–0815 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 04.11.2015 / М. Г. Девялтовская, А. А. Криштафович, Д. А. Крамко. – Минск, 2016. – 7 с.
5. Sawallh, L. Biofeedback-coupled digital health technologies for the treatment of chronic diseases, and opportunities for drug-device translational research / L. Sawallh // *Oral Health Dent. Manag.* – 2015. – Vol. 14, № 2. – P. 67. <http://dx.doi.org/10.4172/2247-2452.S1.006>.
6. Mitchell, D. E. Biofeedback for Cognitive and Motor Deficits: A Case Report / D. E. Mitchell, D. A. George // *J. Nov. Physiother.* – 2011. – Vol. 1, № 103. – DOI: 10.4172/2165-7025.1000103.
7. Reflections on Mirror Therapy: A Systematic Review of the Effect of Mirror Visual Feedback on the Brain / F.J.A. Deconinck [et al.] // *Neurorehabil. and Neural Repair.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 349–361.
8. Takada, H. Stability of Systems to Control Upright Postures in Stabilometry / H. Takada // *J. Sports Med. & Doping Stud.* – 2014. – Vol. 4, iss. 1. – doi: 10.4172/2161-0673.1000e141.

## THE USE OF BIOFEEDBACK IN MEDICAL REHABILITATION OF CHILDREN WITH NEUROPSYCHOLOGICAL DISORDERS

Devyaltovskaya M.G.<sup>1</sup>, Kramko D.A.<sup>1</sup>, Vinokurova I.A.<sup>1</sup>, Tsireshchanka G.V.<sup>2</sup>

*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** Twenty-seven children at the age from 5 to 18 years with the diagnosis «Cerebral palsy», that have neuromotor and neuropsychological disorders, were examined. The inclusion of 15 sessions of dynamic neuropsychological training with game biofeedback in the rehabilitation program resulted in an increase in the effectiveness of the course of medical rehabilitation by 22.3 %, as well as a decrease in the angle of deviation from the prescribed direction ( $p=0,001$ ), a reduction in the response time to the signal ( $p=0,001$ ), which indicates a significant improvement in the functions of attention, coordination, balance. The sessions of dynamic neuropsychological training with game biofeedback are recommended to be included in the programs of medical rehabilitation of children with neuropsychological disorders.

**Key words:** biofeedback, children, neuropsychological training, game biofeedback, medical rehabilitation.

*Поступила 14.06.2017*

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Девялтовская М.Г., Улезко Е.А., Марацкая Н.В., Бучель Ю.Ю.,  
Симченко А.В., Шумская Н.В., Крамко Д.А.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Исследован клинично-неврологический статус и изучены методами нейровизуализации структуры головного мозга у 60 детей с повреждением центральной нервной системы в возрасте от 1 до 12 месяцев. У 68,3% обследованных детей были обнаружены патологические изменения в головном мозге различными методами нейровизуализации. Дети с тяжелой степенью отставания в психоневрологическом развитии в 83,3% случаев имели патологические изменения структур головного мозга. У младенцев, у которых отставание в развитии оценивалось как умеренное, изменения структур головного мозга наблюдались в 71,8 % случаев. Дети с отставанием в психоневрологическом развитии легкой степени, имеющие патологию при нейровизуализации, составили 33,3%.

**Ключевые слова:** головной мозг, дети, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, нейросонография.

**Введение.** Перинатальные поражения центральной нервной системы являются одной из основных причин нарушений соматического здоровья, отклонений физического и нервно-психического развития детей как в первый год их жизни, так и в последующие периоды детства. Вопрос ранней диагностики различных форм поражения головного мозга у новорожденных и грудных детей остается одной из актуальных проблем неонатологии и педиатрии. Трудность топической диагностики объясняется анатомической и функциональной незрелостью центральной нервной системы и неспецифической полиморфной реакцией мозга в ответ на различные патологические процессы [1, 2, 3].

Решающее значение для диагностики и прогноза тяжести течения в настоящее время приобретают методы нейровизуализации. Активное развитие и внедрение современных методов нейровизуализации в практику невролога позволило расширить прижизненную диагностику церебральных нарушений, оценить их влияние на неврологический и психический статус, определять стратегию и тактику лечения, контролировать его эффективность, прогнозировать дальнейшее развитие ребенка и исход заболевания, расширить возможности медико-генетического консультирования [4, 5, 6, 7, 8].

В настоящее время в детской неврологии и нейрохирургии для непосредственной визуализации структур головного мозга используют три метода диагностики: нейросонография (НСГ), рентгеновская компьютерная томография (РКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) [7, 8]. Они относятся к современным высокоточным методам диагностики, которые дают

возможность оценить структурные изменения в тканях мозга и определить состояние ликвородинамического пространства [9, 10].

**Цель.** Исследовать клиничко-неврологический статус и изучить методами нейровизуализации структуры головного мозга у 60 детей с заболеваниями головного мозга в возрасте от 1 месяца до 1 года.

**Материалы и методы исследования.** Исследованы клиничко-неврологический статус и структуры головного мозга у 60 детей с повреждением центральной нервной системы в перинатальном периоде. Обследованы дети в возрасте от 1 до 12 месяцев.

Исследования проводились на базе педиатрического отделения для новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией, педиатрического отделения для детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы, врожденной и наследственной патологией ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», организаций здравоохранения Республики Беларусь.

Психоневрологическое развитие исследуемых пациентов оценивалось в баллах и включало оценку следующих основных психоневрологических функций: грубая моторика, тонкая моторика, перцепция, довербальное развитие, социальное развитие. На основании этой оценки определялась степень тяжести отставания в психоневрологическом развитии.

Для исследования структур головного мозга применялись три метода нейровизуализации: НСГ, РКТ, МРТ. НСГ проводили с использованием ультразвуковых сканеров “Philips” HDI-4000 США; “Voluson” 730 Expert. РКТ – спирального мультисрезового томографа (32) General Electric “Light Speed”, МРТ -магнитно-резонансного томографа “Signa-profile” 0,2 Т.

**Результаты исследования и обсуждение.** Обследованы 60 детей первого года жизни со следующими клиническими диагнозами: энцефалопатия новорожденного, отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития, последствия раннего органического поражения центральной нервной системы.

При оценке уровня психоневрологического развития отставание тяжелой степени выявлено у 20% детей, умеренной степени – у 65%, легкой степени – у 15% младенцев.

У детей с отставанием в психоневрологическом развитии тяжелой степени при нейровизуализации диагностированы патологические изменения в 83,3% случаев, умеренной степени – в 71,8 %, легкой степени – 33,3% случаев.

При исследовании методом НСГ патологические изменения в головном мозге обнаружены у 7,3% детей с тяжелой степенью отставания в психоневрологическом развитии, у 24,4% – с умеренной степенью отставания, 2,4% – с легкой степенью отставания в психоневрологическом развитии.

При исследовании методом НСГ 20 детей с повреждением центральной нервной системы в перинатальном периоде выявлены изменения ликворного пространства в виде расширения боковых желудочков у 10,0% пациентов, умеренной вентрикуломегалии – 5% детей, наружной сообщающейся гидроцефалии – 5%, расширения желудочковой системы – у 5% младенцев. Минимальное расширение субарахноидального пространства наблюдалось у 10% детей. В веществе головного мозга кистозно-атрофические изменения визуализировались в 5% случаев, перивентрикулярный глиоз – у 5% детей. При НСГ врожденные пороки развития головного мозга, представленные порэнцефалическими кистами и гипоплазией мозолистого тела обнаружены с одинаковой частотой – в 5% случаев. Прочие изменения структур головного мозга (кефалгематомы, агенезия прозрачной перегородки, незрелость) наблюдались у 5% младенцев. У 60% детей патологические изменения методом НСГ не обнаружены.

Методом МРТ патологические изменения в головном мозге были выявлены у 7,3% детей с тяжелой степенью отставания в психоневрологическом развитии, у 9,8 % – с умеренной степенью, 2,4% – с легкой степенью отставания в психоневрологическом развитии.

Методом МРТ обследованы 20 детей. У 30% детей патологических изменений не выявлено. Внутричерепная гипертензия наблюдались у 15% детей. Среди изменений ликворного пространства расширение боковых желудочков визуализировалось у 25% младенцев, расширение субарахноидального пространства – у 25%. Пограничные размеры передних рогов боковых желудочков, пограничные размеры 3-го желудочка, а также сочетанное расширение до пограничных размеров 3-го и 4-го желудочков определялись с одинаковой частотой – 5%. Расширение 4-го желудочка, расширение базальной цистерны, минимальное расширение субарахноидального пространства, расширение задней черепной ямки, асимметричное расширение 3-го желудочка составили по 5% случаев соответственно. В веществе головного мозга обнаружены кистозно-атрофические изменения у 5% пациентов. Врожденные пороки развития головного мозга, представленные гипоплазией мозолистого тела и арахноидальными кистами, выявлены с одинаковой частотой – в 5% случаев. К прочим изменениям структур головного мозга относились признаки незрелости структур головного мозга, диагностированные у 25% детей, перивентрикулярный отек –



20%, субэпендимальные кисты – 15%, множественные кисты – 5%, субарахноидальная гигрома – 5%, субэпендимальная гематома – у 5% младенцев.

При исследовании методом РКТ патологические изменения в головном мозге обнаружены у 9,8% детей с выявленным отставанием в психоневрологическом развитии тяжелой степени, 34,1% – умеренной степени, 2,4% – с отставанием в психоневрологическом развитии легкой степени.

Методом РКТ исследованы структуры головного мозга у 20 детей с повреждением центральной нервной системы в перинатальном периоде. По результатам обследования выявлены изменения ликворного пространства, представленные умеренным расширением субарахноидального пространства у 20,0% детей, минимальным расширением субарахноидального пространства – 20,0%, расширением боковых желудочков – 5%. Асимметричное расширение 3-го желудочка, минимальное расширение левого бокового желудочка, асимметричная вентрикуломегалия, внутренняя гидроцефалия обнаружены с одинаковой частотой – в 5% случаев. В веществе головного мозга кистозно-атрофические изменения визуализировались у 5% младенцев, перивентрикулярный кальциноз – у 5%. Кистозная трансформация 4-го желудочка, атрофические изменения гемисфер большого мозга и диффузные изменения в базальных ганглиях диагностированы с одинаковой частотой – у 5% пациентов. Выявлены врожденные пороки развития головного мозга в виде Spina bifida у 30% детей, арахноидальных кист – у 10%, порэнцефалических кист – 5%, кисты полости прозрачной перегородки – 5%. Среди обследованных методом РКТ детей 5% имели гипертензионный синдром. Прочие изменения определялись в виде незрелости структур головного мозга у 20% детей, кефалгематомы – 15%, отека вещества головного мозга – 15%, открытой полость прозрачной перегородки – 15%, субэпендимальной кисты – 5%, перивентрикулярный отек – 5% младенцев. У 5% детей патологические изменения не были диагностированы.

**Заключение.** У 68,3% обследованных детей были обнаружены патологические изменения в головном мозге различными методами нейровизуализации. Выявлено, что дети с тяжелой степенью отставания в психоневрологическом развитии в 83,3% случаев имели патологические изменения структур головного мозга. У младенцев, у которых отставание в развитии оценивалось как умеренное, изменения структур головного мозга наблюдались в 71,8 % случаев. Дети с отставанием в психоневрологическом развитии легкой степени, имеющее патологию при нейровизуализации, составили 33,3%.

На основании проведенного анализа данных установлено, что у детей с повреждением центральной нервной системы в перинатальном периоде наибольшее количество случаев изменения структур головного мозга визуализировалось методом РКТ, который был определяющим при выявлении Spina bifida и расширения субарахноидального пространства. Установлено, что незрелость структур головного мозга, расширение боковых желудочков и перивентрикулярный отек чаще были диагностированы с помощью метода МРТ.

#### Литература

1. Жукова, Л.И. Эхографическая картина воспалительных заболеваний головного мозга и их последствий у грудных детей / Л.И. Жукова, О.С. Зуева, Т.М. Рябов // Охрана материнства и детства. – 2013. – №1 (21). – С. 59–63.
2. Дворяковский, И.В. Ультразвуковая анатомия здорового ребенка / И.В. Дворяковский. – М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2009. – 384 с.
3. Васильев, А.Ю. Лучевая диагностика в педиатрии: национальное руководство / А.Ю. Васильев [и др.]; под ред. А.Ю. Васильева, С.К. Тернового. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с.
4. Терновой, С.К. Современная компьютерная томография в клинической медицине / С.К. Терновой, И.Ю. Насникова, С.П. Морозов // Кремлевская Медицина. Клинический вестник. – 2008. – №2. – С. 9–13.
5. Аминов, Х.Д. Функциональные методы нейровизуализации при детском церебральном параличе / Х.Д. Аминов, А.И. Икрамов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №1. – С. 25–28.
6. Woodward, L.J. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants / L.J. Woodward, P.J. Anderson, N.C. Austin, K. Howard, T.E. Inder // The New England Journal of Medicine. – 2006. – Vol.355. – P. 685–694.
7. Ватолин, К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга. Детская ультразвуковая диагностика / К.В. Ватолин; под общ. ред. М.И. Пыкова, К.В. Ватолина. – М.: Видар, 2001. – 108 с.
8. Труфанов, Г.Е. Особенности применения методов лучевой диагностики в педиатрической практике / Г.Е. Труфанов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6, вып. 6. – С. 48–54.
9. Зубарева, Е.А. Нейросонография у детей раннего возраста / Е.А. Зубарева, Е.А. Улезко. – Минск: Парадокс, 2004. – 192 с.
10. Улезко, Е.А. Энцефалопатия новорожденных и родовая черепно-мозговая травма: клинико-нейрофизиологические исследования, дифференциальная диагностика, патоморфология, лечение / Е.А. Улезко, Г.Г. Шанько, М.К. Недзведь. – Минск: Харвест, 2009. – 320 с.

## THE USE OF NEUROIMAGING IN CHILDREN WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN THE PERINATAL PERIOD

Devyaltovskaya M.G., Ulezko E.A., Maratskaya N.V., Buchel Iu.Iu., Simchenko A.V.,  
Shumskaya N.V., Kramko D.A.

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

**Summary.** The clinical-neurological status and brain structure were studied in 60 children with central nervous system damage aged 1 to 12 months. In 68.3% of the examined children, pathological changes in the brain were detected by various methods of neuroimaging. Children with a severe degree of retardation in psycho-neurological development in 83.3% of cases had pathological changes in the structures of the brain. In infants whose developmental lag was estimated to be moderate, changes in brain structures were observed in 71.8% of cases. Children with a delay in psycho-neurological development of mild degree, having pathology in neuroimaging, accounted for 33.3%.

**Key words:** brain, children, computed tomography, magnetic resonance imaging, neurosonography.

*Поступила 15.06.2017*

## РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО И ГИПОКСИЧЕСКОГО ФАКТОРОВ В МЕХАНИЗМАХ ПРЕ- И ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Девялтовская М. Г.

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

**Резюме.** Обследованы 318 детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга. Установлены достоверные прямые корреляционные связи между формированием детского церебрального паралича у детей и инфекционными заболеваниями, внутриматочной гипоксией плода, угрозой прерывания беременности, преждевременным излитием околоплодных вод, длительностью безводного периода и слабостью родовой деятельности у матерей ( $p < 0,001$ ). Гипоксические и инфекционные пре- и перинатальные факторы являются основными триггерами патогенетических механизмов, приводящих к заболеванию детским церебральным параличом.

**Ключевые слова:** асфиксия, гипоксия, головной мозг, детский церебральный паралич, инфекция, кистозно-атрофические изменения.

**Введение.** Проблема последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы, на долю которых приходится до 40% всех случаев детской инвалидности по классу болезней нервной системы, является актуальной в течение последних десятилетий [1].

Широкая распространенность болезней нервной системы, высокий удельный вес в структуре детской инвалидности не имеют тенденции к снижению [1]. Это связано как с отклонениями в состоянии здоровья женщин репродуктивного возраста, так и с успехами в оказании медицинской помощи младенцам с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, что приводит к выживаемости указанной когорты пациентов более чем в 87% случаев [6,7].

Основной путь снижения уровня детской инвалидности – дальнейшее изучение триггеров и механизмов поражения нервной системы с целью минимизации последствий [2,3,4,5,8,9].

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 318 детей первого года жизни с последствиями пре- и перинатального поражения головного мозга. Основную группу составили 208 детей с диагнозом: Детский церебральный паралич (ДЦП) и высоким риском его формирования. Группа сравнения включила 110 детей с неврологическими нарушениями легкой и средней степени выраженности, которые имели диагноз: Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития. Дети обследовались на базе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь детям. Проведен сравнительный анализ экстрагенитальной и гинекологической патологии, особенностей беременности, родов у матерей, состояния детей при рождении. Полученные результаты обработаны с применением параметрических и непараметрических методов статистики. Описательная

статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для величин с распределением, отличным от нормального, рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (LQ; HQ). Для описания различий между независимыми группами выбран критерий Манна–Уитни (U). Различия считались статистически значимыми при величине уровня значимости  $p < 0,05$ . Взаимосвязи между изучаемыми признаками выявлялись при помощи метода Спирмена с вычислением коэффициента корреляции ( $r_s$ ).

**Результаты исследования и обсуждение.** У матерей основной группы достоверно чаще наблюдались следующие экстрагенитальные и гинекологические заболевания: хронический аднексит ( $\chi^2=19,207$ ,  $p=0,001$ ); хронический тонзиллит ( $\chi^2=24,712$ ,  $p=0,001$ ); хронический пиелонефрит ( $\chi^2=17,825$ ,  $p=0,001$ ); кандидозный кольпит ( $\chi^2=34,819$ ,  $p=0,001$ ); хронический фарингит ( $\chi^2=4,340$ ,  $p=0,037$ ). Матери основной группы в 8,2 раза чаще страдали артериальной гипертензией ( $\chi^2=47,701$ ,  $p=0,001$ ). Существенные различия отмечены по частоте встречаемости синдрома зависимости от психоактивных веществ (табак). Среди женщин, дети которых в последующем имели детский церебральный паралич, относительно группы сравнения курящих было в 16 раз больше ( $\chi^2=17,505$ ,  $p=0,001$ ).

У матерей основной группы среди осложнений беременности по частоте встречаемости лидирующее положение заняла внутриматочная гипоксия плода – 67,3% (140); на втором месте находилась угроза прерывания беременности – 57,7% (120); на третьем – с равной частотой гестозы – 48,1% (100) и инфекционные заболевания: ОРВИ – 47,6% (99), уреоплазменная инфекция – 46,6% (97), герпетическая инфекция – 35,6% (74), хламидийная инфекция – 36,1% (75).

У матерей, дети которых в последующем имели детский церебральный паралич, относительно группы сравнения достоверно чаще диагностировались внутриматочная гипоксия плода ( $\chi^2=85,821$ ,  $p=0,001$ ); угроза прерывания беременности ( $\chi^2=52,346$ ,  $p=0,001$ ); фетоплацентарная недостаточность ( $\chi^2=24,745$ ,  $p=0,001$ ); гестоз ( $\chi^2=41,293$ ,  $p=0,001$ ); анемия ( $\chi^2=34,582$ ,  $p=0,001$ ); многоводие ( $\chi^2=9,312$ ,  $p=0,002$ ), пиелонефрит ( $\chi^2=19,095$ ,  $p=0,001$ ); герпетическая инфекция ( $\chi^2=42,309$ ,  $p=0,001$ ); уреоплазменная инфекция ( $\chi^2=61,377$ ,  $p=0,001$ ); хламидийная инфекция ( $\chi^2=35,496$ ,  $p=0,001$ ). Женщины основной группы относительно группы сравнения в течение беременности достоверно чаще переносили острую респираторно-вирусную инфекцию ( $\chi^2=15,980$ ,  $p=0,001$ ); в большем количестве случаев имели эрозию шейки матки ( $\chi^2=19,095$ ,  $p=0,001$ ); микоплазменную инфекцию ( $\chi^2=8,325$ ,  $p=0,004$ ); истмико-цервикальную недостаточность ( $\chi^2=4,898$ ,  $p=0,027$ ).

Таким образом, основными осложнениями беременности у матерей, дети которых имели детский церебральный паралич, явились внутриматочная гипоксия плода, угроза прерывания беременности, гестозы и инфекционные заболевания.

У матерей основной группы наблюдалось осложненное течение родов в 100% (208) случаев; в группе сравнения – в 84,5% (17) ( $\chi^2=33,961$ ,  $p=0,001$ ). У матерей, дети которых в последующем имели детский церебральный паралич, относительно группы сравнения преждевременное излитие околоплодных вод наблюдалось в 2,1 раза чаще ( $\chi^2=11,104$ ,  $p=0,001$ ); длительный безводный период – в 5,6 раза чаще ( $\chi^2=24,670$ ,  $p=0,001$ ); слабость родовой деятельности – в 3 раза чаще ( $\chi^2=29,868$ ,  $p=0,001$ ). В основной группе относительно группы сравнения достоверно чаще встречались обвитие пуповины вокруг шеи плода ( $\chi^2=18,065$ ,  $p=0,001$ ); зеленые околоплодные воды ( $\chi^2=19,396$ ,  $p=0,001$ ); дефект последа ( $\chi^2=7,682$ ,  $p=0,006$ ).

У матерей основной группы среди осложнений в родах по встречаемости первое место заняла слабость родовой деятельности – 45,2% (94), второе – преждевременное излитие околоплодных вод – 31,7% (66), третье – длительный безводный период – 27,9% (58).

При анализе состояния младенцев при рождении установлено, что в тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин 3,0 (1,0; 4,0) балла родились 50,5% (105) младенцев, которые в последующем страдали детским церебральным параличом. В группе сравнения в тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин 3,0 (2,0; 4,0) балла родились 23,6% (26) детей ( $\chi^2=21,403$ ,  $p=0,001$ ).

Умеренная асфиксия при рождении с оценкой по шкале Апгар на 1-й мин жизни 6,0 (5,0; 6,0) баллов диагностирована у 33,7% (70) младенцев, у которых в последующем сформировался детский церебральный паралич, и 30,9% (34) детей группы сравнения ( $\chi^2=0,246$ ,  $p=0,620$ ). В основной группе относительно группы сравнения достоверно больше новорожденных имели умеренную асфиксию на 5-й мин жизни: 15,4% (32) против 4,5% (5) ( $\chi^2=8,222$ ,  $p=0,004$ ).

Следовательно, при рождении у детей, у которых в последующем сформировался детский церебральный паралич, по сравнению с младенцами с отсутствием ожидаемого нормального физиологического развития достоверно чаще наблюдалась асфиксия, от которой они страдали более длительное время.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей между наличием кистозно-атрофических изменений в веществе головного мозга, которые относятся к ранним нейровизуализирующим маркерам детского церебрального паралича, и пре-, перинатальными факторами.

При анализе особенностей прегравидарного здоровья матерей наиболее тесные прямые корреляционные связи установлены между артериальной гипертензией у матери и развитием кистозно-атрофических изменений в веществе головного мозга у ребенка ( $r_s=+0,366$ ,  $p<0,001$ ). Выявлены прямые корреляционные связи между синдромом зависимости от психоактивных веществ (табак) у матери и наличием кистозно-атрофических изменений в веществе головного мозга у младенца ( $r_s=+0,243$ ,  $p<0,001$ ). Установлена прямая связь между внутриматочной гипоксией плода и кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга у младенца ( $r_s=+0,463$ ,  $p<0,001$ ). Прослеживаются положительные корреляционные связи между уреоплазменной инфекцией во время беременности у матери и кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга у ребенка ( $r_s=+0,363$ ,  $p<0,001$ ); между угрозой прерывания беременности и кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга ( $r_s=+0,343$ ,  $p<0,001$ ); между гестозом и кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга ( $r_s=+0,311$ ,  $p<0,001$ ). Выявлены прямые корреляционные связи между кистозно-атрофическими изменениями в веществе головного мозга у ребенка и анемией, пиелонефритом, герпетической инфекцией во время беременности у матери ( $p<0,001$ ).

Анализ осложнений родов показал прямые корреляционные связи между возникновением кистозно-атрофических изменений в веществе головного мозга у младенцев и слабостью родовой деятельности, длительностью безводного периода в родах ( $p<0,001$ ).

Имеются отрицательные корреляционные связи между оценкой по шкале Апгар на 1 и 5-й мин после рождения и перивентрикулярной лейкомаляцией у детей в возрасте 3 месяца ( $p<0,001$ ); между оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин жизни и глиозом в веществе головного мозга у младенцев в возрасте 6, 9, 12 месяцев ( $p<0,001$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о прямом влиянии инфекции, асфиксии и гипоксии плода и новорожденного на возникновение структурных изменений головного мозга и, следовательно, формирование детского церебрального паралича у детей первого года жизни. Инфекционные заболевания занимают первое место в структуре экстрагенитальной и гинекологической патологии у матерей, дети которых в последующем страдали детским церебральным параличом. Второе место по встречаемости принадлежит сосудистым нарушениям. Среди осложнений беременности у матерей, дети которых имели детский церебральный паралич, лидирующее положение принадлежит внутриматочной гипоксии плода; на втором месте находится угроза прерывания беременности; на третьем – с равной частотой гестозы и инфекционные заболевания. Среди осложнений в родах к факторам, которые могут оказать повреждающее действие на нервную систему плода и новорожденного, относятся слабость родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод и длительный безводный период.

У младенцев основной группы относительно группы сравнения при рождении достоверно чаще наблюдается тяжелая асфиксия, от которой они страдают более длительное время ( $p<0,001$ ).

Достоверные прямые корреляционные связи между наличием кистозно-атрофических изменений в веществе головного мозга и особенностями прегравидарного здоровья, беременности и родов у матерей свидетельствуют о повреждающем действии инфекционных и гипоксических факторов на плод и новорожденного, в результате чего образуются кистозно-атрофические изменения в веществе головного мозга.

Гипоксия и инфекция являются основными триггерами патогенетических механизмов, приводящих к формированию детского церебрального паралича.

#### Литература

1. Девялтовская, М. Г. Последствия пре- и перинатального поражения головного мозга у детей / М. Г. Девялтовская. – Минск : Изд. центр БГУ, 2015. – 210 с.
2. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 288 с.
3. Захарова, Л. Н. Определение концентрации нейроспецифических факторов в диагностике органического поражения ЦНС у глубоко недоношенных детей / Л. Н. Захарова, О. А. Краева, Г. Н. Чистякова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 2. – С. 44–49.
4. Красноруцкая, О. Н. Оценка степени участия биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы у детей / О. Н. Красноруцкая, Е. А. Балакирева, А. А. Зуйкова, И. С. Добрынина // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 2. – С. 26–29.
5. Ремнева, О. В. Перинатальные гипоксические поражения центральной нервной системы: факторы риска, профилактика и прогноз : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / О. В. Ремнева ; Алтай. гос. мед. ун-т. – СПб., 2013. – 41 с.

6. Perinatal acidosis and hypoxic-ischemic encephalopathy in preterm infants of 33 to 35 weeks' gestation / L. F. Chalak [et al.] // The J. of Pediatr. – 2012. – Vol. 160, № 3. – P. 388–394.
7. Systemic Inflammation and Cerebral Palsy Risk in Extremely Preterm Infants / K. C. K. Kuban [et al.] // J. of Child Neurol. – 2014. – Vol. 29, № 12. – P. 1692–1698.
8. Biomarkers of brain injury in neonatal encephalopathy treated with hypothermia / A. N. Massaro [et al.] // The J. of Pediatr. – 2012. – Vol. 161, № 8. – P. 434–440.
9. Clinical study of cerebral palsy in 408 children with periventricular leukomalacia / Q. Shang [et al.] // Exp. and Ther. Med. – 2015. – Vol. 9, № 4. – P. 1336–1344.

## **THE ROLE OF INFECTIOUS AND HYPOXIC FACTORS IN MECHANISMS OF PRE AND PERINATAL DISEASE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

**Devyaltovskaya M.G.**

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

**Summary.** 318 children of the first year of life with consequences of pre- and perinatal brain damage were examined. Reliable direct correlation links between the formation of infantile cerebral palsy in children and infectious diseases, intrauterine fetal hypoxia, the threat of abortion, premature outpouring of amniotic fluid, the duration of the anhydrous period and the weakness of labor in mothers ( $p < 0.001$ ) have been established. Hypoxic and infectious pre- and perinatal factors are the main triggers of pathogenetic mechanisms leading to the disease of infantile cerebral palsy.

**Key words:** asphyxia, hypoxia, brain, cerebral palsy, infection, cystic-atrophic changes.

*Поступила 16.06.2017*

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ПНЕВМОНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**

**Журавлева Л.Н., Новикова В.И.**

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

**Резюме.** Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности новорожденных детей. И одним из наиболее тяжелых её проявлений являются пневмонии. Современная концепция этиопатогенеза пневмоний у новорождённых включает в себя положения о многофакторности данной патологии, а также о сложном характере взаимодействия как генетических, так и средовых факторов в процессе развития заболевания. В статье приводится анализ клинических особенностей, антенатальных и интранатальных факторов риска развития респираторных нарушений у 170 пар «мать–новорожденный».

**Ключевые слова:** новорождённые, пневмония, факторы риска, клинические особенности.

**Введение.** Пневмонии у новорожденных детей являются следствием воспаления в легочной ткани, которое возникает как самостоятельное заболевание или является осложнением другого. В большинстве случаев специфических критериев причинно-значимого фактора нет [1,2]. Инфекция, как правило, бактериальная, но при неинфекционной причине она всегда наслаивается [3,4]. Бактериологическая характеристика инфекционного агента самая разнообразная и зависит от обстоятельств проникновения в легкие, в том числе и временных. Классические аспекты патогенеза врожденной пневмонии у детей широко представлены в научно-практической литературе. Однако, основы индукции воспаления на клеточном уровне, связанные с особенностями общей и биологической реактивности, иммунитета и разнообразием факторов риска фенотипического окружения материнского организма, плода и самого новорожденного остаются недостаточно изученными. Данная ситуация характеризуется дискуссионностью и, зачастую, отсутствием логичной корреляции между манифестацией во всех аспектах и терапевтическим подходом к пациентам с вышеназванной патологией [5,6,7].

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности новорожденных детей. И одним из наиболее тяжелых её проявлений являются пневмонии [1,2]. Актуальность изучения пневмоний у новорожденных обуславливается ростом тяжести и исхода заболевания [6,7]. Всё чаще стали регистрироваться пневмонии с крайне тяжелым и «молниеносным»

течением, появляются антибиотикоустойчивые и антибиотикозависимые микроорганизмы, затрудняющие лечение и прогноз заболевания [3, 8].

Заболеваемость пневмонией составляет около 2% среди доношенных и около 10% среди недоношенных детей и доходит до 40% у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии, на различных видах респираторной терапии [1,2,3].

Все вышеизложенное обусловило актуальность проблемы и необходимость проведения данного исследования.

**Цель исследования:** выявления антенатальных и интранатальных факторов риска развития и клинические особенности патологии респираторного тракта у новорожденных для последующего изучения основ патогенеза данной патологии.

**Материалы и методы исследования.** Данное исследование проводилось в 2014–2016 годах на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра. Учитывая тесную взаимосвязь матери и новорожденного, нами проведено комплексное обследование 170 пар мать-новорожденный, которое включало сбор анамнестических общих и акушерско-гинекологических анамнезов матерей новорожденных. Под нашим наблюдением находилось 108 новорожденных с неонатальными пневмониями (65 детей с врожденной пневмонией и 43 ребенка с респираторным дистресс-синдромом, осложненным пневмонией), группу сравнения составили 62 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта.

**Результаты исследования и обсуждение.** Изучено влияние неблагоприятных медико-биологических и социальных факторов риска на рождение детей с неонатальной пневмонией.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика новорожденных с дыхательными нарушениями и здоровых новорожденных

	Респираторная патология (n=108)	«Здоровые» новорожденные (n =62)
Мальчики (%)	61 (56,48%)	34 (54,8%)
Девочки (%)	47 (43,52%)	28 (45,2%)
Средний срок гестации, нед.	32.74±5.24*	38.03±1.24
Доношенные (%)	27 (25%)*	49 (79%)
Недоношенные (%)	81 (75%)*	13 (21%)
Средняя масса тела при рождении, г.	1854.21±795.37*	3045.56±378.64
Способ родоразрешения: естественный: абс. (%)	45 (41,7%)*	44 (70,9%)
Кесарево сечение	63 (58,3%)*	18 (29,1%)
Пренатальное введение дексаметазона	38 (35,2%)	4 (6,5%)

Примечание

\* – статистически значимыми считали различия при  $p < 0.05$ .

В обеих группах незначительно преобладали дети мужского пола. Большинство новорожденных с дыхательными нарушениями были недоношенными (75%) (сроки гестации от 26 до 36 недели), тогда как в группе сравнения преобладали доношенные (79%). При этом средний срок гестации в группе пациентов с респираторной патологией составил 32.74±5.24 недель, а у здоровых – 38.03±1.24 недель. У новорожденных с дыхательными нарушениями средняя масса тела при рождении была значительно ниже (1854.21±795.37 г), чем у здоровых – 3045.56±378.64 г. В группе больных детей большинство детей родились в результате операции кесарева сечения (58,3%) и естественных родов (29,1%). Риск развития дыхательных нарушений при родоразрешении путем кесарева сечения увеличивался, что можно объяснить отсутствием выброса гормонов у женщины во время оперативного родоразрешения. Известно, что во время родов через естественные родовые пути происходит уменьшение секреции фетальной жидкости, усиление ее абсорбции и стимуляция выброса сурфактанта. Все это является основополагающим компонентом подготовки легких к дыханию при естественном родоразрешении, в то время как при оперативном родоразрешении этого не происходит. Однако, хотелось бы отметить, что кесарево сечение является предпочтительным способом родоразрешения при недоношенной беременности. Также необходимо подчеркнуть низкую частоту пренатального введения стероидов в группе недоношенных детей (35,2%).

Установлено, что социальный статус семьи, факторы микросоциального окружения, течение беременностей и родов, играют значимую роль в состоянии здоровья матерей и их детей.

При оценке течения настоящей беременности было выявлено, что фетоплацентарная недостаточность (ФПН) чаще встречалась в группе пациентов с респираторными нарушениями, чем в группе относительно здоровых новорожденных, увеличивая риск развития дыхательных нарушений более чем в 3 раза.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика группы пациентов с дыхательными нарушениями и группы здоровых новорожденных по влиянию факторов на плод во время беременности

Признак	Респираторная патология (n=108)		Здоровые новорожденные (n=62)	
	Количество	%	Количество	%
Анемия у матери	25	23.2	7	11,3
Многоводие	42	38.9*	11	17,7
Маловодие	9	8.3*	1	1,6
Кольпит	62	57.4*	19	30,65
ИППП	12	11.1*	1	1,6
Бактериальный вагиноз	21	19.4*	4	6,45
Гестоз	29	26.9	10	16,1
Нефропатия	9	8.3	2	3,2
Хориоамнионит	8	7.4	2	3,2
Внутриутробная гипоксия	52	48.2*	12	19,4
ФПН	58	53.8*	14	22,5
ОРВИ	35	32.4	11	17,7
Угроза прерывания беременности	46	42.6*	7	11,3
Медицинские аборт	44	40.7*	16	25,8

Примечание

\* – статистически значимыми считали различия при  $p < 0.05$ .

Нами проведен анализ количества околоплодных вод у матерей новорожденных с дыхательными нарушениями и здоровых. Было обнаружено, что многоводие достоверно чаще встречалось у матерей новорожденных с дыхательными нарушениями, чем в контрольной группе (38,9% и 17,7%, соответственно). Таким образом, при многоводии также повышен риск развития дыхательных нарушений более чем в 2,5 раза.

Анализируя подгруппу детей с врожденной пневмонией обнаружено, что эти новорожденные достоверно чаще находились в мекониальных околоплодных водах по сравнению с группой здоровых.

Также у матерей из группы детей с респираторными нарушениями достоверно чаще выявлялся кольпит (57,4% против 30,65%). В настоящее время проведен ряд исследований, свидетельствующих о роли дисбиотических нарушений микробиоценоза влагалища, в частности кольпита в развитии патологии беременности, родов и послеродовых инфекционных осложнений. Из 108 женщин исследуемой группы при клинико-лабораторном исследовании и исследовании мазков из влагалища нормоценоз был выявлен у 28 (25,9%); промежуточный тип мазка – у 18 (16,7 %); бактериальный вагиноз – у 21 (19,4 %); кандидозный кольпит – у 31 (28,7%); аэробный кольпит – у 10 (9,3%); ИППП – у 12 (11,1%). Также хотелось бы отметить неоднократное рецидивирование кольпита в течение всей беременности (более 3 раз) у 28 женщин (25,9%) исследуемой группы. Соответственно, при анализе полученных данных можно сделать вывод, что наличие у матери кольпита, бактериального вагиноза и ИППП во время беременности увеличивает риск внутриутробного инфицирования и развития дыхательных нарушений у ребенка.

В группе пациентов с РДС, осложненным пневмонией, состояло 43 новорожденных. У новорожденных данной группы в течение первых 2–3 часов после рождения наблюдалась выраженная дыхательная недостаточность (второй и третьей степени), 31 ребенок подвергся искусственной вентиляции легких. Всем детям данной группы была проведена сурфактантная терапия. Повторное введение курса сурфактанта в связи с нарастанием тяжести дыхательной недостаточности потребовалось 9 (20,9%) детям данной группы. При проведении

рентгенографии органов грудной клетки в течение первых суток жизни отмечался респираторный дисстерс-синдром второй – четвертой степени выраженности. Клинически наблюдался цианоз на фоне генерализованной бледности кожных покровов. При дыхании отмечалось участие вспомогательной мускулатуры. Аускультативно над легкими прослушивалось ослабленное дыхание, затем начали выслушиваться рассеянные мелкопузырчатые влажные хрипы. Все новорожденные данной группы потребовали проведения первичных реанимационных мероприятий в родильном зале. При выполнении рентгенографии через 4–5 дней отмечалось наличие очаговых и очагово-сливных инфильтративных теней. В общем анализе крови на 6–7 сутки характерным был нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты –  $22.24 \pm 4.24 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы (сегментоядерные и палочкоядерные) –  $61.54 \pm 7.53\%$ ), у 14 детей наблюдалась токсическая зернистость нейтрофилов. Всем детям проводилась оценка степени тяжести дыхательных нарушения по шкале Сильвермана, при этом у 31 (72.1%) пациентов данной группы была тяжелая форма РДС, у 12 (27.9%) – средней тяжести.

Новорожденных с врожденной пневмонией было 65. При рождении у всех отмечались признаки дыхательной недостаточности: периоральный и периорбитальный цианоз на фоне бледных кожных покровов, развитие одышки, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Аускультативно выслушивалось обилие мелкопузырчатых хрипов. На рентгенографии при рождении отмечались очаговые и очагово-сливные тени на фоне усиления бронхо-сосудистого рисунка. В общем анализе крови при рождении – лейкоцитоз ( $24.63 \pm 3.45 \cdot 10^9/\text{л}$ ), нейтрофилез ( $68.39 \pm 5.78\%$ ). Эндотрахеальное введение препаратов экзогенного сурфактанта было проведено 25 (38,46%) детям данной группы, из них повторное введение сурфактанта, в связи с неэффективностью предыдущего и сохранением клинических и лабораторных признаков тяжелой дыхательной недостаточности потребовалось 4 (6,15%) новорожденным.

С целью купирования симптомов дыхательной недостаточности и поддержания оптимального кислотно-основного состояния крови 44 новорожденных получали респираторную терапию. Выбор метода кислородотерапии определялся тяжестью дыхательной недостаточности. Неинвазивная ИВЛ методом назального СРАР проводилась 19 (29,23%) новорожденным с врожденной пневмонией, традиционная ИВЛ через эндотрахеальную трубку – 14 (21,54%). Средняя продолжительность традиционной ИВЛ – пятеро суток и 7 часов (127 часов). Все новорожденные с врожденной пневмонией помимо респираторной поддержки получали антибактериальную терапию. Большинству детей данной группы потребовалось проведение трех курсов антибактериальной терапии. Иммунная терапия проводилась 16 (24,6%) детям данной группы, что свидетельствует о тяжелом течении врожденной пневмонии.

**Заключение.** Исходя из вышеприведенных данных можно сделать вывод, что на формирование дыхательных нарушений у новорожденных влияет комплекс факторов, наибольшей значимостью из которых обладает хроническая внутриутробная гипоксия плода, хроническая фетоплацентарная недостаточность, многоводие, кольпит, бактериальный вагиноз и ИППП во время беременности у матери, а на развитие врожденной пневмонии – мекониальные околоплодные воды.

Поэтому программа профилактики нарушений состояния здоровья детей должна базироваться в первую очередь на мероприятиях первичной профилактики предконцепционного, антенатального и перинатального уровней.

#### Литература

1. Зосимов, А.Н. Детская пульмонология. Принципы терапии. / А.Н. Зосимов, В.К. Ходзицкая, С.А. Черкасов // М.: Эксмо, 2008. – С. 187 – 189.
2. Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
3. Barton, L. Causes of death in the extremely low birth weight infant/ L. Barton, J.E. Hodgman, Z. Pavlova // *Pediatrics*. – 1999. – Vol. 103. – №2. – P. 446–51.
4. Черняховский, О.Б. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска / О.Б. Черняховский, И.В.Абрамова, О.Л. Полянчикова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2009. – № 1. – С. 80–88.
5. Зубков, В.В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / В.В. Зубков, И.И. Рюмина, Н.В. Евтеева // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – №7. – С. 74–79.
6. Зубков, В.В. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей / В.В. Зубков, Е.Н. Байбарина, И.И. Рюмина // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – №7. – С. 68–73.
7. Chen, C.H. Prenatal and postnatal risk factors for infantile pneumonia in a representative birth cohort / C.H. Chen, H.J. Wen, P.C. Chen, // *Epidemiol. Infect.* – 2012. – Vol. 140. – №7. – P.1277–85.
8. Sherman, M.P. Tracheal aspiration and its clinical correlates in the diagnosis of congenital pneumonia / M.P. Sherman, B.W. Goetzman, C.E. Ahlfors // *Pediatrics*. – 1980. – Vol. 65. – №2. – P. 258–63.



## CLINICAL PECULIARITIES AND RISK FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF PNEUMONIA IN NEWBORNS

*Zhuravliova L.N., Novicova V. I.  
Vitebsk State Medical University,  
Vitebsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The pathology of the respiratory system is one of the main causes of the high morbidity and mortality of newborns. And one of the most serious manifestations of it are pneumonia. The modern concept of etiopathogenesis of pneumonia in newborns include conception of multifactorial nature of this disease, as well as the complex character of the interaction of both genetic and environmental factors in the development of the disease. The article provides an analysis of clinical peculiarities, antenatal and intranatal risk factors for respiratory disorders in 170 pairs of "mother-newborn".

**Key words:** newborn, pneumonia, risk factors, clinical peculiarities.

*Поступила 03.07.2017*

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ СОДЕРЖАНИЯ БИЛИРУБИНА У НОВОРОЖДЕННЫХ

**Зубовская Е.Т.<sup>1</sup>, Гнедько Т.В.<sup>1</sup>, Бовбель И.Э.<sup>2</sup>, Митрошенко И.В.<sup>1</sup>, Мартинкевич Л.А.<sup>1</sup>,  
Вильчук В.К.<sup>1</sup>, Блыга З.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Беларусь*

<sup>2</sup>*Белорусский государственный медицинский университет  
г. Минск, Беларусь*

**Резюме.** Ранняя диагностика и своевременное лечение неонатальных желтух у детей способствуют профилактике развития билирубиновой энцефалопатии. Приоритет определения уровня билирубина в плазме крови у новорожденных детей принадлежит методам микроанализа.

**Ключевые слова:** новорожденные, неонатальные желтухи, билирубин, лабораторная диагностика.

**Введение.** В структуре заболеваемости новорожденных детей в Республике Беларусь желтухи занимают одно из ведущих мест как среди доношенных, так и недоношенных детей. В неонатальной практике диагностическое значение уровня общего билирубина и его фракций используется при заболеваниях, характерных для периода новорожденности – гемолитической болезни плода и новорожденного, водянке плода, обусловленной гемолитической болезнью, ядерной желтухе, неонатальной желтухе, обусловленной чрезмерным гемолизом, неонатальной желтухе, обусловленной другими и неуточненными причинами. Широкое включение исследования билирубина в диагностические программы, а также диагностическая значимость этого анализа в педиатрии, прежде всего, в неонатологии, свидетельствуют о необходимости применения микрометодов определения уровня билирубина в повседневной практике.

**Цель:** оценить современные методы определения концентрации билирубина в сыворотке крови, выделить методы микроанализа, приемлемые для ранней диагностики и своевременного лечения неонатальных желтух.

**Материалы и методы исследования.** Увеличение числа детей, страдающих неонатальной желтухой, определило актуальность разработки микрометодов измерения содержания билирубина в плазме крови, на определении которого основана диагностика гипербилирубинемий у детей в период новорожденности. У новорожденных видимая желтуха развивается при уровне билирубина более 70 мкмоль/л. Чаще всего у доношенных новорожденных видимая желтуха развивается при уровне билирубина около 95–120 мкмоль/л, а у недоношенных и маловесных к сроку гестации – 75–85 мкмоль/л, что связано с меньшей толщиной подкожно-жировой клетчатки [3].

Интенсивность желтухи зависит от концентрации билирубина в плазме крови и меняется с повышением уровня непрямого билирубина от светло – лимонного до интенсивно шафранового, при патологическом увеличении уровня прямого (конъюгированного) билирубина кожа приобретает оливково – желтый или зеленоватый оттенок. Интенсивное нарастание содержания билирубина в плазме крови быстро приводит к его чрезмерному накоплению в тканях и появлению у ребенка резко

выраженной желтухи с симптомами билирубиновой интоксикации (ядерной желтухи). Высокая опасность повреждения центральной нервной системы в виде ядерной желтухи появляется при повышении уровня непрямого билирубина у доношенного ребенка выше 300–340 мкмоль/л, у недоношенных детей – 170–204 мкмоль/л.

Известно, что в основе патогенеза желтух лежит нарушение пигментного обмена, состояние которого характеризует билирубин [1, 2]. Определение общего и связанного билирубина проводится при диагностике отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, в комплексе биохимического исследования крови по действующим «Клиническим протоколам диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии» [4].

Ранняя диагностика и своевременное лечение неонатальных желтух у детей способствуют профилактике развития билирубиновой энцефалопатии [5]. Независимо от происхождения гипербилирубинемии, задача лечения состоит в предотвращении повышения уровня непрямого билирубина в крови до того значения, при котором повреждаются нервные клетки.

#### **Характеристика методов определения концентрации билирубина в сыворотке крови.**

Методы определения концентрации билирубина в сыворотке крови различаются между собой:

- количеством реагентов, их стабильностью;
- акселератором;
- этапностью реакции;
- объемом пробы;
- измерительной длиной волны (нм);
- пределом линейности калибровочной кривой (мкмоль/л);
- механизмами интерференции компонентов крови, прежде всего гемоглобина;
- аналитической вариацией;
- корреляцией.

**Методы высокоэффективной жидкостной хроматографии**, требующие 250–500 мкл сыворотки крови, позволяют разделить разные фракции билирубина:

- α-фракция (свободный, неконъюгированный);
- β-фракция (билирубинмоноглокуронид);
- γ-фракция (билирубиндиглокуронид);
- δ-фракция (конъюгированный билирубин, прочно связанный с белком).

Несмотря на ценность и важность выяснения каждой фракции билирубина, метод не может быть использован как вариант повседневного микроанализа.

**Электрохимические методы**, в частности полярография, при которых используется примерно такое же количество сыворотки крови, позволяют определить свободный от белка билирубин, однако хорошего совпадения результатов с другими методами не установлено.

**Окислительные методы** основаны на получении окрашенных соединений под действием на билирубин хлорного железа, йода, концентрированной азотной кислоты и других химических веществ. Эти методы отличаются сравнительно низкой чувствительностью.

**Метод сухой химии** с использованием многослойной пленки на некоторых анализаторах, работа которых основана на принципе отражательной фотометрии. Этот метод может быть примером аналитической надежности определения билирубина методом микроанализа.

Определение общего билирубина методом сухой химии проводится в 10 мкл сыворотки крови в течение 5 мин. при 37<sup>0</sup> С. Диапазон линейности концентрации билирубина находится в пределах до 445 мкмоль/л. Метод сухой химии дорогостоящий и требует соответствующих анализаторов.

**Ферментативный метод** определения концентрации билирубина относится к методу микроанализа. Метод основан на использовании фермента билирубиноксидазы, катализирующей окисление билирубина кислородом воздуха, и превращение его в биливердин. Энзиматическим методом билирубин может быть определен в конечной точке или кинетическим путем – по убыли абсорбции при длине волны 440 нм. Гемолиз пробы не мешает ферментативному определению билирубина. В перспективе этот метод может служить референтным методом.

**Химические колориметрические методы** наиболее распространенные и широко используются для количественного определения общего и прямого билирубина. Объем пробы составляет от 50 до 200 мкл и более, что зависит как от набора реагентов фирмы производителя, так и от используемого биохимического анализатора.

Химические методы основаны на образовании диазотированных соединений билирубина – азопигментов, образующихся при взаимодействии билирубина с диазореагентом (реактив Эрлиха). Азопигменты обладают свойствами двойных индикаторов. В нейтральной среде азопигменты имеют красную окраску, а в щелочной и кислой – синюю окраску.

Химические колориметрические методы различаются между используемым акселератором, т.е. ускорителем реакции. Акселераторы разрушают метиленовую связь неконъюгированного билирубина с альбумином. В качестве акселераторов применяют кофеин, дифиллин, диметилсульфоксид, додецилсульфат натрия, мочевины и ряд других поверхностно-активных соединений – детергентов.

В группу химических колориметрических методов входят:

- метод Иендрашика-Грофа, в качестве акселератора в котором используется кофеин;
- метод Маллоя-Эвелин, акселератором в котором является детергент;
- метод Валтерса и Герарда, акселератором в методе является диметилсульфоксид.

В течение многих лет исследовали концентрацию билирубина методом Иендрашика-Грофа. К недостаткам метода Иендрашика-Грофа, особенно с точки зрения микроанализа, относится многоэтапность технологии, нестабильность diazореактива и высокая концентрация кофеина (5% раствор) при определении билирубина у новорожденных.

Для определения прямого билирубина во всех колориметрических методах необходима сульфаниловая кислота, соляная кислота и нитрит натрия. Сульфаниловая кислота может быть заменена другими сульфосоединениями – дихлоранилином, дихлорфенилдиазонием, диазониевыми солями красителей и др.

Альтернативным реактивом diazореактиву, применяемому в методе Иендрашика – Грофа, является 2,4-дихлорфенилдиазоний (2,4-ДХФД), как более стабильный реагент и адаптированный к биохимическим анализаторам. Однако в сыворотках крови пациентов с уремией, хронической почечной недостаточностью, подвергавшихся лечению гемодиализом, при использовании 2,4-ДХФД и аналогичных соединений, отмечаются завышенные результаты. Методы с использованием других diazотированных сульфосоединений и детергентов получили широкое распространение. К недостаткам методов с diazотированными сульфосоединениями относится интерференция гемоглобина и индикана, особенно при определении прямого билирубина.

**Неинвазивный (чрезкожный) метод определения билирубина.** Учитывая число детей, страдающих неонатальной желтухой, большое значение для клинической практики имеет разработка и внедрение неинвазивных методов определения уровня билирубина. При этом исследование не приводит к нарушению целостности кожного покрова, болезненности процедуры и риска развития инфекции. Большинство ведущих перинатальных клиник и клинических протоколов рекомендуют использование методов неинвазивного определения уровня билирубинемии у новорожденных.

Оптимизация медицинской помощи этой категории детского населения, внедрение диагностических и терапевтических аппаратов с неинвазивной функцией была реализована при создании отечественного аппарата диагностического АНКУБ «Спектр» (ТУ ВУ 100321654.008–2008) в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» совместно с Институтом физики НАН Беларуси и ПК «Люзар». Разработанный аппарат предназначен для чрезкожного измерения уровня билирубина у новорожденных детей, контроля исходного показателя и его динамики на фоне проводимой комплексной терапии.

Разработанный неинвазивный (чрезкожный) метод определения уровня билирубина является скрининговым для выделения группы риска по развитию тяжелой гипербилирубинемии, а также для уменьшения числа новорожденных, которым требуется взятие крови.

В основе функционирования аппарата использован метод многоволнового спектрального отражения с измерением разности логарифмов коэффициентов отражения света и определением оптических плотностей, соответствующих билирубину, гемоглобину и меланину в тканях дермы ребенка с визуализацией показателя на дисплее аппарата. Диапазон показаний концентрации билирубина от 0 до 400 мкмоль/л с погрешностью  $\pm 15\%$ . Выявленный уровень билирубинемии определяет тактику диагностических и лечебных мероприятий.

Следует учитывать, что по точности концентрации билирубина в сыворотке крови неинвазивные методы (экспресс-методы) уступают количественным химическим и спектрофотометрическим измерениям. Погрешности в определении билирубина чрезкожным методом обусловлены многими причинами: толщина и влажность кожных покровов, окраска, плотность между мембраной и кожей и др. Кроме того, прокрашивание кожных покровов билирубином, особенно при гемолитической болезни новорожденного запаздывает и не соответствует быстрому нарастанию билирубина в крови. Только начиная со 2–3-х суток жизни новорожденного ребенка, устанавливается равновесие и можно контролировать билирубин в динамике.

**Спектрофотометрические безреагентные методы** определения содержания билирубина основаны на прямом измерении цвета сыворотки крови, окрашенной билирубином в желтый цвет.

Инженерно-технический состав ЗАО «СОЛАР» (Республика Беларусь) разработал прибор билирубинометр фотометрический цифровой неонатальный (БФ-ЦН-01) для определения уровня билирубина микрометодом у новорожденных. Принцип метода – двухволновая фотометрия.

Билирубин измеряется в пределах длины волны 420–460 нм, а присутствующий в сыворотке крови гемоглобин отсекается при 551–580 нм.

Время установления рабочего режима билирубинометра с момента включения в сеть составляет 1 мин (60 секунд), время измерения концентрации билирубина в пробе – 3 секунды, время непрерывной работы – не менее 8 ч. Средний срок службы билирубинометра не менее 5 лет. В комплект поставки входит многоцветная двухсекционная капиллярная микрокювета (на две пробы), перед очередным измерением кювета обрабатывается. Объем сыворотки крови (венозной или капиллярной) составляет не более 18–20 мкл, диапазон измерения концентрации билирубина до 600 мкмоль/л.

Прибор калибруется стандартом билирубина, контроль качества определения концентрации билирубина проводится по контрольной сыворотке с диапазоном концентрации билирубина в пределах 65–115 мкмоль/л и более. Метод может использоваться также для определения уровня билирубина в околоплодных водах с целью пренатальной диагностики желтух.

В РНПЦ «Мать и дитя» билирубинометр БФ-ЦН-01 применяется для определения концентрации билирубина у новорожденных детей с 2010 года. Прибор обладает высокой точностью и хорошей воспроизводимостью (коэффициент вариации составляет 4,5–6,5%). Сравнительный анализ результатов параллельного определения концентрации билирубина в сыворотке крови новорожденных детей безреагентным микрометодом на билирубинометре БФ-ЦН-01 и на биохимическом анализаторе «ХИТАЧИ-911» методом Иендрашика показал высокую степень корреляции ( $r = 0.96$ ).

Микрометод определения уровня билирубина у новорожденных на приборе БФ-ЦН-01 широко используется в повседневной практике неонатологов РНПЦ «Мать и дитя». За период 2010–2016 гг. проведено более 30 тыс. определений концентрации билирубина у новорожденных детей, в том числе и мониторинг прироста уровня билирубина. Результаты определения содержания билирубина у новорожденных детей удовлетворяют неонатологов.

**Заключение.** Экспресс-методы и методы микроанализа определения концентрации билирубина у новорожденных позволяют провести раннюю диагностику и своевременное лечение неонатальных желтух у детей, что способствует профилактике развития билирубиновой энцефалопатии.

Отечественные приборы АНКУБ «Спектр» и билирубинометр БФ-ЦН-01 являются незаменимым оборудованием для родильных домов и родильных отделений стационаров. Билирубинометр БФ-ЦН-01 можно использовать в детских поликлиниках с целью контроля уровня билирубина затяжных желтух у новорожденных детей.

#### Литература

1. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям в лабораторной диагностике – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 896 с.
2. Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований): учеб. пособие / под ред. проф. В.С. Камышникова – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 720 с.
3. Клинические протоколы диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии. Приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 81 от 28.01.2011.
4. Гнедько Т.В. и др. / Заболеваемость новорожденных детей в Республике Беларусь за 2001–2012 годы // Медицинская панорама. – 2014. – №3 (1470). – С. 12–14.
5. Гнедько Т.В. Неонатальное здоровье недоношенных детей // Педиатрия. Восточная Европа. – 2015. – №2 (10). – С. 24–31.

### MODERN APPROACHES TO DEFINING THE CONTENT OF BILIRUBIN IN NEWBORNS

Zubovskaya E.T.<sup>1</sup>, Gnedko T.V.<sup>1</sup>, Bovbel I.E.<sup>2</sup>, Mitroshenko I.V.<sup>1</sup>, Martinkiewich L.A.<sup>1</sup>,  
Vilchuk V.K.<sup>1</sup>, Blyga Z.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*The Republican Scientific and practical Center "Mother and child"*  
*Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Belarusian State Medical University*  
*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** Early diagnosis and timely treatment of neonatal jaundices in children contribute to the prevention of bilirubin encephalopathy. Priority to determine the level of bilirubin in blood plasma of newborn children belongs to the microanalysis techniques.

**Key words:** newborn, neonatal jaundice, bilirubin, laboratory diagnostics.

*Поступила 27.07.2017*

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ И ГОСПИТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Капура Н.Г.<sup>1</sup>, Гнедько Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Национальная академия наук Беларуси

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Проведен ретроспективный анализ 36 историй развития новорожденных и медицинских карт стационарного пациента, находившихся на стационарном лечении в РНПЦ «Мать и дитя» в 2015 – 2016гг, с неблагоприятными исходами заболеваний. Изучены данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, состояние детей при рождении, особенности течения и осложнения периода новорожденности. На основании проведенного анализа установлены предикторы неблагоприятного исхода у новорожденных.

**Ключевые слова:** новорожденные, заболевания, перинатальные и госпитальные факторы.

**Введение.** Повышение качества здоровья недоношенных детей, включая и рожденных с экстремально низкой массой тела, является одной из задач неонатологии и педиатрии в целом. По статистическим данным младенческая смертность в 2016 году составила 3,2‰ и снизилась за анализируемый период почти в 2 раза (6,1‰ в 2006 году). Столь значимая динамика обусловлена внедрением перинатальных технологий оказания реанимационной помощи и совершенствованием методов выхаживания недоношенных новорожденных.

Результаты катamnестического наблюдения за недоношенными детьми, родившимися с низкой и экстремально низкой массой тела, свидетельствуют о выявлении у них высокой частоты перинатальных заболеваний, к которым относятся бронхолегочная дисплазия (БЛД) [1], неврологические осложнения [2], ретинопатия недоношенных (РН) [3], инфекционные заболевания, нарушения слуха [4].

В литературных источниках придается особое значение поражению нервной системы у недоношенных детей. Установлено, что поражение ЦНС как основная патология отмечена в 82% случаев, в остальных – как сопутствующая. Основными причинами возникновения гипоксически-ишемической энцефалопатии в условиях перинатальной гипоксии являются гипоксемия, метаболический ацидоз, гипоперфузия вещества мозга. При гипоксически-ишемической энцефалопатии у недоношенных развивается перивентрикулярная лейкомаляция [5].

В работе, выполненной Галуниным А.П., установлено, что ранняя неонатальная адаптация детей, состояние которых требует проведения первичных реанимационных мероприятий в родильном зале, в 50% случаев осложнена полиорганными нарушениями, характер и длительность которых зависят как от тяжести асфиксии, так и от гестационного возраста [6].

Данные литературы свидетельствуют также об отрицательном влиянии экстрагенитальной патологии и осложнений беременности на заболеваемость и смертность новорожденных [7].

**Цель исследования:** определить перинатальные и госпитальные факторы осложненного течения заболеваний у новорожденных.

**Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ 36 историй развития новорожденных и медицинских карт стационарного пациента, находившихся в РНПЦ «Мать и дитя» за 2015–2016 годы с неблагоприятными исходами заболеваний. Изучены данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, состояния детей при рождении, особенности течения и осложнения периода новорожденности. 32 ребенка (88,8%) родились недоношенными и 4 (11,1%) – доношенными. Среди недоношенных детей 17 младенцев (53,1%) были с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении.

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows Excel. При условии нормального распределения данных значения представляли как  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая,  $m$  – ошибка средней. Если распределение не подчинялось нормальному, данные представляли в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $LQ-UQ$ ). Оценка статистической достоверности различий средних величин определялась по критерию Стьюдента, различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** С целью изучения перинатальных факторов риска проведен анализ анамнестических данных матерей обследованных детей. У подавляющего большинства матерей беременность протекала на фоне сопутствующей экстрагенитальной патологии. Преобладали болезни сердечно-сосудистой и эндокринной систем, которые отмечались у каждой второй женщины (52,7%), заболевания крови – у 6 (16,7%), у 5 болезни мочеполовой системы (13,9%),

болезни органов желудочно-кишечного тракта регистрировались у 4 женщин, в 5 случаях регистрировались острые и хронические инфекции. Гинекологическая патология отмечена в 25 случаях (69,4%). Среди гинекологической патологии в 10 случаях отмечен кандидозный кольпит (27,7%), в 6 случаях эрозия шейки матки и хронический аднексит (16,7%), в 3-х случаях – миома матки и в 2-х случаях – хориоамнионит. Инфекции, передающиеся половым путем, отмечены у 7 женщин (19,4%), при этом в 2-х случаях отмечен уреаплазмоз, в 3-х случаях – хламидиоз и в 2-х случаях – генитальный герпес.

Отягощенный акушерский анамнез отмечен в каждом третьем случае (33,3%). Наступлению беременности предшествовали аборт у 5 (13,9%), выкидыши и неразвивающаяся беременность у 6 женщин (16,7%) и в одном случае имело место мертворождение. Беременность протекала с угрозой прерывания у каждой четвертой или пятой женщины (22,2%), осложнялась развитием гестоза у каждой четвертой (25%), анемией у каждой седьмой (13,9%). ОРВИ наблюдались во время беременности у каждой третьей (33,3%), урогенитальная патология также у каждой третьей или четвертой (27,7%).

Среди осложнений течения беременности у каждой третьей женщины была хроническая фетоплацентарная недостаточность 11 (30,5%), в каждом четвертом случае отмечена хроническая внутриутробная гипоксия плода (27,7%), и в 5-и случаях – синдром задержки роста плода (13,9%). В 3-х случаях отмечена истмико-цервикальная недостаточность, в 6 случаях отмечалось многоводие и в 3-х маловодие. В 10 случаях (27,7%) имела место многоплодная беременность.

Большинство родов произошло посредством кесарева сечения 31 (86,1%), из них 26 (72,2%) по экстренным показаниям как со стороны матери, так и плода. Естественным путем роды произошли только в 5 случаях (13,8%).

Таким образом, к факторам риска перинатальной патологии относятся:

Отягощенный акушерский анамнез: аборт, выкидыши, неразвивающаяся беременность, мертворождение, бактериально-вирусные гинекологические заболевания.

Экстрагенитальные заболевания: сердечно-сосудистые, заболевания мочевыводящих путей, эндокринопатии, болезни крови, острые и хронические инфекции.

Осложнения беременности: угроза прерывания, гестоз, маловодие, многоводие, хроническая фетоплацентарная недостаточность, вирусные инфекции.

Состояние плода: синдром задержки роста плода, хроническая внутриматочная гипоксия плода, врожденные особенности развития.

Таблица 1 – Общая характеристика новорожденных

Показатели	Обследованная группа (n-36)
Срок гестации (неделя)	30,00 [28,75–32,75]
Масса тела при рождении (грамм)	1150,00 [935,00–2182,50]
Апгар на 1 минуте (балл)	4,00 [3,00–6,00]
Длительность ИВЛ (сутки)	11,00 [1,88–26,00]
Потребность в FiO <sub>2</sub> более 40% (сутки)	3,13 [1,00–8,50]
Потребность в FiO <sub>2</sub> более 21%(сутки)	15,00 [9,75–19,25]
Потребность в инфузионной терапии (сутки)	14,00 [1,88–28,00]

Младенцы анализируемой группы родились со сроком гестации 30 (28,75–32,25) недель. Средняя масса тела при рождении составила 1150 (935–2182,5) г, длина 38 (33–44) см, окружность головы 27 (25–31) см, окружность груди – 24 (22,25–28,75) см. Мальчиков было 20 (55,5%), девочек – 16 (44,4%).

Большинство детей родилось от первых родов 18 (50%), от вторых – 9 (25%), от третьих – 7 (19,4%), остальные от пятых и последующих родов 2 (5,5%).

Преобладающее большинство детей были недоношенными 32 (88,8%), из них более половины – с ЭНМТ (53,1%).

Состояние младенцев при рождении оценивалось как очень тяжелое и тяжелое, обусловленное синдромом дыхательных расстройств и нарушением мозгового кровообращения. Дети изучаемой группы в течение 27,0 (22,5–35,0) минут жизни были переведены из родильного зала в отделении анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей составила 4 (3–6) баллов, к 5 минуте жизни большинство детей (94,4%) были взяты на ИВЛ. В первые минуты жизни 28 (77,8%) младенцам был однократно введен экзогенный сурфактант в дозе 240 (120–240) мг. Обследованные младенцы по тяжести состояния были взяты на ИВЛ в течение первых минут жизни. ИВЛ в режиме вспомогательной вентиляции (SIMV) проводилась всем (100%) детям с длительностью 11 (1,88–26) суток. На вспомогательную вентиляцию с положительным давлением на выдохе (CPAP) было переведено 5 младенцев, длительность ее использования составила 6 (2–9) суток. Кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода более 40% получал каждый третий ребенок с длительностью 3,13 (1–8,5) суток, с содержанием кислорода более 21% получали все младенцы длительностью 15 (9,75–19,25) суток. Всего дети получали кислородно-воздушную смесь 14 (1,9–28,75) суток.

В течение первых часов жизни обследованным детям с целью обеспечения адекватного венозного доступа, проведения кардиотонической терапии, достаточной волемической нагрузки использовался пупочный катетер. Длительность стояния пупочного катетера составляла 5 (1,75–7) суток. Артериальный катетер использовался у 31 младенца продолжительностью 5 (2,5–14) суток. У 25 новорожденных использовался микрокатетер продолжительностью 20 (7–25) суток.

В кардиотонической поддержке нуждались 30 младенцев (83,3%). Проводилась она 0,5% раствором дофамина в дозе 7,5 (5–10) мкг/кг/мин и получали ее все младенцы с длительностью 6 (5–12) суток.

Младенцы находились в отделении анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных  $Me=12,5$  (2,5–26,25) суток.

Таблица 2 – Параметры кислотно-основного состояния у детей обследованной группы

Показатели	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки
pH	7,33±0,02	7,40±0,02	7,38±0,03	7,37±0,02	7,35±0,03
pCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	38,29±2,65	29,48±2,06	34,28±2,61	34,69±1,55 P <sub>1-4</sub> <0,05	31,68±1,72 P <sub>1-5</sub> <0,05
pO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	81,59±11,45	122,17±15,43	96,62±8,70	98,27±10,77	95,50±9,96
tCO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	36,69±2,90	29,24±2,08	33,14±2,58	33,81±1,71 P <sub>1-4</sub> <0,05	30,19±1,93 P <sub>1-5</sub> <0,05
BE (ммоль/л)	-5,17±1,73	-5,58±1,42	-4,90±1,18	-4,88±1,08	-6,67±1,48
SO <sub>2</sub> (%)	80,25±4,88 P <sub>1-4</sub> <0,01	95,00±2,16 P <sub>1-2</sub> <0,01	93,21±3,79	95,52±1,64	92,56±2,80 P <sub>1-5</sub> <0,001
Лактат ммоль/л	5,45±0,91	8,66±1,65	6,39±1,63	4,36±1,32	5,35±1,33
MetHb %	1,56±0,16	1,67±0,22	1,60±0,19	1,71±0,18	1,75±0,20
Глюкоза ммоль/л	4,45±0,42 P <sub>1-2</sub> <0,05	7,92±1,32	6,18±0,79	5,18±0,63	6,31±0,81 P <sub>1-5</sub> <0,05

При сравнительной оценке параметров кислотно-основного состояния обследованных детей в динамике отмечается снижение pCO<sub>2</sub> и рост сатурации SO<sub>2</sub>. Лактат значительно превышал нормативные показатели на протяжении всего раннего неонатального периода и не имел тенденции к снижению. Кроме того, показатели глюкозы также превышали нормативные, а в динамике отмечен даже их рост.

Следовательно, тяжесть респираторных нарушений и гипоксии подтверждается и показателями газового состава крови.

Таблица 3 – Заболеваемость новорожденных по данным клинического диагноза

Нозологические формы	Группа (n=36)	
	абс	%
Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК)	14	38,9
Респираторный дистресс-синдром, РДС (БГМ)	12	33,3
Бронхолегочная дисплазия (БЛД)	10	27,7
Врожденная пневмония	9	25,0
Внутриутробная инфекция без детального уточнения (ВУИ БДУ)	8	27,7
Врожденный сепсис (септикопиемия)	6	16,7
Врожденный порок сердца (ВПС)	6	16,7
Пневмония новорожденного	5	13,9
Диафрагмальная грыжа	3	8,3
Неиммунная водянка плода	3	8,3
Некротизирующий энтероколит (НЭК)	2	5,5
Синдром фето-фетальной трансфузии	2	5,5
Геморрагическая болезнь	1	2,8
Нетравматический разрыв паренхиматозного органа	1	2,8

Клинический диагноз в преобладающем числе случаев 29 (80,5%) включал сочетанную патологию и состоял из 3-х или 2-х нозологических форм. Так, диагноз ВЧК встречался в основном клиническом диагнозе в 14 случаях (38,9%), при этом в большинстве случаев в составе 3-х нозологических форм 10 (27,8%): с врожденной пневмонией и РДС 3(8,3%), с врожденным и бактериальным сепсисом 5 (11,1%), с ВУИ БДУ и БЛД – в 2-х случаях и в 2-х случаях – с вторичной гидроцефалией.

РДС встречался в 12 случаях (36,1%), из них с врожденной пневмонией в 8 случаях, в 2-х случаях с ВУИ БДУ и в 2-х случаях – с врожденным сепсисом.

Врожденная пневмония встречалась в 9 случаях, при этом в 5 случаях в составе сочетанной патологии (13,9%), в основном – с ВУИ БДУ 3 (8,3%)

БЛД в составе сочетанной патологии встречалась в 10 случаях (27,7%): в большинстве своем с ВУИ БДУ – в 4-х, с сепсисом и пневмонией – по 2 случая.

ВУИ БДУ встречалась в 8 случаях (27,7%), при этом в большинстве своем в составе сочетанной патологии с врожденной пневмонией 3 (8,3%) и врожденным сепсисом 4 (11,1%).

Врожденный сепсис диагностирован в 6 случаях (16,7%), при этом в 4-х случаях в сочетании с ВЧК (11,1%) и в 2-х случаях – с ВУИ – 2 (5,5%).

Пневмония новорожденного встречалась в 5 случаях, при этом в 2-х случаях в сочетании с сепсисом, в 2-х случаях – с БЛД и в одном – с генерализованной ВУИ БДУ.

Диафрагмальная грыжа диагностирована в 3-х случаях, при этом в 2-х случаях в составе МВПР. Неиммунная водянка плода встречалась в 2-х случаях в сочетании с генерализованной ВУИ вирусно-бактериальной этиологии (5,5%).

НЭК встречался в 2-х случаях в сочетании с бактериальным сепсисом и ВУИ БДУ. В 2-х случаях имел место синдром фето-фетальной трансфузии у младенцев из двойни.

Таким образом, церебральные и респираторные расстройства являлись основными причинами неблагоприятных исходов заболеваний у недоношенных новорожденных.

Среди осложнений основного заболевания в большинстве случаев была диагностирована мозговая кома 29 (80,5%) и синдром полиорганной недостаточности – 28 (77,7%). В 21 случае был диагностирован ДВС-синдром (58,3%). Шок и септический шок отмечен в каждом третьем случае (30,5%). В 8 случаях была диагностирована пневмония новорожденных 8 (22,2%), при этом в 7 случаях имел место пневмоторакс (19,4%).

Геморрагический синдром отмечен в 5 случаях (13,9%), при этом в 4-х случаях наблюдалось перивентрикулярное кровоизлияние (11,1%), а в 3-х случаях (8,3%) – легочное кровотечение.



В 5 случаях отмечен персистирующий фетальный кровоток (13,9%), при этом в 4-х случаях имела место легочная гипертензия (11,1%). Кроме того, в 5 случаях (13,9%) отмечена тромбоцитопения, и в 4-х случаях – анемический синдром (11,1%). По 2 случая наблюдалась БЛД, гидроцефалия и перфорация полого органа (5,5%).

Среди сопутствующих заболеваний в большинстве случаев отмечена тяжелая асфиксия при рождении 36,1%, многоплодная беременность – 27,7%, врожденная пневмония и ВПС по 13,9%. В 11,1% случаев имел место иммунодефицит и анемия недоношенных. ВУИ БДУ отмечена в 8,3% случаев, перинатальная энцефалопатия составила 2,8%. Кроме того, в 5,5% случаев отмечены врожденные особенности развития и задержка темпов общего развития.

#### **Выводы**

1. Обследованные младенцы имели сочетанные заболевания органов дыхания, нервной системы и инфекции. Частота сочетанной патологии при реанимационных осложнениях у новорожденных составляла 80,5%.

2. В структуре основного клинического диагноза первое место занимали церебральные нарушения (внутричерепное кровоизлияние) – 38,9%. На втором месте – заболевания органов дыхания РДС (БГМ) – 33,3% и БЛД (27,7%). Последующие три места занимали врожденные инфекции (врожденная пневмония – 25%, ВУИ БДУ – 27,7%, врожденный сепсис – 16,7%).

3. На основании проведенного анализа установлено, что предикторами неблагоприятного исхода явились глубокая морфофункциональная незрелость, в частности у детей с ЭНМТ при рождении, тяжелая асфиксия при рождении, церебральные и респираторные нарушения. В то же время гипоксемия, лактат-ацидоз и гипергликемия являлись предикторами тяжелых церебральных повреждений с неблагоприятным исходом.

#### **Литература**

1. Сокол, Е.Б. Бронхолегочная патология в катamnезе детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде / А.Ф. Неретина, И.В. Боронина // Сборник материалов VIII Росс. Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, – 2009. – С. 170–171.

2. 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.

3. 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.

4. Барашнев, Ю.И. «Зрение и слух у новорожденных». Диагностический скрининг-технологии / Ю.И. Барашнев, Л.П. Пономарева // Триада -х», Москва, 2008, – С. 127–166.

5. Пальчик, А.Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия / А.Б. Пальчик, Н.П. Шабанов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.

6. Галунин, А.П. Тактика ведения новорожденных детей после завершения комплекса первичных реанимационных мероприятий / А.П. Галунин: автореф. дис. канд. мед наук. – 2005. – 21 с.

7. Молоканова Н.П. Оптимизация ведения недоношенных детей, рожденных от женщин с осложненным течением беременности / Н.П. Молоканова: автореф. дис. канд. мед наук. – 2015. – 24 с.

## **PERINATAL FACTORS AND IN-HOSPITAL COMPLICATED COURSE OF THE DISEASE IN NEWBORNS**

**Kapura N.G.<sup>1</sup>, Gnedko T.V.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Republican scientific-practical center "Mother and child"*

*Minsk, Republic of Belarus*

*<sup>2</sup>The National Academy of Sciences of Belarus"*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** A retrospective analysis of 36 case histories of newborns, who was treated at the RSPC "Mother and child" in 2015 – 2016, with adverse outcomes of disease. Data were studied somatic and obstetric-gynecological history of mothers, as the children at birth, the course and complications of the neonatal period in children with adverse outcomes. On the basis of the conducted analysis, the predictors of adverse outcome in newborns were found.

**Key words:** newborn, diseases, perinatal and hospital factors.

*Поступила 14.07.2017*

## СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ПОСТРЕАНИМАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Капура Н.Г.<sup>1</sup>, Гнедько Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Национальная академия наук Беларуси

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** По результатам ретроспективного анализа клинического течения заболеваний у 70 недоношенных детей с неблагоприятным исходом установлено, что большинство из них страдали сочетанным заболеванием органов дыхания и нервной системы на фоне врожденной инфекции. В структуре осложнений преобладали синдром полиорганной недостаточности, мозговая кома и ДВС-синдром. Глубоко недоношенные дети с экстремально низкой массой тела чаще страдали от внутричерепного кровоизлияния нетравматического генеза, БЛД и врожденного сепсиса, а в структуре осложнений преобладали синдром эндогенной интоксикации, склерема и тромбоцитопения.

**Ключевые слова:** недоношенные, структура осложнений, постренимационный период.

**Введение.** Современные достижения неонатологии способствовали повышению уровня выживаемости детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Внедрение современных щадящих методов ИВЛ, введение сурфактант-содержащих лекарственных средств, а также использование в практической работе клинических протоколов диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии привело к снижению неонатальной смертности и увеличению заболеваемости за счет выживших детей с низкой и экстремально низкой массой тела. Выживаемость до 1 года детей, рожденных с массой тела 500–999 г, в Республике Беларусь превысила 75–80%.

Установлено, что ранняя неонатальная адаптация детей, состояние которых требует проведения первичных реанимационных мероприятий в родильном зале, в 50% случаев осложнена полиорганными нарушениями, характер и длительность которых зависит как от тяжести асфиксии, так и гестационного возраста [1].

По данным Кривкиной Н.Н. [2] все обследованные младенцы как с очень низкой массой тела (ОНМТ), так и с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) имели сочетанные заболевания органов дыхания, нервной системы и малые аномалии развития сердца. Высокая частота заболеваний нервной и дыхательной системы у маловесных детей обусловлены более выраженной незрелостью данных систем к моменту рождения.

Характер респираторной поддержки имеет основополагающее значение для дальнейшего развития осложнений со стороны бронхолегочной системы, ЦНС, органов зрения. Такими существенными осложнениями, влияющими на дальнейшее качество жизни младенца, являются бронхолегочная дисплазия (БЛД), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), ретинопатия недоношенных (РН), внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) [3, 4].

Одним из методов профилактики и терапии респираторной недостаточности у недоношенных новорожденных, клиническая эффективность которого доказана, является неинвазивная вентиляция легких методом постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР) [5].

В то же время применение высокочастотной осцилляторной искусственной вентиляции легких (ВЧО ИВЛ) для лечения тяжелого РДС у недоношенных детей позволяет снизить риск развития ВЖК тяжелой степени [6].

Для формирования благоприятного исхода при выхаживании недоношенных детей клиническое значение имеет проведение медицинской профилактики осложнений, которые развиваются как патологический процесс или патологическое состояние, присоединившиеся к основному заболеванию в связи с особенностями его патогенеза или, как следствие, проводившихся диагностических или лечебных мероприятий.

**Цель исследования:** Определить долевую структуру осложнений заболеваний у недоношенных новорожденных в постренимационном периоде.

**Материалы и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ клинического течения заболеваний у 70 недоношенных новорожденных с неблагоприятным исходом. Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от гестационного возраста: 1 группу составили 37 младенцев со сроком гестации 33–37 недель; 2 группу – 33 ребенка со сроком гестации 26–29 недель и экстремально низкой массой тела (500–999 г). Использовался клинический метод исследования и структурный анализ с расчетом удельного веса (%) отдельных нозологических форм. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. В работе применялись непараметрические методы статистики с определением медианы (Me) и

интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентиллями [P25–P75]. Для сравнения числовых данных двух независимых выборок использовался критерий Пирсона ( $\chi^2$ ).

**Результаты исследования и обсуждение.** Младенцы обследованной группы родились с гестационным возрастом 29 [28–33] недель, средней массой тела – 1450 [945–2197] г, длиной тела 38 [34–44] см, окружностью головы 27 [25–32] см, окружностью груди – 25 [23–30] см. Мальчиков было 41 (58,5%), девочек – 29 (41,4%).

Состояние новорожденных при рождении расценивалось как тяжелое и в 47% случаев как очень тяжелое, что было обусловлено крайней незрелостью органов и систем. Дети изучаемой группы в течение 27 [22,5–35] минут жизни были переведены из родильного зала в отделение анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных.

Оценка по шкале Апгар у детей на первой минуте жизни составила 4 [3–6] баллов, к 5 минуте жизни большинству детей 63 (90%) проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ). В первые минуты жизни 57 (81,4%) младенцам был однократно введен экзогенный сурфактант (порактант альфа) в дозе 240 [120–240] мг и 9 (12,9%) – бовактант в дозе 200 [108–216] мг. Длительность ИВЛ составила 13,5 [3,40–26] суток, включая проведение ВЧО ИВЛ 43 детям (61,4%) продолжительностью 2 [1–5,5] суток. На респираторную поддержку методом СРАР было переведено 15 младенцев, использовалась она длительностью 5 [3–9] суток. Кислородно-воздушную смесь с содержанием кислорода более 40% получали все младенцы длительностью 4,7 [1,6–9,7] суток, с содержанием кислорода более 21% получали все младенцы длительностью 15 [6–22] суток. Для обеспечения адекватного венозного доступа, проведения кардиотонической терапии и волемической нагрузки в течение первых часов жизни всем детям проведена катетеризация пупочной вены с установкой катетера, длительность использования которого составила 5 [2–7] суток. Артериальный пупочный катетер был установлен у 65 (92,9%) младенцев продолжительностью 7 [3–15] суток. У 51 (72,9%) младенца использовался микрокатетер в течение 20 [6–28] суток. Катетеризация периферической вены была проведена у 17 (24,3%) младенцев кратностью 1,5 [1–2,25] и использовалась длительностью 5 [3,75–8,5] суток. Все обследованные младенцы получали инфузионную терапию в течение 16 [3,25–32] суток. Большинство (91,4%) младенцев получали кардиотоническую поддержку с использованием 0,5% раствора дофамина в дозе 7,5 [5–10] мкг/кг/мин длительностью 11 [4,75–15,5] суток. Реанимационные мероприятия и комплексная интенсивная терапия в течение жизни проводилась в стационарных условиях специализированного отделения в течение 13 [3,25–26] суток.

Перечень нозологических форм заболеваний и их частота у недоношенных новорожденных за период стационарного лечения, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Частота регистрации заболеваний у новорожденных по данным клинического диагноза

№ п/п	Нозологическая форма	Обследованная группа (n=70)	
		абс	%
1	Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК)	27	17,76
2	Врожденная пневмония	22	14,47
3	Бронхолегочная дисплазия (БЛД)	20	13,16
4	Респираторный дистресс-синдром (РДС)	16	10,53
5	Врожденный сепсис	14	9,21
6	Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения (ВУИ БДУ)	14	9,21
7	Пневмония новорожденного	9	5,92
8	Врожденный порок сердца (ВПС)	8	5,26
9	Некротизирующий энтероколит (НЭК)	6	3,95
10	Множественные врожденные пороки развития	6	3,95
11	Неиммунная водянка плода	4	2,62
12	Сепсис новорожденного	2	1,32
13	Врожденная цитомегаловирусная инфекция (CMV)	2	1,32
14	Синдром фето-фетальной трансфузии	2	1,32
	ВСЕГО	152	100

Перечень заболеваний, клинически установленных прижизненно более чем у одного новорожденного, составил 14 нозологических форм, а их общее абсолютное число – 152 единицы. Его двукратное превышение над численностью обследованной группы детей свидетельствовало о наличии у большинства из них сочетанной патологии (78,57%). При этом сочетание 3-х заболеваний отмечено у каждого второго младенца 36 (51,4%), сочетание 2-х заболеваний у каждого третьего 19 (27,1%) и по одному заболеванию – у каждого пятого младенца 15 (21,4%). Высокая летальность при реализации отдельных состояний перинатального периода, представленных в перечне нозологических форм, как единственной причины неблагоприятного исхода, при их сочетании или комбинировании определяет степень тяжести клинического течения заболевания.

Наиболее частой патологией было ВЧК, которое отмечалось у 27 детей, что составило 17,76%. Второе ранговое место в структуре заболеваний занимала врожденная пневмония – 22 случая (14,47%), третье – БЛД, которая была установлена у 20 детей с частотой 13,16%. Среди недоношенных различного гестационного возраста РДС регистрировался в каждом десятом случае (10,53%). Генерализованные формы инфекций, включая ВУИ БДУ и врожденный сепсис, с одинаковой частотой 9,21% были подтверждены прижизненно. Реже регистрировалась в структуре клинического диагноза пневмония новорожденного, ВПС, НЭЖ, множественные врожденные пороки развития, неиммунная водянка плода. Единичными были случаи сепсиса новорожденного, врожденная СМV и синдром фето-фетальной трансфузии.

При суммировании всех форм инфекционных заболеваний, включая врожденные и приобретенные, их удельный вес составил 45,40%. Снижение доли этой патологии в структуре причин летальности или факторов утяжеления клинического течения сочетанного заболевания определяется эффективностью профилактических мероприятий по предупреждению инфицирования ребенка со стороны матери и при оказании реанимационной помощи и интенсивной терапии в госпитальных условиях.

Для сравнительной оценки частоты развития отдельных заболеваний у недоношенных в зависимости от их гестационного возраста было проведено их ранговое распределение по удельному весу. Первую (1) группу составили недоношенные с гестационным возрастом 33–37 недель; вторую (2) группу – новорожденные с гестационным возрастом 26–29 недель и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Перечень и частота отдельных нозологических форм заболеваний по данным клинического диагноза у недоношенных в зависимости от их гестационной зрелости представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Перечень и частота отдельных нозологических форм заболеваний у новорожденных по данным клинического диагноза в зависимости от гестационного возраста

Нозологическая форма	Группа 1 (n=37)		Группа 2 (n=33)		$\chi^2$	p
	абс	%	абс	%		
ВЧК	10	13,16	18	23,68	5,50	<0,05
РДС (БГМ)	9	11,84	7	9,21	0,10	>0,05
Врожденная пневмония	15	19,74	7	9,21	3,02	>0,05
БЛД	6	7,89	15	19,74	7,10	<0,05
ВУИ БДУ	7	9,21	7	9,21	0,06	>0,05
Врожденный сепсис (септикопиемия)	3	3,95	11	14,5	6,94	<0,01
ВПС	5	6,58	3	3,95	0,34	>0,05
Пневмония новорожденного	4	5,26	5	6,58	0,29	>0,05
Диафрагмальная грыжа	5	6,58	1	0,13	2,45	>0,05
Неиммунная водянка плода	4	5,26	0	–	3,67	>0,05
НЭЖ	4	5,26	2	2,63	0,50	>0,05
Синдром фето-фетальной трансфузии	2	2,63	0	–	1,84	>0,05
Сепсис новорожденного	2	2,63	–	–	1,84	>0,05

Установлено, что в структуре заболеваний 1-й группы превалировала врожденная пневмония 15 (19,74%). На 2-м месте по частоте отмечено ВЧК 10 случаев (13,16%), на третьем месте – РДС (БГМ) – 9 случаев (11,84%). В то же время в структуре заболеваний 2-й группы преобладало ВЧК с частотой 18 (23,68%), что превышало показатель 1 группы в 2 раза (p<0,05). На втором месте во второй группе отмечалась врожденная инфекция (врожденный сепсис, септикопиемия) – 11 случаев (14,5%), что превышало показатель в первой группе более, чем в 4 раза (p<0,01). На третьем месте

регистрировалась БЛД – 15 случаев (19,74%), что превысило частоту в первой группе в 2,8 раза ( $p < 0,01$ ). По другим нозологическим формам значимых различий в частоте их диагностики в группах детей не отмечено.

Таким образом, церебральные и респираторные расстройства на фоне инфекции являлись основными причинами неблагоприятных исходов у новорожденных. У глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела достоверно чаще регистрировались внутричерепное кровоизлияние нетравматического генеза, БЛД и врожденный сепсис.

В клинической практике тяжесть течения заболевания и его исход определяют осложнения, которые развиваются как самостоятельный процесс или патологическое состояние на фоне незрелости систем организма недоношенного ребенка или проведения диагностических и лечебных манипуляций, чаще всего по жизненным показаниям.

Перечень осложнений основного заболевания по данным клинического диагноза у новорожденных в зависимости от их гестационного возраста представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Структура осложнений основного заболевания у недоношенных в зависимости от гестационного возраста

Перечень заболеваний и патологических состояний	Группа 1 (n=37)		Группа 2 (n=33)		$\chi^2$	p
	абс	%	абс	%		
Синдром полиорганной недостаточности (СПОН)	33	13,86	26	12,38	1,42	>0,05
Мозговая кома	31	13,02	27	12,85	0,05	>0,05
ДВС-синдром	24	10,08	19	7,98	0,39	>0,05
Парез ЖКТ	15	6,30	15	6,30	0,17	>0,05
Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ)	12	5,04	21	8,82	6,82	<0,01
Склерема, асцит	13	5,46	23	9,66	8,34	<0,01
Шок, септический шок	18	7,56	10	4,20	2,45	>0,05
Врожденная пневмония	6	2,52	–	–	5,85	<0,05
Пневмония новорожденного	4	1,68	5	2,10	0,29	>0,05
Пневмоторакс	10	4,20	4	1,90	2,42	>0,05
Геморрагический синдром, ВЧК	6	2,52	1	0,47	3,37	>0,05
Перитонит	3	1,26	3	1,43	0,02	>0,05
Перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК)	7	2,94	4	1,90	0,61	>0,05
Синдром персистирующего фетального кровообращения (ПФК)	7	2,94	–	–	6,94	<0,01
Отечный синдром	4	1,68	7	3,33	1,42	>0,05
Легочная гипертензия	13	5,46	3	1,43	6,71	<0,01
Легочное кровотечение	6	2,52	2	0,95	1,78	>0,05
Перфорация полого органа	2	0,84	1	0,47	0,24	>0,05
Гидроцефалия	2	0,84	3	1,43	0,36	>0,05
БЛД	2	0,84	1	0,47	0,24	>0,05
Кишечная непроходимость	2	0,84	3	1,43	0,36	>0,05
Некротизирующий энтероколит	1	0,42	3	1,43	1,32	>0,05
Тромбоцитопения	6	2,52	13	6,19	4,74	<0,05
Анемический синдром	9	3,78	9	4,28	0,08	>0,05
Церебральная ишемия	1	0,42	3	1,43	2,85	>0,05
Перинатальная энцефалопатия	1	0,42	1	0,48	0,01	>0,05

Среди осложнений основного диагноза в большинстве случаев в обеих группах был диагностирован СПОН – (13,86% и 12,38%), мозговая кома (13,02% и 12,85%) и ДВС-синдром (10,08% и 7,98%) без достоверных межгрупповых различий. Вместе с тем, у глубоко недоношенных младенцев 2-й группы чаще развивался СЭИ ( $p < 0,05$ ), склерема ( $p < 0,01$ ) и тромбоцитопения ( $p < 0,05$ ). У более зрелых недоношенных детей 1-й группы с достоверно большей частотой среди осложнений регистрировалась врожденная пневмония ( $p < 0,05$ ), ПФК ( $p < 0,01$ ) и легочная гипертензия ( $p < 0,01$ ).

## Выводы

1. У недоношенных детей с неблагоприятным исходом преобладали сочетанные заболевания органов дыхания и нервной системы на фоне врожденной инфекции.

2. В структуре клинического диагноза внутричерепное кровоизлияние нетравматического генеза, БЛД и врожденный сепсис регистрировались более часто у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела.

3. Большинство недоношенных детей с неблагоприятным исходом имели синдром полиорганной недостаточности, мозговую кому и ДВС-синдром в структуре осложнений основного заболевания.

4. У глубоко недоношенных младенцев среди осложнений чаще развивался синдром эндогенной интоксикации, склерема и тромбоцитопения, у более зрелых – врожденная пневмония, синдром персистирующего фетального кровообращения и легочная гипертензия.

## Литература

1. Галуни, А.П. Тактика ведения новорожденных детей после завершения комплекса первичных реанимационных мероприятий / А.П.Галуни: автореф. дис. канд. мед наук. – 2005. – 21с.

2. Кривкина, Н.Н. Психомоторное развитие и показатели здоровья детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на 1-м году жизни / Н.Н.Кривкина: автореф. дис. канд. мед. наук. – Уфа. – 2015. – 24 с.

3. Байбарина, Е.Н. Диагностика и лечение респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных / Е.Н.Байбарина // Интенсивная терапия. – 2007. – №2. – С. 30 – 36.

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. Greenough, A. Role of ventilation in RSV-disease: CPAP, ventilation, HFO, ECMO /A Greenough // Paediatrics Respir/ Rev. – 2009. – Vol. 10, Suppl.1. – P. 26 – 28.

6. Любименко, В.А. Высоочастотная ИВЛ в неонатологии / В.А.Любименко, А.В. Мостовой, С.А. Иванов. – М., – 2002. – 125с.

## THE STRUCTURE OF COMPLICATIONS IN PRETERM INFANTS IN THE POSTRESUSCITATION PERIOD

**Kapura N.G.<sup>1</sup>, Gnedko T.V.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*The Mother and Child National Research Center  
Minsk, Republic of Belarus,*

<sup>2</sup>*The National Academy of Sciences of Belarus  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** According to the results of the retrospective analysis of the clinical course of the disease in 70 premature infants with a negative outcome established that most of them suffered from associated disease of the respiratory system and the nervous system on the background of congenital infection. In the structure of complications prevalent syndrome of multiple organ failure, brain coma, and DIC. Very premature infants with extremely low birth weight more likely to suffer from intracranial hemorrhages of non-traumatic genesis of BPD and congenital sepsis, and in the structure of complications prevalent syndrome of endogenous intoxication, sclerema and thrombocytopenia.

**Key words:** premature, structure complications, postresuscitation period

*Поступила 25.07.2017*

## ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ИНФИЦИРОВАННОСТЬ ХЕЛИКОБАКТЕР ПИЛОРИ У ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ЖЕЛУДОЧНОЙ ДИСПЕПСИИ

**Парамонова Н.С.<sup>1</sup>, Карчевский А.А.<sup>1</sup>, Кривецкий Д.С.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,  
г. Гродно, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*УО «Гродненская областная детская клиническая больница»,  
г. Гродно, Республика Беларусь*

**Резюме.** В ходе исследования проанализированы заключения эзофагостродуоденоскопий с проведенным уреазным тестом у 1006 детей. Установлено, что у детей с синдромом желудочной диспепсии признаки гастропатии были выявлены с 2-х лет у более половины случаев, у детей

4-летнего возраста – более 80%, 9-ти лет – более 90%, и 12-ти – практически у всех обследованных. Дуоденопатия найдена в половине случаев начиная с 10-летнего возраста. Деструктивно-язвенные поражения диагностированы практически во всех возрастных группах, с ростом частоты данной патологии у подростков. Хеликобактерная инфекция (Hr) выявлена в 3–4-летнем возрасте и составила 10–15%, ее рост отмечался в 6-летнем возрасте, а уровень распространенности составил 30%.

**Ключевые слова:** дети, синдром желудочной диспепсии, эзофагостродуоденоскопия, хеликобактерная инфекция.

**Введение.** Диспепсии согласно клиническим протоколам РБ от 2016 года «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» – боль или дискомфорт (чувство тяжести, переполнения, неопределенное неприятное ощущение) в верхней части живота преимущественно по срединной линии. Иногда может присутствовать чувство тошноты [1]. Диспепсию разделяют на органическую, функциональную, Hr-ассоциированную, необследованную.

Функциональные синдромы желудочно-кишечного тракта постоянно привлекают внимание исследователей. Деление болезней и синдромов на функциональные и органические, принятые в клинической медицине, вызывают возражения со стороны многих патоморфологов [2]. Патолог Д.С. Саркисов утверждает, что чисто функциональных заболеваний не может существовать, так как все они являются структурно-функциональными, поскольку при электронной микроскопии всегда выявляется структурный эквивалент на клеточном и субклеточном уровнях (нарушения структуры рецепторов, изменения клеточных мембран и органелл клетки) [3]. Появляются исследования, показывающие что у пациентов с синдромом функциональной диспепсии присутствует воспаление, об этом свидетельствует увеличение инфильтрации тучных клеток и эозинофилов в слизистой оболочке. Кроме того, была показана аномальная экспрессия белков клеточной адгезии на уровне плотных соединений, адгезивных переходов и десмосом [4]. В некоторых случаях под маской синдромного диагноза могут скрываться тяжелые, но до определенного времени компенсированные патологические процессы [2].

Большое количество исследований посвящено роли хеликобактерной инфекции в развитии синдрома функциональной (гастродуоденальной) диспепсии и обоснованию эрадикационной терапии. В эпидемиологии хеликобактериоза имеют значение географические, социально-экономические факторы, возраст, профессия. В развивающихся странах инфицированность Hr значительно выше и в детском возрасте уже составляет до 90%, а к 30 годам жизни инфицировано почти 100% населения [5]. Последний всесторонний обзор и метаанализ оригинальных исследований, опубликованных с 2011 по 2016 годы показал, что у здоровых детей общий показатель серопозитивности 33% (95% ДИ: 27–38%). Семь когортных исследований с использованием неинвазивных методов прямого обнаружения показали, что показатели распространенности инфекции варьируются от 20% до 50% у детей ≤5 лет и от 38% до 79% у детей >5 лет [6]. Инфицирование хеликобактерной инфекцией у взрослых в различных регионах России имеет широкий диапазон вариации и составляет от 72 до 95%. В Сибири заражение Hr начинается в раннем детском возрасте и достигает 33,3% к 10 годам и 56,3% – к 17-летнему возрасту, что согласуется с данными на других территориях России и в странах ближнего зарубежья. Клинико-эпидемиологические исследования, проведенные в России в начале 21 столетия, показали высокую распространенность Hr-позитивного хронического антрального гастрита с диапазоном от 53 до 90% [7]. Однако большинство доказательных исследований не подтверждает связи между хеликобактерной инфекцией и синдромом функциональной диспепсии. В многочисленных доказательных исследованиях ни возраст или пол, ни семейное положение и образование, ни материальное положение, ни избыточное потребление крепкого чая, кофе и даже алкоголя, ни прием медикаментов, ни уровень кислотообразования в желудке, ни колонизация слизистой оболочки желудка хеликобактерной инфекцией достоверно не связаны с развитием синдрома функциональной диспепсии [2]. Данный вопрос остается до настоящего времени открытым.

**Цель исследования:** на основании анализа данных эзофагостродуоденоскопии и уреазного теста установить характер изменения слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, а также наличие хеликобактерной инфекции у детей с синдромом желудочной диспепсии.

**Материалы и методы исследования.** В связи с поставленной целью на базе УЗ «ГОДКБ» за 2012–2014 гг. были проанализированы заключения эзофагостродуоденоскопии с проведенным уреазным тестом у 1006 детей в возрасте от 1 года до 17 лет. Группы были сформированы по возрасту с шагом 1 год.

Всем детям эзофагостродуоденоскопия выполнялась согласно протоколам обследования и лечения пациентов, утвержденным МЗ РБ. Эзофагостродуоденоскопия проводилась по стандартной методике с использованием эндоскопического оборудования фирмы «Olympus». Все исследования выполнены одним врачом-эндоскопистом. После визуальной оценки слизистой оболочки проводилась прицельная биопсия. Хеликобактерную инфекцию в биопсийном материале выявляли с помощью

быстрого уреазного теста [8]. Жидкий уреазный тест основан на взаимодействии хеликобактерной уреазы и мочевины, входящей в состав диагностического теста с образованием аммиака и углекислого газа. Результаты, получаемые в ходе обследования, заносились в оригинальную базу данных, созданную в среде SQL Server (Excel). Это позволило сортировать и группировать данные по любым показателям, производить проверку вновь вводимых сведений, экспортировать файлы в необходимом формате, составлять общие отчеты и индивидуальные заключения. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики программой STATISTICA for Windows (версия 9,0). При сравнении долей (процентов) использовался метод Фишера (Fisher exact test). Нулевая гипотеза (о нормальности распределения, отсутствии различий между переменными, отсутствии влияния группирующей переменной, отсутствии связи между переменными) отвергалась на уровне значимости  $\alpha=0,05$  ( $p \leq 0,05$ ).

**Результаты исследования и обсуждение.** Данные эндоскопического обследования в зависимости от возраста представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частота эндоскопических изменений при проведении эзофагоструоденоскопии у детей с синдромом желудочной диспепсии

Возраст, лет	Кол-во пациентов	Гастропатия	Дуоденопатия	Деструктивно-язвенные поражения
		абсолютное число пациентов (%)		
1	7	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)
2	9	6 (66,7)	4 (44,4)	1 (11,1)
3	24	16 (66,7)	3 (12,5)	0 (0,0)
4	25	22 (88,0)	7 (28)	1 (4,2)
5	40	35 (87,5)	15 (37,5)	1 (2,5)
6	32	26 (81,3)	9 (28,1)	0 (0,0)
7	37	31 (83,8)	(45,9)	0 (0,0)
8	50	41 (82)	18 (36)	0 (0,0)
9	74	67 (90,5)	27 (36,5)	1 (1,4)
10	81	75 (92,6)	41 (50,6)	5 (6,2)
11	98	91 (92,9)	46 (46,9)	0 (0,0)
12	83	80 (96,4)	44 (53,0)	1 (1,2)
13	111	105 (94,6)	45 (40,5)	1 (0,9)
14	102	100 (98,0)	45 (44,1)	2 (2,0)
15	115	111 (96,5)	49 (42,6)	4 (3,5)
16	72	71 (98,6)	35 (48,6)	5 (6,9)
17	46	44 (95,7)	25 (54,3)	2 (4,3)

Анализ таблицы 1 показал, что значительную часть в работе врача-эндоскописта составляют пациенты школьного возраста. В 2–3-х летнем возрасте эндоскопические изменения со стороны желудка встречаются в 66% случаев, а со стороны двенадцатиперстной кишки – у каждого третьего. У пациентов дошкольного возраста наблюдается значительный рост эндоскопических признаков воспаления желудка и достигает 87–88% случаев у обследованных детей, а двенадцатиперстной кишки остается примерно на том же уровне. В группах пациентов младшего школьного возраста наблюдается примерно такая же эндоскопическая картина. У детей старшего школьного возраста выявлено увеличение признаков гастропатии до 98%, а дуоденопатия встречалась практически у каждого второго из исследуемых пациентов. Единичные деструктивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в виде афт, эрозий и язв встречались в любом возрасте, однако подъем распространенности выявлен в подростковом возрасте, что согласуется с литературными данными [2].

Результаты быстрого уреазного теста представлены на рисунке 1.

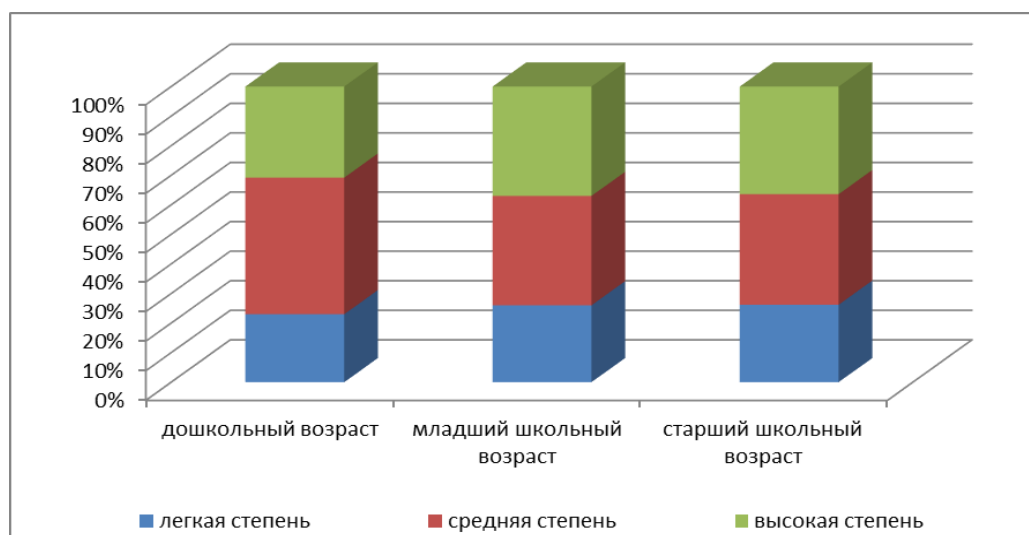




**Рисунок 1 – Показатели уреазного теста при проведении эзофагастродуоденоскопии у детей с синдромом желудочной диспепсии в зависимости от возраста**

Как видно из представленного рисунка, у пациентов с синдромом желудочной диспепсии хеликобактерная инфекция начинает выявляться уже в довольно раннем возрасте: так, если в 2-х летнем возрасте это были единичные случаи, то начиная с 3-х лет уреазный тест был положительным уже у 10–15% детей. Рост инфицированности этим микробом до 30% выявлен в 6-ти летнем возрасте с последующим снижением до 15% у 9-ти летних детей. Второй подъем инфицированности хеликобактерной инфекции наблюдается в 10–11 летнем возрасте и достигает 30–32%. В последнее время ряд исследователей отмечает снижение относительной доли хеликобактер-положительного хронического гастрита [9], что, возможно, объясняется широким применением антибактериальных лекарственных средств населением.

Данные выраженности контаминации слизистой оболочки желудка хеликобактерной инфекцией по данным быстрого уреазного теста представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2 – Степень обсемененности Нр слизистой оболочки желудка у детей с синдромом желудочной диспепсии в зависимости от возраста по данным уреазного теста**

Из рисунка 2 видно, что во всех возрастных группах встречались различные степени выраженности хеликобактерной инфекции. У детей дошкольного возраста преобладала средняя степень обсемененности, а у детей как младшего, так и старшего школьного возрастов наблюдалось равномерное распределение по степеням выраженности контаминации хеликобактером.

#### **Выводы**

1. У детей с синдромом желудочной диспепсии эндоскопические признаки гастропатии обнаруживаются уже с 2-х лет в более половине случаев, у детей 4-х летнего возраста – более 80%, с 9-ти лет – более 90%, с 12-ти – практически у всех обследованных.

2. Признаки дуоденопатии у пациентов с синдромом желудочной диспепсии выявляются в половине случаев уже начиная с 10-ти летнего возраста, что говорит о сочетанном поражении слизистой оболочки пилородуоденальной области из-за общих механизмов этиопатогенеза воспалительных заболеваний этой зоны.

3. Деструктивно-язвенные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки выявлены практически во всех возрастных группах, с ростом данной патологии у подростков.

4. Хеликобактерная инфекция у детей с синдромом желудочной диспепсии выявляется уже в 3–4-х летнем возрасте и составляет порядка 10–15%, а также в единичном случае найдена у ребенка годовалого возраста.

5. Значительный рост инфицированности Нр в исследуемых группах пациентов выявлен в 6-ти летнем возрасте, уровень ее распространенности составил 30%.

6. Во всех возрастных группах встречаются различные степени выраженности контаминации хеликобактерной инфекцией, у детей школьного возраста выявлено распределение ее по степени равномерно.

#### Литература

1. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения: клинический протокол / авт-разраб.: Ю. В. Горбун [и др.]. – Минск: Профессиональные издания, 2016. – 214 с.
2. Циммерман, Я.С. Клиническая гастроэнтерология: избранные разделы / Я. С. Циммерман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.: илл.
3. Саркисов, Д.С. Следует, наконец, отказаться о понятий «функциональная болезнь», «функциональная патология» / Д. С. Саркисов // Клини. мед. – 1998. – № 3. – С. 64–66.
4. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia / H. Vanheel [et al.] // Gut. – 2014. Vol. 63 (2). P. 262–271. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303857.
5. Детские болезни: пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1–79 01 02 «Педиатрия» / Н. С. Парамонова [и др.]. – Гродно :ГрГМУ, 2014. – 308 с.
6. Prevalence and dynamics of Helicobacter pylori infection during childhood / B. Zabala Torres [et al.]// Helicobacter. – 2017. doi: 10.1111/hel.12399.
7. Урсова, Н.И. Хронические гастриты и гастродуодениты у детей (Алгоритмы диагностики и лечения): учебно-методическое пособие / Н. И. Урсова. – Москва, 2014. – 112 с.
8. Rapid endoscopyroom diagnosis of Campylobacter pylori – associated gastritis in children / C. K. Yeung [et. al.] // J of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 1990. – Vol. 10, №3. – P. 308–312.
9. Особенности течения хронических гастритов у детей с дисплазией соединительной ткани / Н. С. Парамонова [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 21–28.

## ENDOSCOPIC PICTURE AND CONTAMINATION HELICOBACTER PYLORI IN CHILDREN WITH THE SYNDROME OF GASTRIC DYSPEPSIA

Paramonava N.S.<sup>1</sup>, Karcheuski A.A.<sup>1</sup>, Kryvetski D.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Education Establishment «Grodno State Medical University»,

Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno Children Hospital,

Grodno, Republic of Belarus

**Summary.** In the course of the study, esophagogastroduodenoscopy with urease test results in 1006 children were analyzed.

In children with gastric dyspepsia, signs of gastropathy are detected from two years of age in more than half of cases; in children of four years old – more than 80%, nine years – more than 90%, and twelve – in almost all examined patients. Duodenopathy is found in half the cases since the age of ten. An erosion and stomach ulcer are revealed in practically all age groups, with the growth of this pathology in adolescents. Helicobacter pylori infection is detected at three to four years of age in 10–15% of cases, its growth is observed at the age of six, the prevalence rate was 30%.

**Key words:** children, gastric dyspepsia syndrome, esophagogastroduodenoscopy, Helicobacter pylori.

Поступила 03.07.2017

## РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЕМОФИЛИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Лашковская Т.А.<sup>1</sup>, Гузаревич В.Б.<sup>2</sup>, Пугач Д.И.<sup>1</sup>, Блоцкая О.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УО «Гродненская областная детская клиническая больница»

г. Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** Проведено клинико-катамнестическое наблюдение за течением и терапией гемофилии, манифестировавшей в периоде новорожденности. Показано тяжелое течение заболевания в данной группе детей, развитие ингибиторной формы гемофилии.

**Ключевые слова:** новорожденные, гемофилия, течение, ингибиторная форма, лечение.

**Введение.** Гемофилия – наследственное X-сцепленное заболевание, характеризующееся нарушением коагуляционного гемостаза и встречающееся с частотой 1:10000 новорожденных мальчиков [1]. Примерно 80% случаев гемофилии приходится на гемофилию А и 20% на гемофилию В [1]. Среди пациентов с впервые диагностированной гемофилией около 30% имеют спорадическое заболевание [2]. Как правило, пациенты со спорадической гемофилией имеют тяжелую или средне-тяжелую форму заболевания [2]. Характер и частота эпизодов кровоточивости у детей больных гемофилией связаны не только с тяжестью заболевания, но и с анатомо-физиологическими особенностями детей раннего возраста. Первые признаки заболевания у детей чаще появляются к концу первого года жизни, но могут обнаруживаться уже и у новорожденных [3,4].

**Цель исследования:** Анализ клинических проявлений гемофилии в периоде новорожденности и катамнестическое наблюдение за особенностями течения гемофилии в данной группы детей.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 15 детей с гемофилией, состоящих на диспансерном учете в настоящее время в Гродненской области. Гемофилия А диагностирована у 14 (93,3%), гемофилия В у одного ребенка.

Тяжелая форма гемофилии А (содержание коагуляционного фактора VIII (FVIII) менее 1%) выявлена у 7 (50,0%) детей, средней степени тяжести (уровень коагуляционного фактора VIII 1–5%) – у 4 (28,6%) и легкой степени тяжести (уровень коагуляционного фактора VIII 5–30%) – у 3 (21,4%) детей. У мальчика с гемофилией В установлена тяжелая форма заболевания (уровень FIX – 0,7%).

Наследственная гемофилия выявлена у 9 (60,0%), спорадическая мутация явилась причиной гемофилии у 6 (40,0%). В двух случаях диагноз гемофилии поставлен при проведении пренатальной диагностики.

**Результаты исследования и обсуждение.** Среди всех детей у 6 (40,0%) диагноз гемофилии заподозрен в периоде новорожденности. У одного ребенка на третьи сутки диагностирована субдуральная гематома в левом полушарии головного мозга, потребовавшая нейрохирургического вмешательства: трепанации черепа и удаления субдуральной гематомы. У второго ребенка на шестые сутки при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены признаки паренхиматозного кровоизлияния в левой затылочно-теменной области с прорывом в субарахноидальное пространство.

У четырех детей в периоде новорожденности отмечались кефалогематомы, внутрикожные кровоизлияния, у двух из них – кровотечение из сосудов пуповинного остатка.

При исследовании системы гемостаза у новорожденных больных гемофилией активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время было удлинено от 59,6 до 96,3 секунд, все остальные показатели гемостазиограммы были в пределах нормы.

Отягощенная наследственность по гемофилии среди детей, у которых геморрагический синдром манифестировал в периоде новорожденности, выявлена у каждого третьего ребенка. У всех новорожденных диагностирована гемофилия А тяжелой степени (уровень FVIII 0,5–0,73%).

Мы проанализировали течение гемофилии в катамнезе в данной группе детей. У четырех детей выявлена ингибиторная форма гемофилии. Появление ингибиторов, у пациентов с гемофилией А, является результатом взаимодействия между многочисленными генетическими и средовыми факторами: интенсивность лечения; возраст пациента, в котором начата заместительная терапия концентратом факторов крови или рекомбинантными лекарственными средствами фактора VIII; наличие воспалительного процесса. Появлению ингибиторов способствуют следующие генетические факторы: семейный ингибиторный анамнез, генотип фактора VIII, HLA генотип. Риск появления ингибиторов зависит от типа мутации гена, ответственного за синтез фактора VIII [1].

Клиническими проявлениями, связанными с появлением ингибитора у ребенка являются: отсутствие ожидаемого гемостатического эффекта от введения расчетной дозы факторного

концентрата; утрата эффекта от профилактической терапии путем введения рекомендованной протоколом дозы факторного концентрата; необходимость повышения дозы или увеличения кратности введения факторного концентрата для остановки кровотечения [1].

Всех пациентов по типу ингибиторного ответа подразделяют на низкорезагирующих пациентов (уровень ингибиторной активности на текущий момент менее или равен 5,0 BU/ml); высокорезагирующие пациенты (уровень ингибиторной активности на текущий момент более 5,0 BU/ml) [4].

У одного наблюдаемого нами ребенка через 18 месяцев от начала заместительной терапии плазменным концентратом фактора VIII по факту кровотечения выявлены антитела к FVIII (уровень ингибитора 4,4 BU/ml). У двух пациентов первыми признаками появления ингибитора было наличие аллергической сыпи на коже, а также появление бронхоспазма. У этих детей ингибиторная форма гемофилии развилась на первом году жизни (уровень ингибитора  $5,3 \pm 0,2$  BU/ml). У одного ребенка, у которого первые признаки гемофилии появились в периоде новорожденности, в школьном возрасте диагностирована ингибиторная форма гемофилии (уровень ингибитора к FVIII 360 BU/ml).

Двум детям с постоянно низким титром ингибитора для остановки кровотечения вводится концентрат FVIII в дозе 20–40 МЕ/кг на каждую единицу ингибитора (максимально до 200 МЕ/кг) плюс гемостатическая доза. Двум (высокорезагирующим пациентам) прекращено применение коагуляционного фактора свертывания крови VIII. Для остановки кровотечения у этих детей в настоящее время применяются препараты шунтирующего действия (активированный фактор VIIa – эптаког альфа («НовоСэвен»)) в дозе 90 мкг/кг каждые 3–4 часа или «Фейба» 100 ЕД/кг через 12 часов до достижения гемостатического эффекта.

### **Выводы**

1. У каждого третьего новорожденного причиной гемофилии в настоящее время является спонтанная мутация.

2. При появлении первых клинических признаков гемофилии в периоде новорожденности заболевание впоследствии имеет тяжелое течение.

3. При манифестации гемофилии в периоде новорожденности и раннем введении заместительных факторов свертывания крови высок риск развития ингибиторной формы гемофилии.

### **Литература**

1. Румянцев, А.Г. Гемофилия в практике врачей различных специальностей / А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев, В.М. Чернов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 136 с.

2. Внутричерепные кровоизлияния у детей с гемофилией / М.И. Лившиц [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – № 1. – С. 49–53.

3. Суворова, Н.М. Ранняя диагностика клинических проявлений гемофилии и нарушений гемостаза у новорожденных / Н.М. Суворова, А.В. Федоров. – Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 1, т. 25. – С. 17–19.

4. Качество жизни детей больных гемофилией на профилактическом методе лечения / Н.А. Попова [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2012. – № 3, т. 57. – С. 130–131.

## **EARLY DIAGNOSTICS OF CLINICAL IMPLICATIONS OF HEMOPHILIA AT NEWBORNS**

**Lashkovskaya T.A.<sup>1</sup>, Guzarevich V.B.<sup>2</sup>, Pugach D.I.<sup>1</sup>, Blotskaya O.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Grodno regional children's clinical hospital  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** Clinical and follow-up monitoring of the course and therapy of hemophilia, which manifest in the neonatal period, is carried out. It is shown severe course of the disease in this group of children, the development of inhibitory form of hemophilia.

**Key words:** newborn, hemophilia, course, inhibitory form, treatment.

*Поступила 12.07.2017*

# ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ПАРАМЕТРЫ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ И УРОВЕНЬ ИНОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Ломако С.В., Шишко Г.А., Миронов Л.Л.

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Для прогностической оценки необходимого объема интенсивной терапии у новорожденных детей с врожденной пневмонией возможно использовать перинатальные факторы, в том числе оценка по шкале Апгар, результат осмотра плаценты, характер родоразрешения, а также биохимические показатели крови при рождении.

**Ключевые слова:** перинатальные факторы, врожденная пневмония, интенсивная терапия.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения, внутриутробная инфекция занимает первое место среди причин детской смертности [1]. Одним из наиболее частых проявлений внутриутробного инфицирования является врожденная пневмония [1, 2].

Врожденная пневмония – это острое инфекционно-воспалительное заболевание респираторных отделов легких в результате антенатального и/или интранатального инфицирования, имеющее клинико-рентгенологические проявления в первые 72 часа жизни ребенка [3].

Применение современных технологий лечения позволяет успешно выхаживать новорожденных с морфофункциональной незрелостью, недоношенностью и глубокими нарушениями функции дыхания, связанными с внутриутробной инфекцией [1, 2, 4].

Эффективность функции дыхательной системы зависит от вентиляционно-перфузионного соотношения вентилирующихся регионов легких. Неадекватный объем вентиляции не элиминирует из крови углекислый газ ( $\text{CO}_2$ ). При этом возрастает объем мертвого пространства [1, 4, 5]. Перфузия недостаточно вентилирующихся легких – это шунтирование. Шунтирующаяся венозная кровь не оксигенируется, обуславливая гипоксемию [1, 2, 4, 5]. Увеличение мертвого пространства приводит к гипоксемии, гиперкапнии, нарушая газовый гомеостаз [4, 5, 6, 7, 8]. Таким образом, адекватные параметры вентиляции легких у новорожденных детей с врожденной пневмонией, нуждающихся в респираторной поддержке, являются необходимой основой интенсивной терапии этого заболевания.

**Цель исследования:** Анализ влияния перинатальных факторов на параметры искусственной вентиляции легких и уровень инотропной терапии у доношенных новорожденных детей с врожденной пневмонией для минимизации рисков развития полиорганной дисфункции/ недостаточности.

**Материалы и методы исследования.** Под нашим наблюдением было 35 детей с врожденной пневмонией, находившихся на лечении в УЗ «3-я Городская детская клиническая больница» в 2016 году.

Критерием включения в группу исследования было наличие у ребенка врожденной пневмонии, подтвержденной рентгенологически, потребовавшей проведения искусственной вентиляции легких.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с помощью стандартных пакетов программ Excel 2010 и Statistica 10 («StatSoft» США). Проверка нормальности распределения данных выполнялась с использованием критерия Колмогорова. Данные представлялись как медиана с указанием нижней и верхней квартильных границ [25 и 75 перцентиль], что характеризовало среднее развитие признака в группе. При сравнении двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни. Различие признавалось достоверным при значении  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.** Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о том, что дети, родившиеся с более низкой оценкой по шкале Апгар, нуждаются в более высокой частоте вентиляции легких, у них выше уровень кислородозависимости, дольше сохраняется потребность в ИВЛ.

Таблица 1 – Влияние перинатальных факторов на параметры ИВЛ у доношенных новорожденных детей с врожденной пневмонией

Параметры интенсивной терапии / Перинатальные факторы		Максимальные параметры ИВЛ				Возраст начала ИВЛ, часы	Длительность ИВЛ, сутки
		Pin, мбар	Частота дыхания	FiO <sub>2</sub> , %	Tin, сек		
Оценка по шкале Апгар на первой минуте	Более 7 (n=21)	20 [19 – 21]	30 [28 – 32]	35 [32 – 38]	0,4 [0,39 – 0,41]	3 [0 – 7,5]	4 [2,6 – 5,4]
	4–7 (n=12)	20 [17 – 23]	40 [37 – 43]	40 [36 – 44]	0,4 [0,36 – 0,44]	0	5 [2,9 – 7]
	0–3 (n=2)	19 [18 – 20]	40	53 [48 – 57]	0,3	0	13 [11 – 15]
Результат осмотра плаценты	Без особенностей (n=31)	20 [19 – 21]	32 [30 – 34]	35 [32 – 38]	0,4 [0,39 – 0,41]	2 [0 – 5,3]	4 [2,7 – 5,3]
	Есть изменения (n=4)	28 [26 – 30]	40 [38 – 42]	48 [43 – 52]	0,48 [0,44 – 0,51]	0	3,5 [2,6 – 4,4]
Очаги инфекции у матери во время беременности	Есть (n=27)	20 [19 – 21]	32 [30 – 34]	35 [32 – 38]	0,4 [0,39 – 0,41]	2 [0 – 5,7]	4 [2,6 – 5,4]
	Нет (n=8)	20 [17 – 23]	40 [37 – 43]	43 [35 – 50]	0,41 [0,35 – 0,46]	0 [0 – 2,4]	4 [1 – 7]
Задержка внутриутробного развития (n=12)		20 [17 – 22]	40 [37 – 43]	43 [37 – 48]	0,39 [0,35 – 0,43]	0 [0 – 1,3]	4 [1,4 – 6,6]
Соответствие массы тела сроку гестации (n=23)		20 [19 – 21]	30 [28 – 32]	35 [32 – 38]	0,4 [0,39 – 0,41]	2 [0 – 6,3]	4 [2,7 – 5,3]
cЛас более 2 ммоль/л (n=5)		22 [20 – 24]	25 [27 – 43]	40 [35 – 45]	0,4 [0,38 – 0,42]	2 [1 – 3]	8 [4,2 – 11,8]
cЛас менее 2 ммоль/л (n=30)		20 [19 – 21]	34 [32 – 36]	38 [34 – 40]	0,4 [0,38 – 0,42]	1,3 [0 – 4,7]	4 [2,7 – 5,3]
Роды через естественные родовые пути (n=19)		20 [19 – 21]	32 [29 – 35]	35 [32 – 38]	0,4 [0,38 – 0,42]	2 [0 – 6,7]	4 [2,6 – 5,4]
Плановое кесарево сечение (n=5)		20 [19 – 21]	35 [31 – 39]	35 [28 – 42]	0,4 [0,39 – 0,41]	3 [0 – 12,6]	4 [1,5 – 6,5]
Экстренное кесарево сечение (n=11)		20 [17 – 23]	40 [37 – 43]	50 [45 – 55]	0,4 [0,37 – 0,43]	0 [0 – 1,2]	8 [5,3 – 10,7]
Давление в легочной артерии более 30 мм рт. ст. (n=9)		20 [18 – 22]	32 [28 – 36]	35 [30 – 40]	0,4 [0,39 – 0,41]	1,5 [0 – 7]	4 [2,2 – 5,8]
Давление в легочной артерии менее 30 мм рт. ст. (n=26)		20 [19 – 21]	37 [34 – 39]	40 [37 – 43]	0,4 [0,38 – 0,42]	1,5 [0 – 5]	4 [2,4 – 5,6]

Новорожденные дети с врожденной пневмонией при воспалительных изменениях в плаценте (петрификаты, кальцинаты, мекониальная имбибиция), а также дети с признаками задержки внутриутробного развития в данном исследовании нуждались в более «жестких» параметрах ИВЛ, хотя продолжительность респираторной поддержки не отличалась у них от таковой по сравнению с другими детьми (таблица 1). Изменения в плаценте могут стать причиной полиорганной дисфункции/недостаточности в связи с развитием синдрома фетального воспалительного ответа, что требует дальнейшего изучения.

Данные, представленные в таблице 1, говорят о том, что дети от матерей, перенесших во время беременности острые инфекции или обострение хронических процессов (острые респираторные инфекции, обострение хронического тонзиллита, пиелонефрита, кольпиты, цервициты, бактериурия), несколько позже нуждались в респираторной поддержке, ниже были потребности в кислороде. Это, вероятно, обусловлено более тщательным наблюдением за беременной женщиной с признаками инфекции, а также за родильницей и новорожденным ребенком в раннем неонатальном периоде.

При родоразрешении путем экстренного кесарева сечения потребность в кислороде у детей была выше, а продолжительность ИВЛ дольше по сравнению с плановым кесаревым сечением и родами через естественные родовые пути (таблица 1).

Дети с уровнем лактата выше 2 ммоль/л более длительный период нуждались в респираторной поддержке (таблица 1).

У детей с легочной гипертензией (давление в легочной артерии более 30 мм рт. ст. по данным ЭХО-кардиографии) потребность в кислороде и частота дыхания были несколько ниже, чем у детей с давлением в легочной артерии ниже 30 мм рт. ст. (таблица 1).

У доношенных детей с врожденной пневмонией с целью инотропной терапии в данном исследовании использовались допамин и добутамин. Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что у детей с врожденной пневмонией при оценке по шкале Апгар менее 7 баллов, а также у детей с задержкой внутриутробного развития потребность в инотропной терапии продолжалась несколько дольше, чем у остальных детей.

У детей, матери которых во время беременности перенесли инфекционные процессы, потребность в кардиотонической поддержке была несколько дольше, двум детям (7%) потребовалось одновременно два кардиотоника (таблица 2).

У детей с уровнем лактата выше 2 ммоль/л потребность в инотропной терапии была дольше, чем у остальных детей, два ребенка (40%) нуждались в двух кардиотониках одновременно.

Данные, представленные в таблице 2, говорят о том, что при родах через естественные родовые пути, по сравнению с родоразрешением путем кесарева сечения, у детей с врожденной пневмонией выше была потребность в добутамине, двум детям (11%) потребовалось два кардиотоника одновременно. Это может говорить о том, что роды через естественные родовые пути более благоприятно сказываются на состоянии дыхательной системы, но менее благоприятно для системы кровообращения у доношенных детей с врожденной пневмонией.

Таблица 2 – Влияние перинатальных факторов на уровень инотропной терапии у доношенных новорожденных детей с врожденной пневмонией

Объемы и длительность кардиотонической терапии/ Перинатальные факторы		Потребность в допамине, мкг/кг в минуту		Потребность в добутамине, мкг/кг в минуту			Потребность в двух кардиотониках одновременно (допамин + добутамин)	Возраст начала потребности в кардиотонике, часы	Длительность кардиотонической поддержки, сутки
		5	7,5	5	7,5	10			
Оценка по шкале Апгар	Более 7 (n=21)	12 (57%)	2 (10%)	0	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	2 [0 – 4,6]	3 [2,2 – 3,8]
	4–7 (n=12)	5 (42%)	4 (33%)	2 (17%)	0	1 (8%)	1 (8%)	0	3 [2,1 – 3,9]
	0–3 (n=2)	0	2 (100%)	2 (100%)	0	0	0	0	4
Очаги инфекции и у матери во время беременности	Есть (n=27)	11 (41%)	5 (19%)	2 (7%)	1 (4%)	2 (7%)	2 (7%)	2 [0 – 4,2]	3 [2,3 – 3,7]
	Нет (n=8)	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)	0	0	0	0	2,5 [1,7 – 3,3]
Задержка внутриутробного развития (n=12)		2 (17%)	4 (33%)	4 (33%)	0	0	0	0 [0 – 1,4]	4 [3,2 – 4,8]
Соответствие массы тела сроку гестации (n=23)		13 (57%)	3 (13%)	0	1 (4%)	2 (9%)	2 (9%)	2 [0 – 4,5]	2,5 [1,8 – 3,2]
сЛас более 2 (n=5)		1 (20%)	3 (60%)	0	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	1 [0 – 2]	3,5 [0,9 – 6,1]
сЛас менее 2 (n=30)		14 (47%)	4 (13%)	4 (13%)	0	0	0	0 [0 – 2,1]	3 [2,6 – 3,4]
Роды через естественные родовые пути (n=19)		7 (37%)	3 (16%)	0	1 (5%)	2 (11%)	2 (11%)	1 [0 – 3,2]	3 [2,1 – 3,9]
Плановое кесарево сечение (n=5)		3 (60%)	0	0	0	0	0	6 [0,15]	3 [1,7 – 4,3]
Экстренное кесарево сечение (n=11)		5 (45%)	4 (36%)	4 (36%)	0	0	0	0 [0 – 1,8]	3 [2,1 – 3,9]

**Заключение.** Для прогностической оценки параметров респираторной поддержки и уровня инотропной терапии у новорожденных детей с врожденной пневмонией возможно использование перинатальных факторов, которые могут иметь разное влияние на дыхательную и сердечно-сосудистую системы.

#### **Литература**

1. Неонатология – национальное руководство [Текст] // Под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
2. Черняховский, О.Б. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска [Текст] / О.Б. Черняховский, И.В. Абрамова, О.Л. Полянчикова / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 1. – С. 80–88.
3. Геппе, Н.А. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей [Текст] / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков // Доктор. Ру. – 2009. – № 2. – С. 7–13.
4. Васильцева, А.П. Современное состояние проблемы сепсиса. Лечебные аспекты: учебно-методическое пособие [Текст] // А.П. Васильцева. – Минск: БелМАПО, 2013 – 253 с.
5. Гайтон, А.К. Медицинская физиология [Текст] / А.К. Гайтон, Дж.Э. Холл // Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрин. – М.: Логосфера, 2008. – 1296 с.
6. Кольман, Я. Наглядная биохимия. 4-е изд. [Текст] / Я. Кольман, К. Рём // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 469 с.
7. McGuire, W. Infection in the preterm infant [Text] / L. Clerihew, P.W. Fowle / BMJ. – 2004. – V. 2. – P. 329–41.
8. Duke, T. Neonatal pneumonia in developing countries [Text] // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. – 2005. – V. 5. – P. 90–94.

## **ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF PERINATAL FACTORS ON THE NECESSARY VOLUME OF INTENSIVE CARE IN NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA**

**Lamaka S.V., Shishko G.A., Mironov L.L.**

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

**Summary.** For prognostic evaluation of the required volume of intensive care in newborns with congenital pneumonia, it is advisable to use perinatal factors, including the Apgar score, the result of the placenta examination, the nature of the delivery.

**Key words:** perinatal factors, congenital pneumonia, intensive care.

*Поступила 06.07.2017*

## **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕАЛИЗАЦИИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

**Лысенко И.М., Косенкова Е.Г., Баркун Г.К.**

*УО «Витебский государственный медицинский университет»,  
г. Витебск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Было установлено, что физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции и у детей с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), по сравнению со здоровыми детьми и детьми с низкой степенью риска реализации внутриутробной инфекции. Следует считать ребенка инфицированным и назначить антибактериальную терапию сразу после рождения в случае манифестации инфекции у новорожденного (пневмония, менингоэнцефалит), а также при наличии высокой и средней степени риска реализации внутриутробного инфицирования и показателях гаптоглобина в пуповинной крови от 11,9 мг/л и более и/или СРБ ультрачувствительного от 0,6 мг/л и более, и/или антитромбина III от 36,7 мг/л и более. При показателях гаптоглобина ниже 11,9 мг/л и/или СРБ ультрачувствительного ниже 0,6 мг/л, и/или антитромбина III ниже 36,7 мг/л от назначения антибактериальной терапии следует воздержаться, оставив ребенка под наблюдением неонатолога, параллельно следует провести определение инфекционного агента методом ПЦР.

**Ключевые слова:** новорожденные, внутриутробная инфекция, белки острой фазы воспаления, прогнозирование.

**Введение.** Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении перинатальных инфекционно-воспалительных заболеваний, в структуре заболеваемости и смертности



детей первого года жизни сохраняется значительный удельный вес пациентов с данной патологией. Это может быть связано как с улучшением диагностики, так и с истинным распространением воздействия различных инфекционных агентов на детский организм [1,2].

Инфекции, специфичные для перинатального периода, имеют большое значение в патогенезе многих патологических состояний, формирующихся в последующие годы жизни детей [3]. При этом можно отметить значение таких изменений, вызванных внутриутробной инфекцией, как формирование мальформации мозга, дисплазии органов, дисфункции систем [4]. Однако у инфицированной матери может родиться и здоровый ребенок, т.е. без каких-либо симптомов заболевания, но проявления, связанные с инфицированием, могут диагностироваться значительно позже. Кроме того, не определены закономерности формирования патологических состояний при внутриутробном инфицировании не только в период новорожденности, но и в более поздние сроки. Вместе с тем, их изучение позволит определить объем медико-педагогических рекомендаций при наблюдении за такими детьми. Исследования, касающиеся изучения отсроченной патологии, единичны [5].

**Цель исследования:** Разработать и внедрить схему диагностики реализации внутриутробного инфицирования с клинической оценкой состояния здоровья новорожденных из группы риска с учетом определения белков острой фазы воспаления для прогнозирования отдаленных последствий неблагоприятного воздействия инфекции.

**Материалы и методы исследования.** Проанализирован преморбидный фон, акушерско-гинекологический анамнез, характер течения беременности и родов 238 женщин и состояние здоровья их 247 новорожденных детей (128 доношенных и 119 недоношенных). Выделено 3 группы детей: I группа – 76 женщин и рожденных ими 80 детей, имеющих клинические проявления реализованной внутриутробной инфекции (инфекции, специфичные для перинатального периода (ИСПП) – 46 (57,50±5,53%), врожденная пневмония – 29 (36,25±5,37%), врожденный кардит – 2 (2,50±1,75%), менингит – 2 (2,50±1,75%), сепсис – 1 (1,25±1,24%). В эту группу вошли 42 доношенных ребенка и 38 недоношенных детей; II группа – 79 женщин и 80 новорожденных с высокой степенью риска развития инфекции (по шкале Гнедько Т.В. и соавторы от 15 баллов и выше, по шкале Смирновой О.В. и соавторы от 5 баллов и выше), из них 36 доношенных и 44 недоношенных новорожденных; III группа или группа сравнения – 83 женщины и 87 новорожденных, имеющих низкий риск реализации внутриутробных инфекций (ВУИ) и без риска реализации ВУИ (по шкале Гнедько Т.В. и соавторы до 15 баллов, по шкале Смирновой О.В. и соавторы 1–4 балла), из них 41 доношенных и 46 недоношенных ребенка.

Проведены следующие диагностические исследования: сбор данных анамнеза (оценка данных акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей); оценка состояния ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар, масса, длина, окружности головы, груди, оценка неврологического статуса); течение раннего неонатального периода; лабораторное обследование новорожденных включало: общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови (определение общего содержания белка, глюкозы, мочевины, билирубина, определение содержания гаптоглобина, антитромбина III, ферритина, ультрачувствительного С-реактивного белка и свободного железа); инструментальные методы исследования: рентгенография органов грудной клетки; электрокардиографическое исследование; ультразвуковое исследование головного мозга, сердца, органов брюшной полости; методы специфической диагностики внутриутробных инфекций (бактериологическое обследование, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментный анализ. Методы исследования включали: определение маркеров острой фазы воспаления (гаптоглобин, антитромбин III и С-реактивный белок), морфологический метод, метод полимеразной цепной реакции.

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программы Microsoft Office 2003 и STATISTICA v10,0. Статистический анализ полученных результатов исследования включал как параметрические, так и непараметрические методы. ROC-анализ с применением программы AtteStat v12.0.5. Отношение шансов (ОШ) в группах и 95% доверительный интервал рассчитывались из четырехпольных таблиц сопряженности для каждого из наблюдений.

**Результаты исследования и обсуждение.** У беременных женщин I и II группы достоверно чаще прослеживается инфекционный анамнез на фоне более позднего возраста наступления беременности.

Новорожденные дети (247 человек) разделены по данным «Американской педиатрической ассоциации» на III группы: 1. 26–33 недели гестации – значительно недоношенные дети; 2. 34–36 недель гестации – почти доношенные дети; 3. 37 недель гестации и более – доношенные дети.

В зависимости от риска внутриутробного развития и срока гестации в каждой группе выделены 3 подгруппы: I – новорожденные дети, имеющие клинические проявления внутриутробного

инфицирования; II – новорожденные с высокой и средней степенью риска развития инфекции; III – здоровые новорожденные, имеющие низкий риск реализации ВУИ. Антропометрические измерения показали, что у детей с внутриутробной инфекцией и сроком гестации 26–33 недели, а так же 34–36 недель массо-ростовой коэффициент был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых детей с аналогичным сроком (35,2 [28,0; 39,4] и 41,1 [35,9; 51,9] в сравнении с 49,5 [40,3; 53,3] и 50,0 [45,4; 52,8]). Массо-ростовой коэффициент у доношенных детей с высоким риском внутриутробного инфицирования статистически ниже (63,2 [56,9; 71,7]), чем в группе сравнения (69,2 [67,6; 74,2]).

Первичная оценка витальных функций и степени тяжести асфиксии проводилась по шкале Апгар в конце 1-й и 5-й минуты жизни. Асфиксия умеренная выявлена у 74 (30,0±2,9%), тяжелая – у 3 (1,2±0,7%) детей. У новорожденных с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования и детей группы высокого риска реализации ВУИ асфиксия встречалась в три раза чаще, чем у детей с низким риском внутриутробного инфицирования и соответственно эти дети чаще нуждались в искусственной вентиляции легких. При оценке показателей крови выявлено, что у детей I и II группы количество лейкоцитов, процентное содержание нейтрофилов и эозинофилов достоверно больше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции и детей с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования достоверно ниже по сравнению со здоровыми и детьми с низкой степенью риска, а частота рождения в асфиксии, наоборот, в три раза чаще.

В своей работе в целях подтверждения диагноза внутриутробной инфекции мы использовали оценку показателей белков острой фазы воспаления, полимеразную цепную реакцию и показатели плацентарно-пуповинного комплекса. Нами проведено определение в пуповинной крови антитромбина III, гаптоглобина, С-реактивного белка ультрачувствительного, ферритина, сывороточного железа. При сравнении показателей белков острой фазы воспаления у детей основной группы (новорожденные с реализованной ВУИ) и детей группы сравнения можно отметить, что в основной группе имеется тенденция к увеличению гаптоглобина, С-реактивного белка ультрачувствительного, а содержание антитромбина III достоверно выше. Мы оценили уровни белков острой фазы воспаления и сывороточного железа пуповинной крови у обследованных детей. Однако полученные нами показатели не отражали взаимосвязи с реализацией инфекции, специфичной для перинатального периода. Поэтому, мы провели оценку искомых показателей с помощью ROC-анализа.

По результатам ROC-анализа получили характеристическую кривую зависимости уровня белков острой фазы воспаления (фактор чувствительности) от вероятности реализации инфекции, специфичной для перинатального периода при меньших цифровых значениях белков острой фазы воспаления (ложноположительный результат прогноза или фактор специфичности). Выбор оптимальной «точки разделения» – значение уровня белка острой фазы воспаления, которое обеспечивает максимальные значения чувствительности и специфичности проводили по точке перегиба кривой (максимально удаленная точка от линии равновероятного прогноза, для которого показатели чувствительности и специфичности равны 50,0%). В качестве положительного результата в проведенном исследовании рассматривали реализацию инфекции, специфичной для перинатального периода. Оптимальной «точкой разделения» для антитромбина III является величина 36,7 мг/л. В этой точке чувствительность равна 52,5%, а специфичность – составила 96,1%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,8, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. А, значит, при значениях антитромбина III 36,7 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП. Аналогичные данные получены в предсказании ИСПП исходя из значений гаптоглобина и СРБ у младенцев с ИСПП и без ее реализации. Оптимальной «точкой разделения» для гаптоглобина является величина 11,9 мг/л. В этой точке чувствительность равна 78,1%, а специфичность – составила 77,6%. AUC составляет 0,8, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Соответственно, при значениях гаптоглобина 11,9 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП. Оптимальной «точкой разделения» для СРБ является величина 0,6 мг/л. В этой точке чувствительность равна 63,9%, а специфичность – 70,8%. AUC составляет 0,7, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Поэтому, при значениях СРБ 0,6 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП. Несмотря на то, что все три вышеприведенных теста обладают высокой чувствительностью, для прогноза реализации ИСПП необходимо определять сразу три показателя (антитромбин III, гаптоглобин и СРБ), что, несомненно, улучшит прогнозную модель. Мы применили данную модель в клинической практике в реализации такой нозологии, как ИСПП. Всем новорожденным (25 человек, 1 группа), у которых уровень хотя бы

одного показателя был выше порогового была назначена традиционная антибактериальная терапия. Младенцам, у которых данные показатели находились ниже пороговых уровней (25 человек, 2 группа), антибактериальная терапия не назначалась. В первой группе ИСПП реализовалась у 24 новорожденных, во второй – у 4-х. Далее мы оценили показатель отношение шансов (ОШ) в зависимости от факта реализации ИСПП: 126,0 (95% ДИ 13,0–121,5,  $p < 0,0001$ ), т.е. шанс реализации ИСПП в первой группе в 126 раз больше, а возможность использования предложенной нами прогнозной модели подтверждается высокой статистической достоверностью. Кроме того, предложенная нами модель позволила избежать необоснованного назначения антибактериальной терапии в 84,0±7,3% случаев. Полученные научно обоснованные результаты позволят избежать ненужной полипрагмазии в лечении новорожденных группы риска реализации ВУИ.

Методом ПЦР мы детектировали ДНК *Ureaplasma urealyticum et parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *CMV*, *HSV 1/2 type*, *Candida albicans* в мазках из задней стенки глотки, взятых в первый день жизни у 116 новорожденных. Использовались диагностические тест-системы торговой марки АмплиСенс® (Россия). Моноинфекции регистрировалась в 24 случаях (20,7±3,8%) от всего исследованного материала, в 9 (7,8±2,5%) случаев в исследованных образцах выявлялась ДНК двух возбудителей. Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что чаще всего у новорожденных выявлялись *Ureaplasma urealyticum et parvum*, *Mycoplasma hominis* и *Candida albicans*. Отсутствие положительных результатов выявления *Chlamydia trachomatis* связана с массовым скринингом всех беременных женщин методом ИФА. Мы оценили уровень острофазных белков у детей с положительными результатами ПЦР и выявили, что среднее количество антитромбина III – 39,5±2,5 мг/л, гаптоглобина – 12,9±1,2 мг/л, С-реактивного белка ультрачувствительного 0,9±0,1 мг/л, что соответствует установленным нами критериям высокого риска инфекции, специфичной для перинатального периода (СРБ ультрачувствительного от 0,6 мг/л и более; гаптоглобина от 11,9 мг/л и более; антитромбина III от 36,7 и более).

Таким образом, использование молекулярно-биологического метода в диагностике ВУИ у новорожденных детей позволяет выявлять сочетанные и латентные инфекции, отслеживать персистенцию возбудителей в организме.

#### **Выводы**

1. Физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции и у детей с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми детьми и детьми с низкой степенью риска реализации внутриутробной инфекции.

2. Критерием высокого риска инфекции, специфичной для перинатального периода, является уровень гаптоглобина 11,9 мг/л и более; СРБ ультрачувствительного 0,6 мг/л и более; антитромбина III от 36,7 мг/л и более. Метод обладает высокой чувствительностью (52,5–78,05%) и специфичностью (70,8–96,1%).

3. Следует считать ребенка инфицированным и назначить антибактериальную терапию сразу после рождения в случае манифестации инфекции у новорожденного (пневмония, менингоэнцефалит), а также при наличии высокой и средней степени риска реализации внутриутробного инфицирования и показателях гаптоглобина в пуповинной крови от 11,9 мг/л и более и/или СРБ ультрачувствительного от 0,6 мг/л и более, и/или антитромбина III от 36,7 мг/л и более. При показателях гаптоглобина ниже 11,9 мг/л и/или СРБ ультрачувствительного ниже 0,6 мг/л, и/или антитромбина III ниже 36,7 мг/л от назначения антибактериальной терапии следует воздержаться, оставив ребенка под наблюдением неонатолога, параллельно следует провести определение инфекционного агента методом ПЦР.

#### **Литература**

1. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: монография / К. Фризе – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
2. Диагностика, профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных: учебно-методическое пособие / В.И. Краснопольский [и др.]. – М., 2011. – 19 с.
3. Абилова, Е.И. Определение риска манифестации ВУИ у детей / Е.И. Абилова // Современная педиатрия. – 2012. – Т. 46 – № 6. – С. 78–83.
4. Сидорова, И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учебное пособие. 3-е изд. / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 160 с.
5. Ткаченко, А.К. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения внутриутробных инфекций у новорожденных: учебно-методическое пособие / А.К. Ткаченко. – Минск, 2007. – 42 с.

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC CRITERIA FOR IMPLEMENTATION OF INTRAUTERINE INFECTION IN NEWBORNS AND THE FIRST YEAR BABIES

Lysenko I.M., Kosenkova E.G., Barkun G.K.

Vitebsk state medical university,  
Vitebsk, Republic of Belarus

**Summary.** It has been established that physical development in children with clinical manifestation of intrauterine infections and in children with high or moderate risk of the development of intrauterine infections is statistically lower in comparison with healthy children and children with low risk. The diagnosis of intrauterine infections was confirmed by estimation of the acute phase proteins, polymerase chain reaction and data of placenta-umbilical complex. The criteria of the obligatory and delayed administration of antibiotic therapy were set.

Mandatory and delayed criteria of the appointment of antibiotic therapy will rationally to rehabilitate children and reduce the number of cases of unjustified assignment of antibacterial therapy.

**Key words:** newborns, intrauterine infection, acute phase proteins, prognosing.

Поступила 14.06.2017

## РОЛЬ ДЕТСКОГО ГИНЕКОЛОГА В ВЫЯВЛЕНИИ ФАКТОРОВ РИСКА, ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Милош Т.С.<sup>1</sup>, Гутикова Л.В.<sup>1</sup>, Курбат Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ Гродненский областной исполнительный комитет

г. Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** В результате анализа статистических данных структурирована и проанализирована гинекологическая патология у девочек и девушек от 0–18 лет за 2016 год, наблюдающихся в Центрах репродуктивного здоровья детей и подростков г.Гродно. Установлено, что рост гинекологических заболеваний отмечается в возрасте 11–18 лет. Пик обращаемости детей к детским гинекологам амбулаторно-поликлинического звена приходится на возраст 3–7 лет (60%), в возрасте 11–15 лет выявлена наименьшая обращаемость девочек в гинекологические кабинеты (около 2%).

**Ключевые слова:** девочки-подростки, структура гинекологической патологии.

**Введение.** Девочки-подростки – это тот основной потенциал страны, который определяет демографическую ситуацию, генофонд нации, будущее государства. В любой стране уделяется большое внимание проблеме здоровья, здорового образа жизни и ответственного родительства. Кроме того, репродуктивное здоровье начинается не в период полового созревания или начала половых отношений, а формируется еще антенатально. Поэтому вопрос сохранения репродуктивного потенциала девочек и девушек очень актуален.

Однако, в настоящее время состояние здоровья девочек подросткового возраста характеризуется нарушением становления репродуктивной системы, значительным увеличением доли заболеваний с хроническим и рецидивирующим течением [1,2]. В подростковом периоде девочки, имеющие соматические заболевания, чаще страдают гинекологическими болезнями и нарушениями половой сферы. При этом, ускорение физического и полового развития, наблюдаемое в последние десятилетия, привели к снижению роли семьи для подростков, более раннему началу половой жизни. К сожалению, в настоящее время первый половой дебют приходился на 15–16 лет, а в некоторых случаях и на 14 лет [3]. По данным литературы экстрагенитальная и генитальная патология у сексуально активных девушек в 2,7 раза выше, чем у девочек, не живущих половой жизнью [4]. Поэтому охрана здоровья новорожденной девочки, девочки-подростка и женщины имеет стратегическое государственное значение.

Вышесказанное свидетельствует о необходимости совершенствования акушерско-гинекологической помощи девочкам и девочкам-подросткам в период становления их репродуктивной системы, что позволит максимально сохранить их здоровье.

Однако, мало изучено состояние репродуктивной системы девочек и девушек города Гродно. Кроме того, нет единого плана, позволяющего выявить факторы риска, обеспечить диагностику, профилактику и лечение нарушений функции репродуктивной системы.

**Цель исследования:** оценить состояние репродуктивной системы девочек и девушек города Гродно, выработать план для выявления факторов риска, диагностики, профилактики и лечения нарушений функции репродуктивной системы.

**Материал и методы исследования.** В Центрах репродуктивного здоровья детей и подростков г. Гродно за 2016 г. были обследованы 2557 девочек разных возрастов от 0–18 лет, находящихся под наблюдением и готовых соблюдать рекомендации врача относительно назначенной профилактики и терапии. Структуризация гинекологической патологии девочек и девушек проводилась на основании статистических данных, полученных в Центрах репродуктивного здоровья детей и подростков г. Гродно.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием при описании относительной частоты бинарного признака расчета доверительного интервала (95% ДИ) по формулам Клоппера–Пирсона (Clopper–Pearson interval).

**Результаты исследования и обсуждение.** В структуре гинекологической заболеваемости девочек 6 лет чаще встречаются такие заболевания как вульвиты 22% (95% ДИ 31,3–72,4), вульвовагиниты 13% (95% ДИ 11,3–42,6), синехии малых половых губ 20% (95% ДИ 41,3–82,2). Среди девочек 11–12 лет вульвовагиниты 18% (95% ДИ 11,3–32,2), дисфункция яичников 20% (95% ДИ 15,3–57,6), альгодисменорея 23% (95% ДИ 19,3–35,2). Далее следуют задержка полового развития (от 1 до 9%), травмы половых органов (от 0,9 до 3%), новообразования половых органов (от 0,2 до 1,5%) и пороки развития половых органов (от 0,1 до 1%).

У девочек-подростков гинекологические заболевания распределены следующим образом 36,2% (95% ДИ 29,9–42,6), нарушение менструального цикла в 28,8 % (95% ДИ 19,9–38,8), мастопатии – 1,3 % (95% ДИ 1,1–3,2).

Анализ структуры гинекологической заболеваемости у девочек показывает, что в течение первых трех лет жизни самыми частыми гинекологическими патологиями являются: синехии малых половых губ, воспалительные заболевания половых органов, аллергический вульвит. В дошкольном и школьном возрасте на первое место выходят воспалительные заболевания гениталий, существенную роль в структуре гинекологической заболеваемости приобретают травмы половых органов. С 11 лет на первое место выходят нарушения менструального цикла. В настоящее время к 15-летнему возрасту сексуальный дебют имеют 4,2% (95% ДИ 1,9–5,8) девушек.

**Выводы.** Частота гинекологических заболеваний возрастает в возрасте 11–18 лет, поскольку именно в этом возрасте активизируется активная гормональная деятельность яичников и гонадотропная функция гипоталамо-гипофизарного комплекса. Наибольший процент обращения детей к детским гинекологам амбулаторно-поликлинического звена приходится на возраст 3–7 лет (60%), а в возрасте 11–15 лет отмечается наименьшая обращаемость девочек в гинекологические кабинеты (около 2%). Разработан план по снижению частоты встречаемости гинекологической патологии среди детей и подростков: проведения санитарно-просветительской работы среди подростков (пропаганда здорового образа жизни, пропаганда института семьи), борьбы с ранним началом половой жизни среди подростков, с беспорядочными половыми связями, профилактика ранней беременности (информирование подростков о средствах контрацепции), борьба с алкогольной, табако- и наркозависимостью среди подростков, психологическая и медицинская помощь детям и подросткам, пострадавшим от сексуального насилия. Обеспечение повышения уровня знаний врачей педиатров, детских хирургов, урологов-андрологов, эндокринологов о возможных проблемах в репродуктивном здоровье детей и подростков путем проведения совместных заседаний и конференций. Соблюдение преемственности в оказании медицинской помощи, своевременное направление к специалистам (детскому гинекологу, детскому урологу), продолжение проведения программы диспансеризации, с обязательным участием в диспансеризации школьников, гинеколога детского и подросткового возраста. Организация обеспечения всем необходимым оборудованием и оснащением кабинетов детского гинеколога в соответствии с нормативами и потребностями. Консолидация работы всех гинекологов детского и подросткового возраста путем проведения совместных заседаний, конференций, а также необходимость продолжать развитие службы планирования семьи, взаимодействие социальных служб, системы образования и здравоохранения.

#### **Литература**

1. Гуркин, Ю. А. Гинекология подростков: Руководство для врачей / Ю. А. Гуркин – СПб: ИКФ Фолиант, 2000. – 574 с.
2. Щеплягина, Л. А. Морфофункциональные особенности подросткового возраста / Л. А. Щеплягина [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 1999. – № 2. – С. 31–36.
3. Загорельская, Л. Г. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у девочек подросткового возраста в зависимости от состояния их здоровья: автореф. дис. ... кан. мед. наук / Л. Г. Загорельская – Уфа. – 2002. – 24 с.
4. Кудина, О. Л. Оказание медицинской помощи девочкам-подросткам с нарушениями репродуктивной системы / О. Л. Кудина, О. А. Пересада. – Методические рекомендации. – Мн.: БелМАПО, 2005. – 28 с.

## THE ROLE OF CHILDREN'S GYNECOLOGIST IN THE DETECTION OF RISK FACTORS, DIAGNOSTICS, PREVENTION AND TREATMENT OF INFRINGEMENT FUNCTIONS OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

Milosh T.S.<sup>1</sup>, Gutikova L.V.<sup>1</sup>, Kurbat E.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University  
Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno Regional Executive Committee  
Grodno, Republic of Belarus

**Summary.** As a result of the analysis of statistical data, the gynecological pathology in girls and girls from 0–18 years for 2016, observed at the Reproductive Health Centers of Children and Adolescents in Grodno, is structured and analyzed. It is established that the growth of gynecological diseases is observed at the age of 11–18 years. The peak of the appeal of children to pediatric gynecologists of out-patient polyclinic link is at the age of 3–7 years (60%), at the age of 11–15 years the lowest appeal of girls to gynecological rooms (about 2%) was revealed.

**Key words:** girls, adolescents, the structure of gynecological pathology.

Поступила 20.06.2017

## ПОСТНАТАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Пальцева А.И.<sup>1</sup>, Синица Л.Н.<sup>1</sup>, Пестерняк Ю.А.<sup>1</sup>, Зверко В.Л.<sup>2</sup>, Пономаренко С.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,  
г. Гродно, Республика Беларусь

**Резюме.** Проведено клиническое обследование и клиничко-катамнестическое наблюдение за недоношенными новорожденными. Изучен катамнез 168 детей, оценены уровень физического развития и состояние здоровья к 2–3 годам жизни. Среди недоношенных преобладали дети, родившиеся в сроке 35–36 недель. Преобладающим методом родоразрешения явилась операция кесарево сечение. Все женщины, родившие недоношенных детей, имели соматическую и акушерско-гинекологическую патологию. Дети, родившиеся преждевременно, имели достоверно более частую ( $p < 0,05$ ) задержку моторного развития: среди недоношенных часто болеющие на первом году жизни составили 27,3% детей: физическое развитие к первому году жизни среднее гармоничное отмечено у 93,3%, среднее дисгармоничное – у 6,7%.

**Ключевые слова:** новорожденные, недоношенные дети, катамнез.

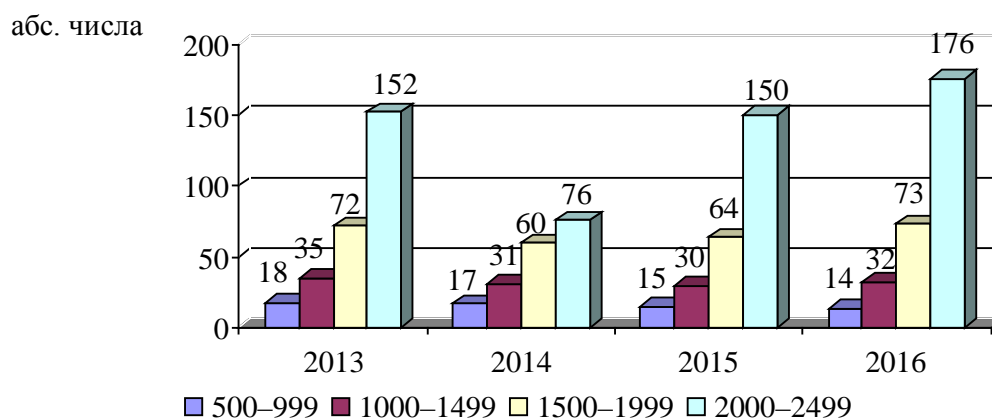
**Введение.** По данным экспертов ВОЗ в мире ежегодно рождается около 20 000 000 маловесных детей. Низкий вес при рождении является причиной 60–80% всех неонатальных смертей. Смертность детей, родившихся до 32 недель гестации, составляет около 15%. У 10–15% выживших отмечаются тяжелые отклонения в центральной нервной системе (ЦНС) [1]. Однако, несмотря на более частую заболеваемость на первом году жизни, выхаживание этих детей является благородным и гуманным делом. Истории известны среди недоношенных гении и великие люди. Это Б. Наполеон, родившийся с экстремально низкой массой тела (900,0 г), И. Ньютон, Д.И. Менделеев, Байрон, А.В. Суворов, Ч. Дарвин, Руссо, Моцарт, Гете, Шиллер, Леонардо да Винчи, В. Черчилль, Вивальди, Людовик I, В.И. Чапаев, Вольтер и др., обессмертившие свои имена величайшими творениями в искусстве и науке. Успешное выхаживание недоношенных детей – одна из важнейших задач неонатологии на современном этапе [2]. В последние годы в Гродненском областном клиническом перинатальном центре количество детей, родившихся недоношенными, остается постоянным и составляет 4,4–4,9% от всех родившихся. На детей с экстремально низкой массой тела приходится 0,3–0,4% от всех родившихся и 6,4% от количества родившихся недоношенными. В УЗ «ГОКПЦ» в период с 2013 по 2016 годы родилось 1015 маловесных детей, из них с очень низкой и экстремально низкой массой тела – 192 ребенка. Благодаря оптимизации перинатальной помощи показатели выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела улучшились, что сделало проблему дальнейшего выхаживания этих детей актуальной для всей педиатрической службы [3].

**Цель исследования:** изучение перинатальных факторов риска и их роль в развитии недоношенных детей в постнатальном периоде.

**Материалы исследования и методы.** Под наблюдением находилось 1015 маловесных детей. Проанализировано 168 медицинских карт амбулаторного пациента (0–3 года), родившихся недоношенными. При анализе историй развития ребенка и стационарных карт пациента оценивались: физическое и нервно-психическое развитие; заболеваемость; экстрагенитальная патология и гинекологические заболевания матери; течение беременности и родов; возраст родителей и их социальное положение. Эксперты ВОЗ определяют физическое развитие как один из основополагающих критериев в комплексной оценке состояния здоровья. Для оценки физического развития использовали центильные кривые параметров развития в зависимости от гестационного возраста, предложенные Фентоном в 2013 году. Шаг веса ребенка составляет 100,0 г, шаг роста и окружности головы – 1 см. Физическое развитие детей на амбулаторном этапе оценивалось по скорректированному возрасту, который рассчитывался до 2 лет [4].

**Результаты исследования и обсуждение.** В данное исследование включены недоношенные дети с массой тела от 500,0 г до 2500,0 г сроком гестации от 22 до 36 недель.

Динамика частоты рождения маловесных детей в УЗ «ГОКПЦ» в течение 2013–2016 г представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Динамика частоты рождения маловесных детей в УЗ «ГОКПЦ»**

Следует отметить, что частота рождения детей с экстремально низкой массой тела имеет тенденцию к снижению с 2013 по 2016 год. Удельный вес детей с экстремально низкой массой тела в 2013 году составил 0,44%, в 2016 году – 0,31%, в то время как детей с очень низкой и низкой массой тела остается стабильным (0,85–0,71% и 1,75–3,96%, соответственно). Среди 1015 недоношенных преобладают дети с массой тела от 2 до 2,5 кг (54,6%).

Анализ возрастного состава женщин, родивших преждевременно, показал, что все они были в благоприятном репродуктивном возрасте 24–30 лет. Возраст отцов недоношенных детей составлял 33–44 года.

Беременность была незапланированной у 93,0% семей, только 7,0% семей планировали данную беременность и им проведена преконцептивная подготовка.

При анализе экстрагенитальной патологии выявлено, что 61,2% матерей во время беременности перенесли острую респираторную вирусную (ОРВИ), герпетическую и цитомегаловирусную инфекции, что могло быть одним из основных факторов преждевременных родов. Среди инфекций лидировала ОРВИ (45,2% случаев), проявляющаяся в основном подъемом температуры тела и катаральными явлениями, второе место принадлежит герпетической инфекции (12,2%). Цитомегаловирусная инфекция выявлена у 3,6% беременных.

Среди гинекологических заболеваний преобладающее большинство случаев приходится на инфекции, передающиеся половым путем, и эрозию шейки матки, диагностированные у 32,5% и у 34,6% женщин, соответственно. У каждой четвертой женщины выявлен кольпит и у 9,4% – другие заболевания женской половой сферы.

У 46,0% женщин беременность протекала с угрозой прерывания, 21,0% – с гестозами, 29,0% – с хронической фето-плацентарной недостаточностью.

Путем операции кесарева сечения родилось 77,4% детей в 2013 году, 78,4% – в 2014 году, 80,2% – в 2015 году и 80,7% – в 2016 году.

Таблица – Заболеваемость новорожденных в раннем неонатальном периоде (абс. числа)

Наименование показателя	2013 год	2014 год	2015 год	2016 год
врожденные аномалии	20	27	14	24
замедление роста и недостаточность питания	27	25	31	7
внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах	4	–	–	–
синдром респираторного расстройства и другие респираторные состояния	145	134	134	150
врожденная пневмония	34	37	54	36
инфекции, специфичные для перинатального периода	30	24	19	21
сепсис новорожденных	3	–	–	–
гемолитическая болезнь, обусловленная изоиммунизацией	2	6	2	4
другие виды неонатальных желтух	6	4	–	4
эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ	2	–	–	–
перинатальные гематологические нарушения	25	21	20	10
прочие нарушения церебрального статуса у новорожденного	30	12	18	8
прочие состояния, возникающие в перинатальном периоде	11	5	17	6

Как следует из таблицы, частота врожденных аномалий у недоношенных новорожденных находится на стабильном уровне в течение последних 4 лет. Наименьшее число врожденных аномалий наблюдалось у недоношенных новорожденных в 2015 году. На первом месте среди заболеваний стоят отдельные состояния перинатального периода, среди которых лидируют респираторный дистресс-синдром, врожденная пневмония, гематологические нарушения.

Частота рождения детей с низкой и экстремально низкой массой тела, заболеваемость в раннем неонатальном периоде определяют актуальность изучения развития данной категории детей в катамнезе.

После стабилизации состояния и выписки из стационара у недоношенных отмечалось ускорение роста, так называемый «догоняющий» рост, который требовал соответствующей нутритивной поддержки на этапе выхаживания. Дети, «догнавшие» свой центильный коридор к 6–9 месяцам скорректированного возраста, имели лучшее нервно-психическое развитие – 34,0%. У 93,3% младенцев к 1 году отмечалось среднее гармоничное физическое развитие, у 6,7% – среднее дисгармоничное.

Основными патологиями недоношенных детей на первом году жизни являются: задержка моторного развития (62,2%), малые аномалии развития сердца и ретинопатия недоношенных (3,3%).

В структуре заболеваемости недоношенных детей на первом году жизни первое место занимают ОРВИ, второе – анемии, третье – дисбактериоз кишечника.

На протяжении первого года жизни, часто болеющих насчитывается 27,3% из общего количества обследованных детей.

К концу первого года жизни 94,8% детей отнесены к II Б группе здоровья, 5,2% – к IV группе.

Таким образом, как следует из результатов анализа, преждевременно рожали женщины, имеющие соматическую и акушерско-гинекологическую патологию в основном при unplanned беременности. Родоразрешение в 77 % случаев в 2013 году и до 87% в 2016 проведено путем операции кесарево сечение. В период ранней адаптации недоношенные новорожденные нуждались в оказании высокотехнологичной медицинской помощи в связи с респираторными проблемами, врожденной инфекцией, церебральными нарушениями. Физическое развитие к первому году среднее гармоничное отмечено у 93,3% и среднее дисгармоничное у 6,7% детей. Недоношенные «догнавшие» нормативные показатели физического развития к 6–9 месяцам скорректированного возраста имели значительно лучший неврологический статус. Задержка психомоторного развития у новорожденных, родившихся



преждевременно наблюдалась у 62,2% всех недоношенных. Часто болеющие дети на 1 -м году жизни составили 27,3%.

**Вывод.** Проведенные исследования диктуют необходимость повышения уровня медицинских знаний среди населения и целесообразности планирования беременности для профилактики преждевременных родов. Несмотря на высокую терапевтическую стоимость выхаживания новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, более частую заболеваемость на первом году жизни, выхаживание этих детей является благородным и гуманным делом. Возможно среди этих крох будут не только достойные граждане нашей страны, но и гении, и великие люди.

#### **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. Байбарина, Е.Н. Достижения и перспективы выхаживания детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е.Н. Байбарина, Д.Н. Дегтярев // *Современные подходы к выхаживанию недоношенных детей: материалы научно-практ. конф.* – Москва, 2010. – С. 5.
3. Алямовская, Г.А. Особенности физического развития глубоко недоношенных детей на первом году жизни / Г.А. Алямовская, Е.С. Кешишян, Е.С. Сахарова // *Вестник современной клинической медицины.* – 2013. – Т. 6, вып.6. – С. 6–14.
4. Fenton, T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // *BMC Pediatrics.* – 2013. – URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/59>.

### **POSTNATAL DEVELOPMENT OF PREMATURELY BORN NEWBORNS**

**Paltseva A.I.<sup>1</sup>, Sinitsa L.N.<sup>1</sup>, Pesternyak Yu.A.<sup>1</sup>, Zverko V.L.<sup>2</sup>, Ponomarenko S.M.<sup>2</sup>**

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

**Summary.** Clinical examination and follow-up observation over prematurely born newborns was made. The catamnesis of 168 children was studied, the level of physical development and the state of health by 2–3 years of life was estimated. Among the premature babies, born in the period of 35–36 weeks, prevailed. The prevailing method of delivery was operation of Cesarean section. All women who gave birth to prematurely born children had somatic and obstetric and gynecologic pathology. The children who were born prematurely had authentically more frequent delay of motor development. Among premature babies 27,3% made group often ill at the age of 1 year. Physical development by first year of life an average harmonious was noted at 93,3%, an average disharmonious – at 6,7%.

**Key words:** newborn, prematurely born children, catamnesis.

*Поступила 16.06.2017*

### **ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**

**Парамонова Н.С., Синица Л.Н.**

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

**Резюме.** На основании клинико-лабораторных данных, полученных из медицинских карт стационарного пациента, были определены факторы риска развития фиброза легочной ткани у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. Установлено, что статистически значимыми факторами риска в антенатальном периоде явились маловодие, многоводие, инфекционные заболевания матери, задержка внутриутробного развития плода и длительный безводный промежуток. В неонатальный период у исследуемой группы детей достоверно чаще развивался синдром дыхательных расстройств требовалась продленная искусственная вентиляция легких, повторные реинтубации и длительная оксигенотерапия. Имелось тяжелое поражение ЦНС: внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени, перивентрикулярная лейкомаляция, судорожный синдром и гипертензионно-гидроцефальный синдром.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия, факторы риска.

**Введение.** Заболевания бронхолегочной системы занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и грудных детей [1, 2]. Для неонатального периода характерно развитие такой патологии как бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая формируется преимущественно у недоношенных детей, имеет хроническое течение и может стать причиной отдаленной летальности от легочных причин [2].

В экономически развитых государствах частота преждевременных родов составляет 5–7% и в течение последних нескольких десятилетий тенденции к снижению этого показателя не отмечается [3]. У детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении частота формирования БЛД достигает 50% и является одной из основных причин смертности этих пациентов [3, 4]. У младенцев с гестационным возрастом менее 29 недели и массой при рождении менее 750,0 г частота формирования БЛД может достигать 65–67%, в то время как при гестационном возрасте более 32 недели и массой при рождении более 1250,0г – всего лишь 1–3,6% [4].

Согласно современным данным, бронхолегочная дисплазия – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) и/или пневмонии. Оно протекает с поражением бронхиол и паренхимы легких, с развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности, характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [3]. В зависимости от срока гестации при рождении выделяют БЛД недоношенных и доношенных. В свою очередь, БЛД недоношенных может протекать в классической и новой форме. Классическая форма развивается у недоношенных детей, которым не назначали препараты сурфактанта для профилактики РДС, и которые подвергались «жестким» режимам искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [5, 6]. В основе классической формы БЛД лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом при проведении ИВЛ, ведущее к системной воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу легочной ткани и эмфиземе [5]. Новая форма формируется у детей с гестационным возрастом менее 32 недели, у которых применялись препараты сурфактанта для профилактики РДС, а респираторная поддержка была щадящей [6, 7]. Отмечается тенденция к увеличению числа случаев формирования новой формы БЛД у недоношенных детей, что связано, по-видимому, с совершенствованием методов респираторной поддержки на современном этапе [3].

Существует множество факторов, которые могут вызвать рождение недоношенного ребенка, поэтому на антенатальном этапе возникает необходимость увеличить степень зрелости легочной ткани новорожденных, в частности с помощью применения глюкокортикоидов [8]. Исследования показали, что глюкокортикоидные рецепторы присутствуют в легких плода, и глюкокортикоиды стимулируют дифференциацию клеток и синтез сурфактанта, увеличивают число альвеолоцитов 2 типа с одновременной интенсификацией их функции. Основной функцией сурфактанта является снижение поверхностного натяжения альвеол и препятствие их спадению на выдохе [9].

Определенную роль в патогенезе дыхательных расстройств у новорожденных играет внутриутробная и постнатальная гипоксия, в результате у ребенка развивается гиперкапния, гипоксия и ацидоз [10]. Эти метаболические нарушения приводят к спазму легочных артериол и шунтированию крови через фетальные коммуникации, в результате чего снижается легочный кровоток, приводя к ишемии альвеолоцитов и эндотелия сосудистого русла, и еще большему снижению синтеза сурфактанта [9, 10]. У недоношенных детей с РДС в итоге развиваются тяжелые метаболические нарушения [7]. Именно от этого у недоношенных новорожденных, особенно экстремально незрелых, отмечается выраженная реакция на высокую концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси, которая проявляется воспалением, а затем и остановкой роста альвеол с последующим развитием БЛД [6, 7].

Установление роли сурфактанта и морфофункциональная незрелость органов дыхания послужили основанием для внедрения в лечение РДС сурфактантной заместительной терапии [9]. Использование сурфактантов приводит к улучшению легочного газообмена, снижает количество осложнений интенсивной терапии (синдром утечки воздуха, БЛД, уменьшает летальность) [9]. Однако в ряде исследований замечено, что применение экзогенных сурфактантов не полностью оправдывает возлагаемые на него надежды, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [9, 10].

Таким образом, несмотря на достаточный прогресс в понимании, диагностике, профилактике и лечении респираторных проблем у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде, в настоящее время остаются не раскрытыми некоторые патогенетические механизмы формирования бронхолегочной дисплазии.

**Цель исследования:** по данным ретроспективного анализа медицинских карт стационарного пациента определить факторы риска развития фиброза легочной ткани у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования явились медицинские карты стационарного пациента 150 недоношенных детей, находившихся на лечении в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр» и в дальнейшем выживавшие в УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2007 по 2016 годы. Возраст детей составлял от 1 мес. до 1 года. Для решения поставленных задач все пациенты разделены на 2 группы: основную группу (1) составил 91 недоношенный ребенок (65 мальчиков и 26 девочек,  $p < 0,05$ ) с клиническим диагнозом бронхолегочная дисплазия. Согласно критериям оценки степени тяжести легкая степень тяжести встречалась у 14 (15,4%) детей, средняя степень – у 61 (67%) и тяжелая – у 16 (17,6%) детей. В группу 2 включено 59 недоношенных детей (33 мальчика и 26 девочек), у которых не сформировалась бронхолегочная дисплазия.

Критериями включения в исследование явились: возраст детей от 0 до 1 года, подтвержденный диагноз бронхолегочной дисплазии. Критериями невключения явились сопутствующие врожденные пороки развития, способные оказать влияние на течение основного заболевания, нерегулярное диспансерное наблюдение и невыполнение рекомендаций лечащего врача.

При проведении ретроспективного анализа медицинской документации оценивались: состояние здоровья матери – возраст, наличие экстрагенитальной и генитальной патологии, акушерский и инфекционный анамнезы; особенности течения родов; клиническая характеристика ребенка (гестационный возраст, наличие и длительность респираторной и кислородотерапии и методы ее проведения, наличие сопутствующей и сочетанной патологии у новорожденных, проведение профилактики развития БЛД и степени тяжести заболевания. Были проанализированы результаты общеклинических лабораторных обследований; ИФА и ПЦР на TORCH-комплекс, результаты инструментальных исследований, в т.ч. ЭКГ, ЭхоКГ (в т.ч. наличие фетальных коммуникаций), УЗИ органов брюшной полости и почек, нейросонография (НСГ), стандартное рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica-10.0», Microsoft Excel 2010. Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили путем построения гистограмм, а также с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представляли в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение количественного признака,  $SD$  – стандартное отклонение среднего. Различия между группами выявлялись при помощи критерия  $\chi^2$ , критерия Стьюдента. Использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна-Уитни (сравнение двух независимых переменных). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки относительного риска (ОР) использовался расчет отношения шансов и его 95% доверительный интервал. К числу наиболее значимых факторов были отнесены информативные признаки со значением ОР более 1,0. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмана и статистики Кендалла.

**Результаты исследования и обсуждение.** Было установлено, что дети 1 группы родились у женщин, средний возраст которых составил 27 (16;39) лет, в группе 2–26 (19;36) лет. Количество беременностей в группе детей с БЛД в среднем – 3 (1;13), родов 2 (1;6), в группе сравнения 2 (1;6), 1 (1;6) соответственно. Настоящая беременность у женщин исследуемых групп протекала на фоне соматической патологии (таблица 1).

Таблица 1– Структура патологии матерей обследованных детей, абс (%)

Соматические заболевания	1 группа n=91	2 группа n=59	p	ОР	$\chi^2$
Сердечно-сосудистая патология	14 (15,7)	6 (10,2)	0,45	1,52	1,073
Железодефицитная анемия	17 (18,1)*	4 (7,3)	0,04	2,47	4,169
Пиелонефрит, цистит	25 (27,2)	11 (19,1)	0,2	1,42	1,572
ОРИ во время беременности	15 (16,5)	4 (7,3)	0,05	2,36	3,194
Неспецифический кольпит	14 (14,8)	5 (8,8)	0,23	1,68	1,439

Анализ антенатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии подтвердил известные данные о предрасполагающих и причинных факторах, которые способствуют развитию данной патологии независимо от формы заболевания. Для формирования бронхолегочной дисплазии

статистически значимыми оказались такие антенатальные факторы, как маловодие (ОР=2,29), многоводие (ОР=7,06), инфекционные заболевания матери (ОР=2,14), задержка внутриутробного развития плода (ОР=9,58) и длительный безводный промежуток (ОР=2,39).

Установлено, что статистически чаще внутриутробно у детей основной группы развивалась хроническая внутриутробная гипоксия плода ( $p=0,0002$ ). Синдром задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) был в группе детей, сформировавших БЛД, у 25 (27,2%) младенцев против 9 (14,7%) в группе сравнения ( $p=0,04$ ). При этом задержка внутриутробного развития 3 степени встречалась у 7 (7,4%) детей, развивших в дальнейшем БЛД ( $p=0,02$ ).

Антенатальная профилактика синдрома дыхательных расстройств (СДР) у новорожденных в 1-й группе проводилась дексаметазоном в полном объеме (24 мг суммарная доза) у 71,4% женщин 1-й группы, в неполном объеме у 5,5%, не проведена в 23,1% случаев. Отсутствие профилактики СДР связано с невозможностью пролонгировать беременность на момент поступления беременных в стационар. Во 2-й группе профилактика СДР дексаметазоном проведена в полном объеме у 64,4% женщин, в неполном объеме у 10,2% и не проведена в 25,4% случаев. Достоверных различий по данному аспекту анамнеза не выявлено.

Практически у всех женщин (93,3%) в обследованных группах беременность закончилась родоразрешением путем операции кесарева сечения. Все женщины оперированы по экстренным показаниям в связи с осложненным течением беременности и ухудшением состояния плода. Преждевременная отслойка плаценты (ОР=1,68) встречалась относительно часто в основной группе.

При анализе гестационного возраста в 1-й группе в сроке 28 недель и менее родилось 60,6% детей, 29–31 недель – 33,1%, более 32 недели – 6,3%. Вторая группа была сопоставима по гестационному возрасту с основной группой: 28 недель и менее – 33,3%, 29–31 неделя – 56,7%, более 32 недель – 6,7%.

При анализе массы тела при рождении установлено, что в 1-й группе с массой тела равной 1000,0 г и менее родилось 54,5% детей; с массой более 1000,0 г – 54,5%. Однако с массой более 1250,0 г – только 15,2% новорожденных. В группе сравнения дети с ЭНМТ составили 66,7%, более 1000,0 г – 33,3%. Среди детей с массой более 1000,0 г 60% детей имели массу более 1250,0 г и 40% – от 1000,0 до 1250,0 г. Таким образом, большая часть младенцев, у которых сформировалась БЛД, имели экстремально низкую массу тела.

На следующем этапе нами изучено течение раннего неонатального периода у недоношенных детей. Состояние при рождении у всех недоношенных детей оценено как тяжелое, обусловленное развитием дыхательной недостаточности с первых минут жизни, неврологическими проявлениями (симптом угнетения ЦНС, реже в сочетании с судорожным синдромом), морфофункциональной незрелостью на фоне недоношенности. Клиническая картина дыхательных расстройств развилась у 135 детей (90,0%) в течение первых часов жизни после рождения и проявлялась прогрессированием дыхательной недостаточности: одышкой 70–90 дыхательных движений в минуту, усилением цианоза, на фоне неравномерно ослабленного дыхания наличием крепитирующих хрипов в легких. В группе детей, сформировавших БЛД, дыхательные расстройства развились в 98,2 % случаев, в группе сравнения у 46 (78%) пациентов ( $p<0,05$ , ОР=1,9).

Сурфактантную терапию получили все дети из 1-й группы и 93,2% детей из второй группы. Все дети получили сурфактант в дозе 100–200 мг/кг по фосфолипидам. Проведен анализ количества потребовавшихся введений сурфактанта одному ребенку (таблица 2).

Таблица 2 – Анализ необходимости в сурфактантной терапии у недоношенных детей, абс. (%)

Количество введений сурфактантов	1 группа, n=91	2 группа, n=59	p
1 раз	46 (50,5)	51 (92,7)	<0,001
2 раза	37 (40,7)	1 (1,8)	<0,05
3 раза	8 (8,8)	3 (5,5)	>0,05

Всем детям сурфактантная терапия проводилась в первые 4 дня жизни, причем 1-е введение у 87,9% детей 1-й группы и у 90,0% новорожденных 2-й группы выполнено в течение 1-го часа жизни. Таким образом, каждый второй ребенок из сформировавших в дальнейшем БЛД потребовал повторных введений сурфактанта. В тоже время дети второй группы в подавляющем большинстве не нуждались в повторной терапии сурфактантом.

В связи с развитием тяжелой дыхательной недостаточности новорожденные дети требовали проведения ИВЛ, чаще в основной группе 86 (94,2%) младенцев, чем в группе сравнения у 30 (50,8%) новорожденных ( $p<0,05$ , ОР=1,88).

При оценке сроков вентиляции, отмечено, что в более длительной ИВЛ нуждались дети основной группы, где средние сроки составили  $21,8 \pm 5,1$  дней, в группе сравнения –  $7,7 \pm 2,1$  дней, что являлось одним из прогностических факторов риска для формирования БЛД ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание, что дети, у которых сформировалась БЛД, за период нахождения в стационаре в 55 случаях (64,0%) имели факт повторных реинтубаций по поводу дыхательной недостаточности против 4 (7,3%) случаев в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Так же в группе детей с БЛД имело место осложнение ИВЛ в виде развития пневмоторакса у 4 младенцев. После инвазивной вентиляции 78 (64,4%) новорожденным проводилась вспомогательная вентиляция легких (ВВЛ), назальный СРАР (continuous positive air way pressure), средние сроки его составили  $3,4 \pm 1,9$  дней в группе детей с БЛД против  $1,7 \pm 0,4$  дней в группе сравнения ( $p = 0,007$ ). В дальнейшем 97 (84,2%) детей требовали пролонгированной оксигенотерапии через маску или дотацией в кювез в средние сроки  $18,7 \pm 6,1$  дней в основной группе и  $3,6 \pm 1,0$  дней в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Профилактика БЛД новорожденным детям проводилась путем назначения дексаметазона внутривенно курсом на 9 дней. Она проводилась детям с 12–14 суток жизни, которые продолжали нуждаться в ИВЛ и не имели выраженных инфекционных проявлений. В 1-й группе дексаметазон с целью профилактики БЛД получали 22 ребенка (66,7%), во второй группе 4 детей (13,3%).

В раннем неонатальном периоде недоношенные дети имели неврологические нарушения, гемодинамические проблемы, дисфункцию желудочно-кишечного тракта (срывы энтерального кормления, синдром абдоминальной дистензии, некротический энтероколит), геморрагический синдром. Неврологическая симптоматика отмечалась в виде синдрома угнетения ЦНС у 72 (79,3%) детей основной группы и 33 (55,8%) младенцев группы сравнения ( $p = 0,0006$ ), в меньшей степени имел место синдром возбуждения в 11,5% (11) случаях и в 13,2% (8), соответственно. Статистически значимый судорожный синдром у 16 (17,3%) детей, которые в дальнейшем имели БЛД ( $p = 0,05$ ,  $OR = 2,95$ ) против 3 (5,8%) детей группы сравнения.

Тяжесть состояния детей усугублялась геморрагическим поражением ЦНС в форме внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК), в том числе 3 степени ( $p = 0,05$ ,  $OR = 2,80$ ), с развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома ( $p = 0,01$ ,  $OR = 2,72$ ) и формированием перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ) ( $p < 0,05$ ) в группе детей с БЛД, а в группе сравнения у недоношенных регистрировалось гипоксически-ишемическое поражение ЦНС ( $p < 0,0001$ ).

#### **Выводы**

1. Формированию БЛД в группе недоношенных детей способствовало: наличие соматической заболеваемости у женщин, осложненное течение беременности. Статистически значимыми факторами риска в антенатальном периоде явились такие факторы, как маловодие ( $OR = 2,29$ ), многоводие ( $OR = 7,06$ ), инфекционные заболевания матери ( $OR = 2,14$ ), задержка внутриутробного развития плода ( $OR = 9,58$ ), длительный безводный промежуток ( $OR = 2,39$ ) и анемия беременных ( $p < 0,05$ ,  $OR = 2,47$ ).

2. В группе детей с формированием БЛД чаще наблюдали дыхательные расстройства – 98,2% случаев, чем в группе сравнения 46 (78,0%) ( $p < 0,05$ ,  $OR = 1,9$ ). Необходимость повторных введений сурфактанта достоверно чаще возникала среди детей, у которых в дальнейшем сформировалась БЛД ( $p < 0,05$ ).

3. Одним из прогностических факторов риска для формирования БЛД являлась длительная ИВЛ, средние сроки которой составили у детей основной группы  $21,8 \pm 5,1$  дней, в группе сравнения  $7,7 \pm 2,1$  дней ( $p < 0,05$ ), а также повторные реинтубации ( $p < 0,05$ ).

4. Недоношенные дети с БЛД имели неврологические нарушения, гемодинамические проблемы, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, геморрагический синдром. В основной группе чаще регистрировался синдром угнетения ЦНС ( $p = 0,0006$ ), судорожный синдром ( $p = 0,05$ ,  $OR = 2,95$ ), ВЖК, в том числе 3 степени ( $p = 0,05$ ,  $OR = 2,80$ ), развивался гипертензионно-гидроцефальный синдром ( $p = 0,01$ ,  $OR = 2,72$ ) и формировалась ПВЛ ( $p < 0,05$ ).

#### **Литература**

1. Овсянников, Д.Ю. Структура респираторных заболеваний и патологических состояний у детей первых трех лет жизни, страдающих бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников, Э. Г. Зайцева // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – № 4 (1). – С. 44.
2. Baraldi, E. Chronic lung disease after premature birth / E. Baraldi, M. Filippone // Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1946–1955.
3. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / А.С. Сенаторова [и др.] // Совр. педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 105–112.
4. Cooke, R.J. Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Importance of growth for health and development / R. J. Cooke // Nestle Nutrition Institute Workshop Series: Pediatrics Program. – 2010. – Vol. 65. – P. 85–98.
5. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants / D. Sweet [et al.] // Neonatology. – 2010. – Vol. 97. – P. 402–417.

6. Davydova, L. Respiratory care in children with bronchopulmonary dysplasia / L. Davydova, T. Turti // Evidence-Based Child Health: 5th Europaediatrics. – Vienna, 2011. – 14 p.
7. Клинико-функциональные особенности течения бронхолегочной дисплазии в первом полугодии жизни / И. В. Давыдова [и др.] // Росс. педиатрич. журн. – 2008. – № 6. – С. 10–12.
8. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23–to 28–week gestational age preterm infants / J. Figueras-Aloy [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2005. – Vol. 22, № 8. – P. 441–448.
9. Surfactant replacement therapy in preterm infants: A European survey / A. H. van de Kaam [et al.] // Neonatology. – 2011. – Vol. 100. – P. 71–77.
10. Перинатальные факторы риска бронхолегочной дисплазии у детей / П. В. Панов [и др.]: сб. трудов XXI Национал. конгресса по болезням органов дыхания; под ред. А. Г. Чучалина. – М.: Дизайн Пресс, 2011. – С. 120–121.

## **RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN PREMATURE INFANTS**

**Paramonova N.S., Sinitsa L.N.**

*Grodno State Medical University*

*Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** It has been established that the risk factors for pulmonary fibrosis in premature infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD) were: hypamnions, polyhydramnios, maternal infectious diseases, intrauterine growth retardation and a long anhydrous interval. In the neonatal period, the formation of BPD was facilitated by: respiratory distress syndrome, prolonged artificial ventilation and reintubation, prolonged oxygen therapy. Newborns had a severe central nervous systems lesion: intraventricular hemorrhage grade 3, periventricular leukomalacia, convulsive syndrome, hypertensive– hydrocephalic syndrome.

**Key words:** premature infant, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, risk factors.

*Поступила 21.06.2017*

## **ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО АППЕТИТА У ДЕТЕЙ**

**Пискун Т.А., Прилуцкая В.А., Ануфриева Т.В., Головач А.В.**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Проблему избирательного аппетита у детей начали активно изучать лишь в последние годы, однако исследователи используют разные методы идентификации детей с данной особенностью поведения. Различия в оценке избирательного аппетита затрудняют интерпретацию результатов исследований. Нами предпринята попытка путем опроса родителей выявить таких детей, установить факторы, способствовавшие формированию проблемы. Факторами риска для появления избирательного аппетита являлись особенности питания мамы во время беременности (50%); наличие родственников с избирательным аппетитом (75%). У большинства детей привередливость в еде приводила к снижению темпов физического развития (67%), повышению заболеваемости (76%), что, вероятно, связано с дефицитом макро- и микронутриентов.

**Ключевые слова:** избирательный аппетит, малоежка, нарушения пищевого поведения.

**Введение.** Избирательный аппетит определяется как отказ от пищи и крайняя степень избалованности ребенка, не имеющего другого органического заболевания, в ответ на предложение ему адекватной пищи разумным и компетентным лицом, осуществляющим уход за ним. Согласно L.O. Leal и соавт.[1], это состояние, при котором употребляется менее 65% от рекомендованной нормы продуктов в 4 из 6 основных групп (мясо, включая рыбу и яйца; овощи; фрукты; молочные продукты; крахмалосодержащие углеводы; бобовые). Также могут использоваться другие термины: избирательное пищевое поведение, нарушение питания, «малоежка», «капризный едок», детская анорексия.

Нарушения пищевого поведения рассматриваются в рубрике МКБ-10: класс: психические расстройства и расстройства поведения, блок: эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте. Код F 98.2: «Расстройство приема пищи в младенческом и детском возрасте». По данным последних исследований, частота избирательности в пище значительно увеличивается в возрасте от 1,5 до 4 лет, а в группах 3–5 и 6–10 лет данная проблема более распространена (29,9 и 25,0%, соответственно), чем среди детей в возрасте 1–2 лет



(20,3%;  $p=0,022$ ) [2]. Избирательный аппетит встречается у 80% детей с патологией нервной системы, выявляется у 25% здоровых детей, является одной из наиболее распространенных причин нарушений физического развития, зондового питания, стойких рвот во время или сразу после еды, что в свою очередь приводит к снижению качества жизни родителей [3]. В практической работе принято использовать критерии Wolfson:

- стойкий отказ от пищи более 1 месяца;
- отсутствие других заболеваний, способных вызывать отказ от приёма пищи;
- возраст манифестации менее 2 лет, возраст на момент постановки диагноза – менее 6 лет;
- наличие как минимум одного из пунктов: патологические типы кормления, появление рвоты перед кормлением (при виде пищи) [4].

К патологическим видам кормления относят: ночное кормление, кормление насильно, «механистическое» кормление, принудительное кормление, развлечение ребёнка во время еды, продолжительный прием пищи. Избирательность в еде влияет как на физическое, так и на когнитивное развитие детей. Так, согласно литературным данным избирательный аппетит в возрасте 2,5–4,5 лет в 2,4 раза повышал вероятность дефицита массы тела в возрасте 4,5 года. Младенцы медленнее прибавляли в массе на 2-м году жизни, и в росте – на 3-м году. В группе пациентов с избирательным аппетитом 11% детей соответствовали критериям гипотрофии (<5 перцентиля), в группе детей с нормальным аппетитом таких лиц было в 3 раза меньше [5]. У детей, проживающих в развитых странах, обнаружена связь избирательного аппетита с плохой успеваемостью в школе. Индекс психического развития у пациентов раннего возраста с избирательным аппетитом оказался достоверно ниже, чем у детей с нормальным аппетитом [6].

Проблему начали активно изучать лишь в последние годы, поэтому исследователи используют разные методы для идентификации детей с данной особенностью поведения: опросник детского питания (Child Feeding Questionnaire) [7]; мнение родителей о том, является ли их ребенок «капризным едоком»; специальные опросники, разработанные для конкретного исследования. Различия в оценке избирательного аппетита затрудняют интерпретацию результатов исследований, посвященных данной проблеме. Мы также предприняли попытку путем опроса родителей выявить таких детей, а также установить факторы, способствовавшие формированию этой проблемы.

**Цель исследования:** проанализировать данные анамнеза детей с избирательным аппетитом на основании анкетирования родителей пациентов.

**Материалы и методы исследования.** Проведено анкетирование родителей 50 детей с избирательным аппетитом в возрасте от 1 года до 5 лет жизни вУЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», УЗ «Амбулатория № 1 г. Минска», в ДДУ № 411 в 2016 году. Средний возраст детей составил  $3,1\pm 0,5$  года.

Родителям детей с избирательным аппетитом предлагалась следующая анкета:

ФИО

1. Возраст ребенка, вес, рост.
2. Вес и рост при рождении.
3. Срок гестации (беременности).
4. Какой по счету ребенок в семье?
5. Что предпочитает в еде ваш ребенок и можно ли назвать его рацион разнообразным?
6. Считаете ли Вы, что у Вашего ребенка избирательный аппетит? Да/нет. Если да, то как давно он появился?
7. Является ли избирательность в пище Вашего ребенка проблемой для Вас?  
Да/нет
8. С чем связываете Вы появление избирательного аппетита у Вашего ребенка?
9. Обращались ли Вы к каким-либо специалистам с данной проблемой? Да/нет. Если да, то к каким?
10. Часто ли Ваш ребенок болеет (чем)? Есть ли в семье еще кто-нибудь с избирательным аппетитом?
11. Находился ли ребенок на грудном вскармливании? Да/нет
12. Если да, то как долго, сколько приблизительно съедал в одно кормление, сколько раз в день было прикладывание к груди?
13. Когда (в каком возрасте) вводился первый прикорм? Какой?
14. Пытались ли Вы кормить ребенка насильно? Да/нет
15. Пищу какой консистенции предпочитает Ваш ребенок?
16. Сколько длится одно кормление?
17. Если ребенок отказывается от еды, отвлекаете ли Вы его просмотром мультфильмов, чтением книжек, музыкой? Да/нет

18. Сколько раз в день ест ребенок? Бывают ли перекусы? Да/нет  
 Чем представлены перекусы? Как часто они бывают?
19. Как ведет себя ребенок, если Вы даете ему попробовать новый продукт?
20. Пробовали ли Вы решить данную проблему самостоятельно? Да/нет  
 Каким образом?
21. Ребенок сразу отказывается от нового продукта или сначала его пробует?
22. Вы когда-нибудь использовали еду в качестве вознаграждения? Да/нет
23. Как часто Вы предлагаете ребенку новую пищу?
24. Конфликтуете ли Вы с ребенком по поводу приема пищи? Да/нет
25. Если внешний вид пищи устраивает ребенка, соглашается ли он ее попробовать? Да/нет
26. Есть ли пищевые предпочтения у членов Вашей семьи? Да/нет
27. Были ли Вы (отец ребенка) «малоежками»? Да/нет
28. Были ли Вы избирательны во время беременности? Да/нет. Каким продуктам отдавали предпочтение?

Статистическая обработка результатов проведена с применением программы Microsoft Excel 12.

**Результаты исследования и обсуждение.** Среди опрошенных было 40% мальчиков, 60% девочек. Все дети были доношенными (срок гестации 38–40 недель). Практически все дети на первом году жизни находились на грудном вскармливании (96%), из них 65% питались грудным молоком до 4 месяцев, 35% – до 12 месяцев жизни. 58% детей были первыми детьми в семье.

Большинство родителей (72%) считали рацион своего ребёнка разнообразным, но 45% из них утверждали, что их ребёнок неохотно ест, а 27% респондентов утверждали, что их дети едят мало. Всеми родителями избирательность в еде их ребенка была признана проблемой. Тем не менее, 76% опрошенных не обращались к специалистам и только 24% консультировались у гастроэнтеролога и/или невролога. 76% детей часто болели (более 6 раз в год). Избирательный аппетит появился на первом году жизни (после 6 месяцев) у каждого второго ребенка. Первый прикорм всем детям вводился не позднее 6 месяцев жизни. 55% пациентов принимали пищу любой консистенции, 27% анкетированных предпочитали жидкую пищу, 15% – густую, 3% – твёрдую. 30% детей категорически отказывались пробовать новые продукты. 43% детей неохотно пробовали новые блюда. У 64% опрошенных длительность одного кормления превышала 30 минут, у 13% – менее 15 минут. Треть родителей пытались кормить своих детей насильно. 64% респондентов чем-нибудь отвлекали своего ребёнка, если он отказывался от приема пищи. 75% проанкетированных использовали еду в качестве вознаграждения. 64% опрошенных часто предлагали ребёнку пробовать новую пищу. Большинство родителей (68%) конфликтовали с ребёнком по поводу приёма пищи. У 75% детей в семье были «малоежки». Половина опрошенных матерей отмечали избирательность в еде во время беременности.

Несмотря на проблемы с аппетитом, 15% детей имели среднее гармоничное физическое развитие, 18% – высокое дисгармоничное, что, вероятно, связано с субъективной оценкой родителями аппетита их ребенка (они могут как преувеличивать проблему, так и недооценивать ее). Однако у большинства детей (67%) выявлено низкое дисгармоничное физическое развитие с дефицитом массы тела I степени.

#### **Выводы**

1. Факторами риска для формирования избирательного аппетита у ребенка являются особенности питания мамы во время беременности (50%) и наличие родственников с избирательным аппетитом (75%).
2. У большинства детей избирательность в еде приводит к снижению темпов физического развития (67%), повышению заболеваемости (76%), что вероятно связано с дефицитом макро- и микронутриентов.
3. Длительность одного кормления у большинства детей (64%) превышает 30 минут. Каждый третий родитель использует методы насильственного кормления детей.

#### **Литература**

1. Leal L. O., Salto R. R. P., Cardona L. T., Williams J. A., Marriage B. J., Debeza R. R. et al. Dietary habits and nutrient intakes of a cohort of healthy children in Spain // *Open Nutr. J.* – 2012. – Vol. 6. – P. 123–130.
2. Goh D. Y. T., Jacob A. Perception of picky eating among children in Singapore and its impact on caregivers: a questionnaire survey // *Asia Pacific Family Med.* – 2012. – Vol. 11, №1. – P. 5.
3. Manikam, Perman. Pediatric feeding disorders // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 30, №1. – P. 34–46.
4. Levy Y., Levy A., Zangen T. Diagnostic clues for identification of nonorganic vs organic causes of food refusal and poor feeding // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009. – Vol. 48, № 3. – P. 355–362.
5. Wright C. M., Parkinson K. N., Shipton D., Drewett R. F. How do toddler eating problems relate to their eating behavior, food preferences, and growth? // *Pediatrics.* – 2007. – Vol. 120. – P. 1069–1075.



6. Florence M. D., Asbridge M., Veugelers P. J. Diet quality and academic performance // J. Sch. Health. – 2008. – Vol. 78. – P. 209–215.

7. Galloway A. T., Fiorito L. M., Lee Y., Birch L. L. Parental pressure, dietary patterns and weight status among girls who are «picky/fussy eaters» // J. Am. Diet. Assoc. – 2005. – Vol. 105. – P. 541–548.

## PROBLEMS OF DIAGNOSTICS OF SELECTIVE EATING DISORDER IN CHILDREN

**Piskun T.A., Prylutskaya V.A., Anufrieva T.V., Golovach A.V.**

*Belarusian State Medical University  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** Selective eating disorder is a state of using less than 65% of the recommended norm of products in 4 of 6 main groups. The problem began to be actively studied only in recent years, so researchers use different methods to identify children with this particular behavior. We also attempted to identify these children and the factors that contributed to the emergence of this problem on the basis of our questionnaire for parents. Risk factors for the appearance of selective eating disorder in a child are: features of mother's nutrition during pregnancy (50%); presence of relatives with a selective eating disorder (75%). Selectivity in food leads to a decrease in the rate of physical development in most children (67%), an increase in the morbidity (75%), which is probably due to a shortage of macro- and micronutrients.

**Key words:** selective eating disorder, picky eaters.

*Поступила 04.07.2017*

## ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ КОРРЕКЦИИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

**Попова О.В.<sup>1</sup>, Зайцев Д.В.<sup>2</sup>, Лазарчик И.В.<sup>2</sup>, Кудина Е.В.<sup>2</sup>,  
Жигало Н.М.<sup>2</sup>, Тарасюк Л.И.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Минская областная детская клиническая больница»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Обобщен опыт проведения диетической коррекции белково-энергетической недостаточности первой и второй степени тяжести у детей первого года жизни в 186 случаях. Определена высокая эффективность этапного подхода к коррекции белково-энергетической недостаточности и состояния, угрожаемых по ее развитию, с индивидуализацией продолжительности каждого этапа коррекции.

**Ключевые слова:** белково-энергетическая недостаточность, этапный подход коррекции.

**Введение.** В повседневной практике врачей-педиатров и врачей общей практики все чаще приходится сталкиваться с проблемой диагностики и коррекции дефицита массы тела у грудных детей. Это связано, в первую очередь, с совершенствованием технологий выхаживания маловесных новорожденных. Пересмотрены также терминология и методы диагностики таких состояний, тактика их коррекции, активно внедряются специализированные продукты для нутритивной поддержки таких пациентов [1, 2]. В связи с этим весьма актуально освещение клинического опыта внедрения современных технологий коррекции белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни.

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) – это алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточным по длительности и/или интенсивности преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием. БЭН проявляется дефицитом массы и роста, комплексным нарушением гомеостаза и, как следствие, отставанием в психомоторном развитии [3, 4, 5].

В современной педиатрической практике наибольшее распространение получила классификация, рекомендованная ВОЗ (таблица 1).

Таблица 1 – Классификация БЭН у детей (% от должнствующей массы по росту и Z-скор), предложенная ВОЗ, 2006 г.

Степень/Форма	Острая БЭН	Хроническая БЭН
	% от должнствующей массы по росту и Z-скор	% от должнствующей длины тела по возрасту и Z-скор
0 (норма)	90 – 110	95 – 105
I (легкая)	80 – 89	90 – 94
II (средне-тяжелая)	70 – 79	85 – 89
III (тяжелая)	<70	<89

Острая и хроническая БЭН отличаются прежде всего своей продолжительностью: до 1 месяца – острая БЭН, более 1 месяца – хроническая. Острая БЭН проявляется преимущественно потерей массы тела и ее дефицитом по отношению к должнствующей массе тела по росту. Хроническая БЭН проявляется не только дефицитом массы тела, но и существенной задержкой общего развития. Обе формы имеют 3 степени тяжести: легкую, средне-тяжелую и тяжелую.

Традиционным способом оценки нутритивного статуса ребенка является использование таблиц сравнения массо-ростовых и возрастных показателей и/или карты центильного распределения показателей веса и роста (таблица 2).

Таблица 2 – Критерии центильной оценки дефицита массы тела

	Признак	1 степень	2 степень	3 степень
1.	Рост (длина тела)	Не отстает	Некоторое отставание в росте 1–3 см	Отчетливое отставание в росте
2.	Дефицит массы тела по отношению: а) к должнствующей массе по возрасту по центильным таблицам	От P25 до P10	От P10 до P3	Ниже P3
	б) к должнствующей массе по возрасту в %	10–20%	21–30%	Более 30%
	в) к росту по центильным таблицам	От P25 до P10	От P10 до P3	Ниже P3

**Цель исследования:** обобщить клинический опыт диагностики и организации этапной коррекции БЭН первой и второй степени тяжести у детей первого года жизни.

**Материалы и методы исследования.** Проанализирован и обобщен клинический опыт обследования и лечения 68 детей первого года жизни с БЭН первой степени тяжести (первая группа), 63 детей – со второй степенью тяжести БЭН (вторая группа) и 55 детей, имевших дефицит массы тела, пограничный к БЭН первой степени тяжести (третья группа); всего 186 случаев. Все дети обследовались и лечились в УЗ «Минская областная детская клиническая больница» и далее наблюдались на базе консультативной поликлиники.

В диагностике БЭН были использованы две основные группы методов оценки нутритивного статуса: клинические и лабораторные. Клинические методы включали анализ анамнестических данных, оценку клинического статуса, антропометрию с определением степени дефицита массы и длины тела от должнствующих по возрасту [1]. Лабораторные методы включали общий анализ крови (чаще всего выявлялись анемия, замедление СОЭ); нагрузочный тест для выявления лактазной недостаточности; биохимическое исследование крови (гипо- и диспротеинемия, электролитный дисбаланс, гипогликемия, извращенный тип сахарной кривой, гипохолестеринемия, дислипидемия); обязательным также являлось определение мочевины, креатинина, сывороточного ферритина, железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, уровня кальция, печеночных тестов; копроцитограмма (признаки недостаточности желудочного, тонко- и толстокишечного переваривания и всасывания); исследование кишечного биоценоза (дисбактериоз). Инструментальное обследование

включало ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости; по показаниям ФЭГДС. Далее объем обследования мог быть расширен в зависимости от причин развития БЭН.

Основным показателем адекватности коррекции БЭН на всех этапах считалась прибавка массы тела: хорошей – если она превышает 10 г/кг/сут.; средней – 5–10 г/кг/сут.; низкой – менее 5 г/кг/сут [1,2,3].

Коррекция БЭН у детей строилась по следующим основным принципам: определение степени дефицита массы и тяжести БЭН с обязательным устранением или коррекцией ее причин; организация оптимальных условий выхаживания (режим дня, уход, купание, прогулки), ликвидация элементов социальной депривации; определение варианта диетотерапии, как базисного лечения БЭН; лечение основного заболевания; симптоматическая терапия (регидратационная терапия, заместительная ферментотерапия, витаминотерапия); массаж; лечение сопутствующих заболеваний и осложнений [2, 3]. Диетическая коррекция БЭН проводилась этапно, в зависимости от степени тяжести и с индивидуализацией продолжительности каждого этапа и базировалась на: определении потребностей ребенка в основных нутриентах и энергии в соответствии со степенью нутритивной недостаточности; коррекции качественного и количественного состава рациона с учетом функциональных возможностей ребенка и специфики патологии; обеспечении возрастных потребностей ребенка в энергии, макро- и микронутриентах путем постепенного увеличения пищевой нагрузки с учетом его толерантности к пище; регулярном пересчете потребностей ребенка (расчет питания) в основных нутриентах и энергии с учетом динамики веса и стадии коррекции БЭН [2, 3, 4]. Определение потребностей в основных нутриентах и энергии проводилось по общепринятым стандартным таблицам потребности в основных макронутриентах для детей данного возраста [4, 5].

Оценка степени тяжести БЭН у всех детей проводилась как по классификации ВОЗ (таблица 1), так и путем центильной оценки (таблица 2).

**Результаты исследования и обсуждение.** Следует отметить, что при определении степени тяжести БЭН по классификации, предложенной ВОЗ, и оценке степени тяжести дефицита массы тела по центильным таблицам существенных отличий не выявлено. В педиатрической практике правомерно использование каждого из упомянутых методов. Однако, оценка нутритивного статуса не должна ограничиваться оценкой физического развития. Это более широкое понятие, включающее перечисленный выше ряд клинических и лабораторных признаков.

В группе детей с БЭН первой степени тяжести у 84% (57) была диагностирована острая форма БЭН. На фоне лечения основного заболевания и дообследования расчеты и коррекция питания проводились на должностную массу тела. Был налажен необходимый общий режим и уход за ребенком, устранены дефекты вскармливания. При отсутствии грудного молока предпочтение отдавалось адаптированным смесям, обогащенным про- и пребиотиками, нуклеотидами. Кисломолочные смеси назначались в объеме не более ½ от общего объема кормления. Для повышения энергетической ценности рациона и увеличения квоты белка, прикорм вводился на 2 недели раньше, чем здоровым детям.

В случаях выявления дефицита массы, пограничного к БЭН первой степени, диагностировалось состояние «угрожаемый по БЭН» и реализовывались все принципы коррекции БЭН первой степени тяжести.

После старта диетотерапии, на фоне лечения основного заболевания и достижения минимальных стабильных прибавок массы, дети выписывались на амбулаторный этап. Только у 3 пациентов из первой и третьей групп возникла необходимость в ревизии и коррекции диетотерапии при повторных плановых консультациях (в связи с интеркуррентной респираторной патологией и снижением или остановкой темпов прибавки массы). Дети, угрожаемые по БЭН, восстановили массу на амбулаторном этапе в течение 0,5–1 месяца; для детей первой группы потребовалось 1,5–2 месяца. У всех детей в домашних условиях темпы прибавки массы возрастали.

Таким образом, обоснованным явилось начало диетической коррекции БЭН в условиях стационара с последующим продолжением на амбулаторном этапе.

При выявлении БЭН второй степени тяжести разного генеза (количественный или качественный недокорм, ферментопатия, соматическая патология и др.) в соответствии с современными технологиями диетическая коррекция БЭН подразделялась на три периода: адаптационный период (определение толерантности к пище); репарационный период (промежуточный); период усиленного питания. Длительность каждого из этапов была строго индивидуальна. В адаптационный период расчет питания проводился на фактическую массу тела, число кормлений увеличивалось на 1–2 в сутки с соответствующим уменьшением объема каждого кормления, дополнительно вводилась жидкость per os (вода, официальные растворы для регидратации). В этот период при недостатке или отсутствии женского молока использовались адаптированные смеси, обогащенные пробиотиками, олигосахаридами и нуклеотидами, и специализированные смеси для недоношенных и маловесных

детей, а также женское молоко в комбинации с его обогатителем. При выявлении нарушений расщепления или всасывания пищевых ингредиентов использовались лечебные смеси: низколактозные смеси при лактазной недостаточности, смеси с повышенной квотой среднецепочечных триглицеридов при мальабсорбции жиров, а при отсутствии эффекта назначались смеси на основе высоко гидролизованного молочного белка. При нормальной переносимости назначенного питания постепенно (в течение 5–10 дней) увеличивался объем каждого из кормлений до физиологической нормы с сокращением дополнительного кормления. При достаточных темпах прибавки массы тела и толерантности к пище расчет питания проводился на должную массу тела: сначала углеводного и белкового, в последнюю очередь – жирового компонента рациона. В периоде репарации вводился прикорм, начиная с инстантных каш промышленного производства. В периоде усиленного питания (амбулаторно) дети получали полноценное по возрасту вскармливание (долженствующий по весу объем питания со всеми полагающимися по возрасту прикормами).

Выписка из стационара (при отсутствии противопоказаний) осуществлялась до начала периода репарации, при достижении минимальных стабильных темпов прибавки массы, даже с эпизодическими «плато» весовой кривой. Последующее наблюдение и консультирование осуществлялось амбулаторно. У всех пациентов данной группы также было отмечено увеличение темпов прибавки массы тела (до средней и хорошей) в домашних условиях, что способствовало сокращению срока коррекции БЭН (до двух месяцев) и нормализации психомоторного развития.

#### **Выводы**

1. Определение степени тяжести БЭН по проценту дефицита от должной массы по росту (классификация, предложенная ВОЗ) и по центильным шкалам существенных отличий не имеет. Равноценно могут быть использованы оба метода.

2. Диетическую коррекцию БЭН первой степени тяжести и состояний, угрожаемых по БЭН, целесообразно проводить в амбулаторных (домашних) условиях с проведением необходимого обследования в условиях стационара по показаниям.

3. Диетическую коррекцию БЭН второй степени тяжести алиментарного генеза (количественный и /или качественный недокорм) целесообразно проводить амбулаторно. При наличии подозрений или выявленной патологии, модифицирующей течение БЭН у детей первого года жизни, целесообразна этапная диетическая коррекция со стартом ее в стационаре и последующим продолжением амбулаторно с момента достижения минимальных стабильных темпов прибавки массы.

#### **Литература**

1. Попова О.В. Диетическая коррекция белково-энергетической недостаточности у детей раннего возраста // Актуальные вопросы педиатрии и хирургии: материалы областной научно-практической конференции, посвященной 35-летию учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница», Минск, 28 мая 2010 г. – С.111–113.

2. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / под ред. А.А. Баранова, В.А. Тутельяна. – М., – 2010. – С. 28–33, 58–62.

3. Современные аспекты диагностики и лечения белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни: учеб. – метод. пособие / О.В. Попова – Минск: БелМАПО, 2011. – 26 с.

4. Руководство по клиническому питанию / под ред. В.М. Луфта, С.Ф. Багниенко. СПб.: Арт-экспресс, 2013. – 448 с.

5. Скворцова В.А., Нетребенко О.К., Боровик Т.Э. Нарушения питания у детей раннего возраста // Леч. врач [Электронный ресурс]. Точка доступа: URL: <http://www.lvrach.ru/2011/01/15435100/>.

### **THE EXPERIENCE OF CONDUCTING DIETARY CORRECTION OF PROTEIN AND ENERGY DEFICIENCY OF CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE**

**Popova O.V.<sup>1</sup>, Zajcev D.V.<sup>2</sup>, Lazarchik I.V.<sup>2</sup>, Kudina E.V.<sup>2</sup>, Zhygalo N.M.<sup>2</sup>, Tarasyik L.I.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education*

*Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Minsk Regional Children's Clinical Hospital*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The experience of conducting dietary correction of protein and energy deficiency of the first and second degree of severity of children of the first year of life is summarized in 186 cases. The high efficiency of the stepwise approach to the correction of protein-energy insufficiency and the condition threatened by its development was identified with individualization of the duration of each stage of correction.

**Keywords:** protein-energy insufficiency, treatment stage

*Поступила 21.07.2017*

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ГЛИКИРОВАННОГО ГЕМОГЛОБИНА

Прилуцкая В. А.<sup>1</sup>, Сукало А.В.<sup>1</sup>, Скрипленок Т.Н.<sup>2</sup>, Павловец М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Проведен анализ состояния здоровья и физического развития новорождённых от матерей с сахарным диабетом 1-го типа с учетом уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) матерей накануне и во время беременности. Установлено, что у женщин, имевших уровень HbA1C более 8%, достоверно чаще встречались гестозы, что отрицательно воздействовало на плод, у них чаще выполнялось абдоминальное родоразрешение. При более высоком уровне гликированного гемоглобина у матери достоверно чаще рождались недоношенные новорождённые. Доношенные новорожденные третьей группы имели достоверно большие массу тела, размеры межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, более длительно сохраняющиеся гематологические отклонения.

**Ключевые слова:** новорождённый, состояние здоровья, сахарный диабет 1-го типа, гликированный гемоглобин.

**Введение.** В современном мире наблюдается эпидемический рост больных сахарным диабетом (СД). Одновременно растет число женщин фертильного возраста с этой патологией [1, 2]. Контингент беременных женщин, больных СД, с каждым годом становится тяжелее, так как юношеский и детский диабет оказывает неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию [2, 3]. Проблема корреляционной взаимосвязи между компенсацией СД 1-го типа по целевому уровню гликированного гемоглобина как до, так и во время беременности, перинатальными исходами и состоянием здоровья новорожденных требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования:** Оценить некоторые аспекты состояния здоровья детей, рождённых от матерей с сахарным диабетом 1-го типа, с учетом уровня гликированного гемоглобина накануне и во время беременности. Изучить влияние течения беременности и родов у женщин с различной компенсацией СД 1-го типа на состояние здоровья новорожденных для определения основных факторов риска. Сравнить частоту рождения недоношенных младенцев у матерей с СД 1-го типа и различными уровнями HbA1C накануне и во время беременности. Оценить физическое развитие (ФР) доношенных и недоношенных новорождённых от матерей СД 1-го типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина во время беременности. Выявить особенности клинического течения и результатов лабораторно-инструментального обследования доношенных новорождённых от матерей с СД 1-го типа и различными уровнями HbA1C.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проведено на базе ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (директор Вильчук К.У.). Данные анамнеза матерей и развития детей получены в результате выкопировки и анализа сведений из медицинской документации (форма 096/у «История родов», форма 113/у «Обменная карта», форма 097/у «История развития новорождённого»).

Группу наблюдения составили 155 новорожденных от матерей с СД 1-го типа, 101 из которых оказались доношенными, а 54 – недоношенными. Все дети рождены в роддоме и получали лечение в перинатальном центре в 2015–2016 гг. Младенцы были разделены на 3 группы в зависимости от уровней гликированного гемоглобина их матерей накануне, в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности (принадлежность к той или иной группе определялась по максимальному уровню HbA1C). В первую группу вошли 33 (21,29±3,29%) новорожденных от женщин с компенсированным СД 1-го типа (уровень HbA1C от 4,5 до 6% накануне и в течение беременности), во вторую – 66 (42,58±3,97%) детей от матерей с уровнем данного показателя от 6 до 8%, в третью – 56 (36,13±3,86%) более 8%. ФР младенцев оценивалось с помощью таблиц Fenton, 2013 [4]. Результаты лабораторно-инструментального обследования детально проанализировано у 89 доношенных новорождённых.

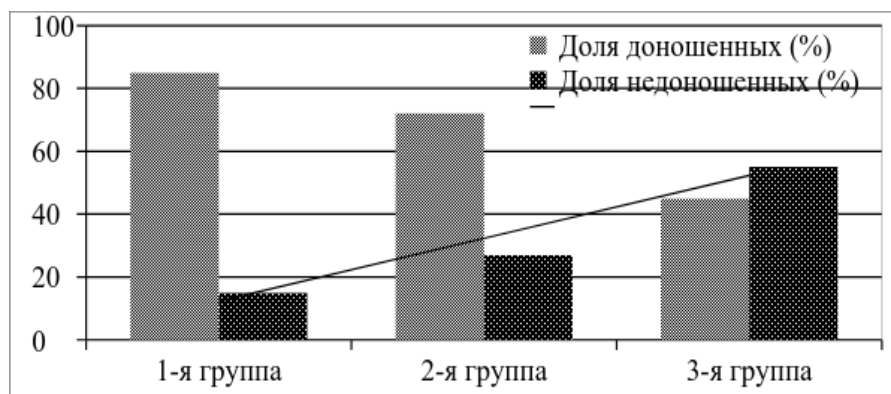
Полученные данные обработаны общепринятыми методами параметрической и непараметрической статистики с применением программ Microsoft Excel, Statistica 10.0.

**Результаты исследования и обсуждение.** В анамнезе матерей, имевших уровень HbA1C более 8%, гестозы наблюдались достоверно чаще ( $p=0,042$ ) по сравнению с женщинами, имевшими уровень данного показателя менее 6%. Частота гестоза у матерей новорождённых первой группы была 21,21±7,12%, второй – 33,85±5,78%, третьей – 36,36±6,48%. По частоте многоводия у матерей не

выявлено достоверных различий между тремя группами наблюдения. Частота данного состояния в первой группе составила  $29,03 \pm 8,15\%$ , во второй –  $42,37 \pm 6,43\%$ , в третьей –  $51,85 \pm 6,80\%$ .

Путем абдоминального родоразрешения рождено  $72,73 \pm 7,73\%$  новорожденных первой группы,  $75,76 \pm 5,27\%$  – второй и  $91,07 \pm 3,81\%$  – третьей групп. У матерей детей 3-й группы наблюдения операция кесарева сечения выполнялась достоверно чаще по сравнению с матерями детей 1-й ( $p=0,022$ ) и 2-й ( $p=0,026$ ) групп. По частоте экстренного кесарева сечения достоверных различий между тремя группами не установлено ( $20,83 \pm 8,29\%$ ,  $30,00 \pm 6,48\%$  и  $25,49 \pm 6,10\%$  в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно).

Выявлено, что недоношенные дети рождались достоверно чаще, если у матери в анамнезе отмечался уровень HbA1C более 8%, по сравнению с матерями, уровень гликированного гемоглобина которых был менее 6% ( $p=0,0002$ ) и от 6 до 8 % ( $p=0,0017$ ). Доля доношенных и недоношенных новорожденных в 1-й группе составила  $84,85 \pm 6,29\%$  и  $15,15 \pm 6,29\%$ , соответственно, во 2-й группе –  $72,73 \pm 5,48\%$  и  $27,27 \pm 5,48\%$ , в 3-й группе –  $44,64 \pm 6,64\%$  и  $55,36 \pm 6,64\%$ , что отражено на рисунке 1.

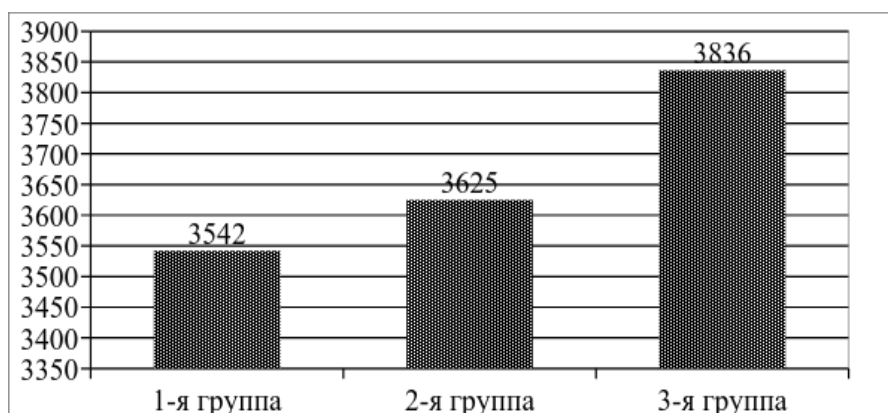


**Рисунок 1 – Удельный вес доношенных и недоношенных детей в группах наблюдения, %**

Средний гестационный возраст доношенных и недоношенных 1-й группы был равен  $37,52 \pm 0,52$  и  $33,70 \pm 2,96$  недели, во 2-й группе –  $37,52 \pm 0,54$  и  $34,17 \pm 1,92$  недели, в 3-й группе –  $37,44 \pm 0,53$  и  $34,56 \pm 1,62$  недели.

У младенцев 3-й группы асфиксия встречалась достоверно чаще ( $p=0,042$ ) по сравнению с младенцами 1-й группы. Частота умеренной асфиксии у новорожденных 1-й, 2-й и 3-й групп наблюдения составила 0%,  $6,25 \pm 2,98\%$  и  $11,76 \pm 4,30\%$ , соответственно.

Средняя масса тела доношенных новорожденных 1-й, 2-й и 3-й групп оказалась равной  $3542,14 \pm 526,64$  г,  $3625,00 \pm 565,20$  г,  $3836,00 \pm 468,65$  г, соответственно (рисунок 2). Дети от матерей с уровнем HbA1C более 8% во время беременности имели достоверно ( $p=0,04$ ) большую среднюю массу тела, по сравнению с детьми от женщин с уровнем HbA1C менее 6%. Средняя длина тела доношенных новорожденных анализируемых групп была  $52,55 \pm 2,32$  см,  $52,14 \pm 2,32$  см,  $53,28 \pm 1,69$  см, соответственно. Достоверных различий не выявлено.



**Рисунок 2 – Средняя масса тела доношенных новорожденных 3-х групп наблюдения, г**

Выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнем HbA1C накануне беременности и массой тела доношенных детей ( $r=0,406$ ,  $p=0,014$ ), их окружностями головы ( $r=0,435$ ,

$p=0,008$ ) и груди ( $r=0,392$ ,  $p=0,018$ ), длиной тела ( $r=0,370$ ,  $p=0,026$ ). Уровень HbA1C в 3-м триместре влиял на массу тела доношенных новорожденных ( $r=0,389$ ,  $p=0,001$ ), индекс массы тела ( $r=0,332$ ,  $p=0,006$ ) и длину тела ( $r=0,274$ ,  $p=0,026$ ).

Средняя масса тела при рождении недоношенных составила  $2880,00 \pm 987,34$  г в первой группе,  $3027,64 \pm 982,39$  г – во второй и  $2810,64 \pm 914,66$  г – в третьей ( $p > 0,05$ ) группах. Средняя длина тела недоношенных детей анализируемых групп –  $46,75 \pm 6,50$  см,  $48,06 \pm 4,67$  см и  $47,50 \pm 5,03$  см соответственно. Достоверных различий не установлено.

Среди младенцев от матерей с уровнем HbA1C менее 6% физическое развитие, соответствующее сроку гестации, имели  $51,52 \pm 8,69\%$ , крупновесными оказались  $6,06 \pm 4,15\%$ , крупными к сроку гестации –  $42,42 \pm 8,60\%$ . Среди детей от матерей с уровнем HbA1C от 6 до 8% ФР, соответствующее сроку гестации, имели  $46,97 \pm 6,14\%$ , крупновесными было  $9,09 \pm 3,54\%$ , крупными к сроку гестации –  $43,94 \pm 6,11\%$ . Среди новорождённых от матерей с уровнем HbA1C более 8% маловесными оказались  $3,57 \pm 2,48\%$ , ФР, соответствующее сроку гестации, имели  $46,43 \pm 6,66\%$ , крупновесными было  $5,36 \pm 3,01\%$ , крупными –  $44,64 \pm 6,64\%$ . Достоверных различий не выявлено.

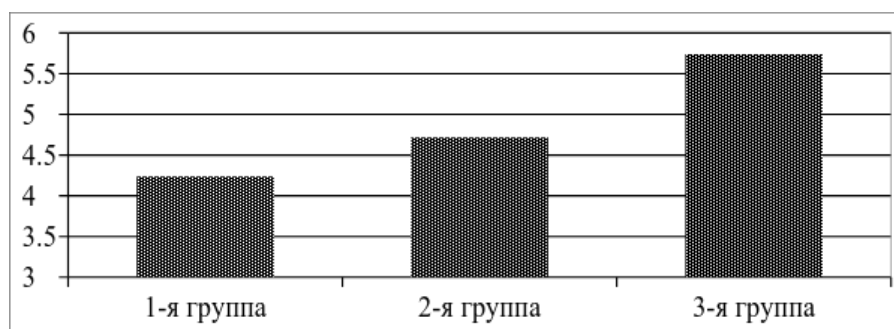
При анализе гематологических показателей у новорожденных групп наблюдения установлено, что средний уровень лактатдегидрогеназы сыворотки крови у новорождённых первых суток жизни составил в первой группе  $1106,75 \pm 273,17$  Ед/л, во второй –  $1209,07 \pm 549,84$  Ед/л и в третьей –  $1519,80 \pm 378,95$  Ед/л. Дети третьей группы имели достоверно ( $p=0,048$ ) более высокие значения данного показателя по сравнению с младенцами первой группы. Среднее содержание сывороточного натрия было  $139,09 \pm 2,98$  ммоль/л в 1-й группе,  $141,47 \pm 0,04$  ммоль/л – во 2-й группе,  $143,00 \pm 3,54$  ммоль/л – в 3-й группе. Дети из 3-й группы имели достоверно ( $p=0,022$ ) более высокий уровень натрия сыворотки крови на 1-е сутки жизни по сравнению с новорожденными 1-й группы.

Средний уровень общего белка сыворотки крови у младенцев в возрасте трех дней жизни групп наблюдения составил  $54,43 \pm 5,03$  г/л,  $45,62 \pm 7,26$  г/л и  $46,11 \pm 8,95$  г/л соответственно. Дети 1-й группы имели достоверно более высокое содержание общего белка по сравнению с детьми 2-й ( $p=0,042$ ) и 3-й ( $p=0,045$ ) групп. Средние уровни глюкозы сыворотки крови составили  $2,87 \pm 1,15$  ммоль/л у новорожденных 1-й группы,  $3,30 \pm 1,20$  ммоль/л – 2-й группы и  $4,11 \pm 1,97$  ммоль/л – в 3-й группе.

Нами выявлены различия результатов ЭХО-кардиографии у 89 доношенных новорождённых в раннем и позднем неонатальном периодах. Доля новорождённых от матерей, имевших накануне и во время беременности уровень HbA1C менее 6%, составила  $31,46 \pm 4,92\%$  (28 младенцев), значение от 6 до 8 % –  $46,06 \pm 5,28\%$  (41 младенец) и показатель более 8% –  $22,48 \pm 4,42\%$  (20 младенцев).

В раннем неонатальном периоде фракция укорочения (ФУ) для новорождённых 1-й группы составила  $31,71 \pm 3,54\%$ , 2-й группы –  $36,00 \pm 3,74\%$ , 3-й группы –  $30,60 \pm 3,57\%$ . ФУ у детей 2-й группы была достоверно выше, чем у младенцев из 1-й ( $p=0,041$ ) и 3-й ( $p=0,022$ ) групп. В раннем неонатальном периоде фракция выброса (ФВ) у новорождённых 1-й группы составила  $63,00 \pm 5,16\%$ , 2-й группы –  $68,66 \pm 5,24\%$ , 3-й группы –  $61,00 \pm 4,30\%$ . ФВ у детей 2-й группы оказалась достоверно выше, чем у младенцев из 1-й ( $p=0,042$ ) и 3-й ( $p=0,020$ ) групп.

В позднем неонатальном периоде размеры межжелудочковой перегородки (МЖП) у детей 1-й группы были  $4,24 \pm 0,76$  мм, 2-й группы –  $4,72 \pm 1,14$  мм, 3-й группы –  $5,74 \pm 1,56$  мм (рисунок 3). Таким образом, новорождённые 3-й группы имели достоверно большие размеры межжелудочковой перегородки по сравнению с детьми 1-й ( $p=0,0005$ ) и 2-й ( $p=0,01$ ) групп.



**Рисунок 3 – Размеры межжелудочковой перегородки при УЗИ исследовании сердца у доношенных новорождённых групп наблюдения в позднем неонатальном периоде, мм**

Размеры задней стенки левого желудочка в позднем неонатальном периоде у детей 1-й группы составили  $2,83 \pm 0,48$  мм, 2-й группы –  $3,14 \pm 0,39$  мм, 3-й группы –  $3,41 \pm 0,55$  мм. Новорождённые 3-й группы имели достоверно большие размеры задней стенки левого желудочка по сравнению с детьми

1-й ( $p=0,0018$ ) и 2-й ( $p=0,05$ ) групп. В позднем неонатальном периоде ФУ у новорождённых 1-й группы была равна  $35,64\pm 3,04\%$ , 2-й группы –  $33,26\pm 3,09\%$ , 3-й группы –  $36,41\pm 5,05\%$ . ФУ у детей 2-й группы оказалась достоверно ниже, чем у младенцев из 1-й ( $p=0,033$ ) и 3-й ( $p=0,037$ ) групп. В позднем неонатальном периоде ФВ при ультразвуковом исследовании сердца у детей 1-й группы была  $68,23\pm 3,83\%$ , 2-й группы –  $65,30\pm 4,05\%$  и 3-й группы –  $69,47\pm 5,91\%$ . Таким образом, дети 2-й группы имели ФВ достоверно ниже, чем младенцы 1-й ( $p=0,04$ ) и 3-й ( $p=0,018$ ) групп.

#### **Выводы**

1. В анамнезе матерей с СД 1-го типа, имевших уровень HbA1C более 8%, гестозы наблюдались достоверно чаще ( $p=0,042$ ) по сравнению с женщинами с уровнем HbA1C менее 6%. У матерей новорождённых 3-й группы наблюдения операция кесарева сечения выполнялась достоверно чаще по сравнению с матерями детей 1-й ( $p=0,022$ ) и 2-й ( $p=0,026$ ) групп.

2. Недоношенные рождались достоверно чаще, если у матери в анамнезе отмечался уровень HbA1C более 8% по сравнению с матерями, уровень гликированного гемоглобина которых был менее 6% ( $p=0,0002$ ) и от 6 до 8% ( $p=0,0017$ ). Доношенные от матерей с СД 1-го типа и уровнем HbA1C более 8% имели достоверно ( $p=0,04$ ) большую массу тела при рождении по сравнению с детьми от женщин с СД 1-го типа и уровнем данного показателя менее 6%.

3. У доношенных новорождённых выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнем HbA1C матерей накануне беременности и массой тела при рождении их детей ( $r=0,406$ ,  $p=0,014$ ), окружностями головы ( $r=0,435$ ,  $p=0,008$ ) и груди ( $r=0,392$ ,  $p=0,018$ ), длиной тела ( $r=0,370$ ,  $p=0,026$ ). Уровень HbA1C в 3-м триместре влиял на массу тела ( $r=0,389$ ,  $p=0,001$ ), индекс массы тела ( $r=0,332$ ,  $p=0,006$ ) и длину тела их детей ( $r=0,274$ ,  $p=0,026$ ).

4. У новорождённых 3-й группы наблюдения достоверно чаще установлены отклонения гематологических показателей в раннем неонатальном периоде по сравнению с новорождёнными 1-й группы.

5. Дети 3-й группы имели достоверно большие размеры межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка в позднем неонатальном периоде по сравнению с детьми 1-й ( $p=0,0005$  и  $p=0,0018$ ) и 2-й ( $p=0,01$  и  $p=0,05$ ) групп.

Выявленные особенности анамнеза, течения раннего неонатального периода жизни, ФР, функционирования сердечно-сосудистой системы у детей от матерей с различным уровнем компенсации СД 1-го типа позволят в дальнейшем определить критерии ранней диагностики нарушений адаптационно-резервных возможностей и выделить группы диспансерного наблюдения.

#### **Литература**

1. Панкратова, О. А. Преимущества помповой инсулинотерапии для новорождённых у беременных с сахарным диабетом 1-го типа / О. А. Панкратова // Медицинские новости. – 2012. – №10. – С. 94–98.
2. Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике: пленарная лекция / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6–13.
3. Михалев, Е. В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорождённых детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Е. В. Михалев, О. М. Шанина, Т.В. Саприна // Репродуктивное здоровье. – 2015. – № 1. – С. 78–86.
4. Fenton, T.R. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants / T.R. Fenton, J.H. Kim // BMC Pediatrics. – 2013. – Vol. 20. – № 13. – P. 59–72.

### **CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF INFANTS FROM MOTHERS WITH TYPE 1 DIABETES ACCORDING TO THE GLYCATED HEMOGLOBIN LEVEL**

**Prilutskaya V. A.<sup>1</sup>, Sukalo A.V.<sup>1</sup>, Skriplenok T. N.<sup>2</sup>, Pavlovets M. V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University

Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>RSPC «Mother and child»

Minsk, Republic of Belarus

**Summary:** Health status and physical development of infants have been analyzed taking into account the glycated hemoglobin (HbA1C) level of the mothers with type I diabetes mellitus. Mothers with HbA1C level more than 8% have been found to have gestosis, which can harm fetus, and cesarean section significantly more often. Preterm infants with higher frequency have been born to mothers with history of high HbA1C level. Term infants of the 3rd group had higher weight, interventricular septum and left ventricle posterior side sizes, and longer lasting hematologic abnormalities significantly more often.

**Key words:** infant, health status, diabetes mellitus type 1, glycated hemoglobin.

*Поступила 16.06.2017*



## ГАЛАКТОЗЕМИЯ У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ринейский В.С.<sup>1</sup>, Михайлова В.И.<sup>1</sup>, Лазарчик И.В.<sup>1</sup>, Зайцев Д.В.<sup>1</sup>,  
Ерёмина Е.А.<sup>2</sup>, Жерносек В.Ф.<sup>3</sup>, Ненартович И.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>УЗ «Минская областная детская клиническая больница»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме:** В последние годы отмечается устойчивый тренд увеличения диагностики наследственной патологии у новорожденных детей. Прогноз заболевания в этих случаях зависит от максимально ранней диагностики и своевременного начала патогенетически обоснованной терапии. Поэтому максимально важна ранняя диагностика, особенно тех заболеваний, скрининг которых не проводится. В статье приведен случай галактоземии выявленной у новорожденного ребенка.

**Ключевые слова:** наследственные болезни обмена, галактоземия, новорожденность.

**Введение.** Проблемы своевременного выявления наследственной патологии обмена веществ в последние годы приобретают особую актуальность. Это обусловлено стойкой тенденцией к снижению перинатальной и неонатальной смертности в большинстве развитых стран и увеличению в популяции числа новорожденных детей с наследственной патологией. Прогноз заболевания в этих случаях зависит от максимально ранней диагностики и своевременного начала патогенетически обоснованной терапии. Трудности диагностики наследственных метаболических нарушений обусловлены отсутствием специфической клинической симптоматики в первые дни и месяцы жизни ребенка. Поэтому для раннего выявления врожденных нарушений метаболизма используется скрининг тестирование, проводимое на 4–5 сут жизни новорожденного ребенка. В настоящее время за рубежом существуют тесты для выявления фенилкетонурии, гипотиреоза, гомоцистинурии, тирозинемии, гистидинемии, лейциноза, галактоземии и других нарушений обмена.

Одним из таких заболеваний является галактоземия, частота которой составляет около 1:20 000 [1]. В Республике Беларусь в настоящее время не проводится скрининг этого заболевания, поэтому крайне важно своевременно выявить его, опираясь на клинические данные.

Галактоземия – наследственное нарушение обмена углеводов, при котором в организме накапливается избыток галактозы и ее метаболитов (галактозо-1-фосфата и галактитола), что обуславливает клиническую картину заболевания и формирование отсроченных осложнений. Тип наследования галактоземии – аутосомно-рецессивный.

Галактоза имеет важнейшее значение для роста и развития детского организма. Этот моносахарид не только является значимым источником энергии для клетки, но и служит необходимым пластическим материалом для образования гликопротеидов, гликолипидов и других комплексных соединений, используемых организмом для формирования клеточных мембран, нервной ткани, нервных окончаний, процессов миелинизации нейронов и др. Избыток галактитола в хрусталике глаза способствует формированию катаракты, а в тканях мозга способствует набуханию нервных клеток и формированию псевдоопухоли мозга. Кроме того, тормозится активность других ферментов, участвующих в углеводном обмене (фосфоглюкомутазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы), что приводит к развитию гипогликемии. Предрасположенность к сепсису у новорожденных с галактоземией обусловлена ингибированием бактериальной активности лейкоцитов.

Заболевание обычно манифестирует в первые дни-недели жизни, быстро прогрессирует и в отсутствии лечения носит жизнеугрожающий характер. На фоне вскармливания молоком у новорожденного появляется рвота, диарея, мышечная гипотония, сонливость, вялость. Останавливается прибавка в массе тела, наблюдается вялое сосание, отказ от груди матери, появляются и нарастают признаки поражения печени, часто сопровождающиеся гипогликемией, желтухой и гепатоспленомегалией, нередко отмечается кровоточивость из мест инъекций, увеличение объема живота (асцит), диспепсические расстройства (рвота, диарея), геморрагический синдром, катаракта.

Наиболее тяжелым проявлением галактоземии у новорожденных является сепсис, который имеет фатальное течение и чаще всего обусловлен грамположительными микроорганизмами, в 90% случаев – *Escherichia coli*.

Целью лечения является полное исключение поступления в организм галактозы [1].

**Материал и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарного пациента и проанализировано, сколько случаев галактоземии было выявлено за 12 месяцев в Минской областной детской клинической больнице.

**Результаты исследования и обсуждение.** За 12 месяцев (июль 2016–июль 2017) в Минской областной детской клинической больнице по результатам анализа медицинских карт стационарного больного выявлен 1 пациент с галактоземией.

Приводим описание клинического случая нарушения обмена галактозы. Пациент находился на лечении в Минской областной детской клинической больнице. Госпитализирован в возрасте 11 дней переводом из Молодечненской центральной районной больницы в связи с гипербилирубинемией и полицитемией.

Доношенная девочка от первой беременности, протекавшей на фоне острой респираторной инфекции, анемии, пиелонефрита, родов *per vias naturalis* в сроке гестации 39 недель. Оценка по Апгар 8/8 баллов. Масса тела при рождении 3170 г, длина тела 53 см, окружность головы 37 см, окружность груди 35 см. Известно, что ребенок был вакцинирован против гепатита В (Эувакс В), оформлен медотвод от БЦЖ до возраста 1 месяц. При скрининге исключена фенилкетонурия.

На момент госпитализации ребенок уже находился на искусственном вскармливании смесью «Беллакт безлактозный», так как мама отмечала разжиженный стул и периодические срыгивания. На фоне вскармливания этой формулой стул стал кашицеобразным.

При объективном осмотре состояние ребенка средней тяжести. Двигательная активность достаточная. Большой родничок не напряжен. Мышечный тонус в конечностях дистоничен. Опора ослаблена. Кожные покровы бледно-иктеричные, чистые. Видимые слизистые увлажнены. В легких дыхание пуэрильное, проводится во все отделы. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий. Печень +1 см. Мочится. Стул регулярный, без патологических примесей.

В общем анализе крови выявлены снижение уровня тромбоцитов до  $36 \cdot 10^9/\text{л}$ , в биохимическом анализе – билирубин до 259,7 мкмоль/л – 111,8 мкмоль/л – 147,9 мкмоль/л, повышение ЛДГ до 921 ед./л, гипопроотеинемия 27,0 г/л и гипоальбуминемия 18,5 г/л. Проведены переливания тромбоцитарной массы и эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, свежезамороженной плазмы, криопреципитата и альбумина.

В первой копрограмме была выраженная стеаторея, при последующих исследованиях – в пределах нормы.

Зафиксированы изменения в коагулограмме: время по Ли-Уайту 14 минут, фибриноген А 0,8 г/л, спонтанный фибринолиз 8,6%, АЧТВ >100 секунд, протромбиновое время более 60 секунд.

Учитывая такую клинико-лабораторную картину, в рамках дифференциально диагностического поиска были исключены инфекционный гепатит (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С (иммуноферментный анализ), ЦМВ, вирус Эбштейна-Барр, вирус простого герпеса 1, 2 и 6 типов (ПЦР) и пороки развития билиарной системы.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены увеличение размеров печени с диффузными изменениями, расширение системы портальной вены с признаками периваскулярного отека, увеличение размеров поджелудочной железы с выраженными диффузными изменениями, диффузные изменения паренхимы обеих почек.

По данным других методов обследования: ЭКГ, УЗИ сердца, УЗИ щитовидной железы, УЗИ головного мозга, рентгенограммы органов грудной клетки – патологии не выявлено.

На 8-й день пребывания в отделении при осмотре ребенок беспокоен, щадит правую ногу – нет опоры, нога в положении приведения, болезненная при пальпации, ограничен объем движений в правом тазобедренном суставе. Для исключения острого гематогенного остеомиелита проведены рентгенографическое исследование и пункция тазобедренного сустава. В анализе крови – нейтропения и тромбоцитопения. Диагностирован правосторонний коксартрит, дисплазия тазобедренных суставов.

Для определения этиологического фактора был проведен ряд бактериологических исследований. Посев крови на стерильность: посев стерилен. Мазок из зева на флору и чувствительность: *E. coli*, чувствительный: амоксилав, цефокситин, имипенем, меропенем, гентамицин, тобрамицин, цiproфлоксацин, норфлоксацин, нитрофурантоин, триметоприм. Мазок из зева на флору и чувствительность: *Acinetobacter baumannii*, чувствительный: миноциклин, тетрациклин, тайгециклин. Мазок из зева на флору и чувствительность: *Burkholderia cepacia*, чувствительный: тетрациклин. Мазок из зева: *Candida albicans*, чув.: флуконазол, вориконазол, каспофунгин, микафунгин, флуцитозин. Мазок из зева: *Klebsiella spp.*, чувствительный: тобрамицин, тетрациклин.

Также у ребенка был выявлен повышенный уровень  $\alpha$ -фетопротеина 3025 нг/мл (через 2 недели – 630,9 нг/мл).

В процессе диагностического поиска ребенок был консультирован инфекционистом, гематологом, хирургом, неврологом, окулистом. Выявлены задержка моторного развития как следствие перинатального поражения центральной нервной системы.

Такая клиническая ситуация наталкивала на мысль о наследственных болезнях обмена, поэтому был приглашен врач-генетик. При скрининге на наследственные болезни обмена выявлено повышение уровня галактоза-1-фосфат до 724,7 мкмоль/л (норма до 250 мкмоль/л).

На основании клинических и лабораторных данных ребенку был выставлен клинический диагноз:

**Основной:** Нарушение обмена галактозы. Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения (гипербилирубинемия, врожденный гепатит, правосторонний коксартрит, геморрагический, отечный синдромы – купированы).

**Сопутствующий диагноз:** Анемический синдром (купирован). Задержка моторного развития как следствие перинатального поражения центральной нервной системы. Кандидоз слизистой полости рта и кожи промежности.

**После проведенного лечения** (антибактериальная терапия: ванкотим, амикацин, меронем, цефепим, линезолид, ципрофлоксацин; флуконазол, этамзилат, гепатил, витамин К1, омепразол, эссенциале; эмоксипин, викасол; биофлор, урсосан, креон, эспумизан, фолиевая кислота, аквадетрим; физиотерапевтическое лечение: соллюкс на опрелости, общий массаж, импульсные токи по Семеновой) ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

**Заключение.** Данное клиническое наблюдение подтверждает актуальность проблемы, обуславливает настороженность педиатров к вопросу раннего выявления различных наследственных болезней обмена.

#### Литература

1. Галактоземия у детей/ клинические рекомендации союза педиатров России, 2016 г. – 33 с.

### A CASE OF GALACTOSEMIA REVEALED IN A NEWBORN CHILD

Rineysky V.S.<sup>1</sup>, Mikhailova V.I.<sup>1</sup>, Lazarchik I.V.<sup>1</sup>, Zaitsev D.V.<sup>1</sup>, Eremin, E.A.<sup>2</sup>,  
Zhernosek V.F.<sup>3</sup>, Nenartovich I.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Minsk Regional Children's Clinical Hospital

Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child"

Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>State educational institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education"

Minsk, Republic of Belarus

**Summary:** In recent years there has been a steady trend in the increase hereditary pathology diagnosis among newborns. The prognosis of these diseases depends on the earliest possible diagnosis and the timely onset of pathogenetically based therapy. Therefore, the early diagnostics is the most important, especially those diseases, which are not screened. The article presents a case of galactosemia revealed in a newborn child.

**Key words:** hereditary metabolic diseases, galactosemia, newborns, galactosemia.

Поступила 26.07.2017

### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К БЫТОВЫМ АЛЛЕРГЕНАМ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Титова Н.Д.<sup>1</sup>, Жерносек В.Ф.<sup>1</sup>, Лазарчик И.В.<sup>2</sup>, Безручко И.В.<sup>2</sup>, Мельниченко А.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Минская областная детская клиническая больница»

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме:** Сравнивали результаты кожного тестирования и данные выявления IgE-антител и методики выявления антител, связанных с гранулоцитами у детей с бронхиальной астмой. Обследовано 109 детей с использованием реакции выброса миелопероксидазы, определением IgE-антител, постановкой скарификационных кожных проб. Выявили высокую корреляцию между различными методами выявления сенсibilизации к аллергенам *in vitro* и кожными пробами. При отрицательных кожных пробах выявлялись IgE-антитела в сыворотке крови и сенсibilизация гранулоцитов к бытовым аллергенам. Для точной диагностики аллергии рекомендуется определение как свободных IgE-антител, так и связанных с гранулоцитами.

**Ключевые слова:** аллергия, IgE-антитела, гранулоциты.

**Введение.** В клинической практике наиболее часто используются два вида методов:

1) лабораторные, *in vitro* тесты для выявления свободных IgE-антител в сыворотке крови, обнаружение антител, связанных с лейкоцитами, определение лимфоцитов, сенсibilизированных к аллергену;

2) *in vivo* – кожные тесты (скарификационные, внутрикожные, прик-тесты).

Тесты *in vitro* выполняются для идентификации причинно-значимых аллергенов у детей до 3 лет, при обширном кожном поражении, высоком риске анафилаксии, при невозможности прекратить текущую антигистаминную терапию, выраженном дермографизме (высока вероятность ложноположительных результатов).

Среди лабораторных методов выявления IgE-зависимых реакций (реакции немедленного типа – I тип) наиболее распространены: радиоаллергосорбентный тест, иммуноферментный анализ, метод иммунодота – полуколичественный анализ (аллерген точно наносят на нитроцеллюлозные полоски). Необходимо отметить, что данные методики, могут выявлять только «избыток» свободных IgE антител в сыворотке крови, но не определяет антитела, связавшиеся с базофилами и другими лейкоцитами. Поэтому получение отрицательного теста не гарантирует отсутствие у пациента «вооруженных» IgE базофилов и развитие аллергической реакции. Положительный тест на специфические IgE указывает на наличие аллергии. Наибольшее количество свободных антител в крови пациента появляется через несколько дней после контакта с аллергеном. В острый период реакции титр их обычно снижен, а при затихании обострения повышается [1, 2].

**Цель:** выявление и сравнительный анализ диагностического значения IgE-антител в сыворотке крови и сенсibilизации гранулоцитов к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой.

**Материалы и методы.** Обследовано 109 детей (66 мальчиков и 43 девочки) в возрасте от 3 до 14 лет больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести, все дети были обследованы клинически и лабораторно. Определение антител, связанных с гранулоцитами проводили в реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами [3]. Известно, что на поверхности всех гранулоцитов имеются Fc-рецепторы, которые связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов различных классов, в том числе обладающие специфичностью антител. Гранулоциты с помощью этих антител могут специфично взаимодействовать с антигенами-аллергенами. При постановке реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена из сенсibilизированных гранулоцитов выделяется фермент миелопероксидаза. В надосадочной жидкости гранулоцитов определяют его активность после добавления перекиси водорода и ортофенилендиамина. Результаты оценивали с помощью анализатора ADAP Anthos Labtec Instruments при длине волны 450/620 нм. IgE-антитела в сыворотке крови исследовали по методике радиоаллергосорбентного теста с оценкой уровня антител от 0 до VI класса. Проводили постановку скарификационных кожных проб с аллергенами клещей *D. farinae* и *D. pteronyssinus*.

**Результаты и обсуждение:** сенсibilизация к клещу домашней пыли *D. pteronyssinus* по кожным пробам имела место у 33,9 % (37 из 109) детей. При положительных кожных пробах IgE-антитела в сыворотке крови были у 29 из 37 детей (у 78,4%), сенсibilизацию гранулоцитов в реакции выброса миелопероксидазы имели 23 из 37 детей – 62,1% (табл.1).

Таблица 1 – Сравнение частоты положительных реакций в тестах выявления IgE-антител и сенсibilизации гранулоцитов (в реакции выброса миелопероксидазы) на бытовые аллергены у детей с бронхиальной астмой, имевших положительные кожные пробы

Реакции	Аллергены			
	<i>D. pteronyssinus</i>		<i>D. farinae</i>	
	%	абсолютное число	%	абсолютное число
IgE-антитела	78,4%	29	85,7%	18
РВМ*	62,1%	23	71,4%	15
Кожные тесты	33,9 %	37	19,2%	21
Коэффициент корреляции Спирмана кожные пробы-IgE- антитела (при $p<0,05$ )	r=0,867		r=0,822	
Коэффициент корреляции Спирмана кожные пробы – реакция выброса миелопероксидазы (при $p<0,05$ )	r=0,672		r=0,782	

Примечание

\*РВМ – реакция выброса миелопероксидазы

Кожные пробы выявили сенсибилизацию к *D.farinae* у 19,2% (21 из 109) детей. При положительных кожных пробах на *D.farinae* IgE-антитела в сыворотке крови были у 18 из 21 ребенка (у 85,7%), сенсибилизацию гранулоцитов в реакции выброса миелопероксидазы имели 15 из 21 ребенка (71,4%). Между различными методами выявления сенсибилизации к аллергенам *in vitro* и кожными пробами была выявлена высокая корреляция (табл.1). При положительных кожных пробах к клещам домашней пыли у 15 детей не было выявлено IgE-антител в сыворотке крови к этим аллергенам, однако выявлялись антитела связанные с гранулоцитами при постановке реакции выброса миелопероксидазы, что говорит о необходимости использовать различные методы для более точной диагностики причинно-значимых аллергенов. Кожное тестирование считается золотым стандартом диагностики аллергических реакций, однако их проведение связано с риском нежелательных реакций и противопоказано в острый период аллергического и любого другого заболевания. Кожные пробы могут быть отрицательными при наличии клиники аллергии в случаях угнетения кожных реакций на фоне приема антигистаминных препаратов, кортикостероидов, в связи с возрастными особенностями реактивности кожи (у детей до года жизни, иногда у пожилых людей), при недостаточной чувствительности кожи, обусловленной ее гистофизиологическими особенностями, слабой фиксацией в ней реагенов, но высокой сенсибилизации (например, слизистых оболочек) тканей шоковых органов, а также при десенсибилизации аллергеном из-за постоянного контакта с ним [4, 5]. В то же время, положительные кожные пробы лишь подтверждают наличие сенсибилизации к аллергену и для окончательных выводов необходима корреляция их результатов с анамнезом, клиническими данными, провокационными тестами на шоковом органе и лабораторными исследованиями. Только при совпадении результатов кожных проб с анамнезом, клиникой и лабораторными данными этиологический диагноз становится несомненным. Отрицательный тест на IgE-антитела к какому-либо аллергену не исключает их значимости для клиники, так как возможно истощение уровня специфического IgE в острый период заболевания; фиксация его Fcε рецепторами клеток системы иммунитета; развитие местной IgE-зависимой реакции, когда в кровь он не поступает. Кроме того, отрицательный результат теста на специфический IgE возможен при развитии аллергии по другим IgE-независимым клеточным механизмам или при псевдоаллергии [2, 4, 5].

#### **Выводы**

1. На аллергены *D.pteronyssinus*, *D.farinae* у детей с бронхиальной астмой выявляются как IgE-антитела, так и сенсибилизация гранулоцитов.
2. Выявлена высокая корреляция между различными методами выявления сенсибилизации к аллергенам *in vitro* и кожными пробами.
3. При отрицательных кожных пробах к бытовым аллергенам у детей могут выявляться IgE-антитела в сыворотке крови и сенсибилизация гранулоцитов к бытовым аллергенам.
4. Для точной диагностики аллергических реакций рекомендуется определение как свободных IgE-антител в сыворотке крови, так и связанных с гранулоцитами.

#### **Литература**

1. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология / Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. – М.: Гэотар-медиа. – 2011. – 633 с.
2. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – М.: Мед. литература, 2009. – 448 с.
3. Новиков, П.Д. Метод диагностики аллергии в реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами: Инструкция на метод // МЗ РБ. – 2005. – 6 с.
4. Паттерсон, Р. Аллергические болезни / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гренбергер. – М.: Гэотар-медиа, 2000. – 720 с.
5. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология: Нац. Руководство / Хаитов Р.М., Ильина Н.И. – М.: Гэотар-медиа, 2009. – 649 с.

## **COMPARATIVE CHARACTERISTIC METHODS OF IDENTIFYING SENSIBILIZATION TO INDOOR ALLERGENS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA**

**Titova N.D.<sup>1</sup>, Zhernosek V.F.<sup>1</sup>, Lazarchik I.V.<sup>2</sup>, Bezruchko I.V.<sup>2</sup>, Melnichenko A.I.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*State educational institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education"*

*Minsk, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Minsk Regional Children's Clinical Hospital*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary:** The results of skin testing and data on the detection of IgE antibodies and methods for the detection of antibodies associated with granulocytes in children with bronchial asthma were compared. We examined 109 children using the myeloperoxidase release reaction, the detection of IgE antibodies, the setting

of scarification skin tests. A high correlation was found between various methods for detecting sensitization to allergens in vitro and skin tests. Negative skin tests revealed IgE antibodies in the serum and sensitization of granulocytes to indoor allergens. For accurate diagnosis of allergies, it is recommended that both free IgE antibodies and those associated with granulocytes be determined.

**Key words:** allergy, IgE-antibodies, granulocytes.

Поступила 06.07.2017

## АНАЛИЗ ЗНАЧИМОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УДЛИНЕНИЕМ ИНТЕРВАЛА QT У ДЕТЕЙ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ СЕРДЦА

Томчик Н.В., Ляликов С.А.

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

**Резюме.** Установлено, что снижение показателей сердечной гемодинамики (конечно-систолического размера левого желудочка, фракций изгнания и укорочения) и повышение ударного объема ассоциировано с удлинением QT на электрокардиограмме ( $F=4,19$ ,  $p=0,003$ ). У детей с аномально расположенными хордами удлинение QT ассоциировано со снижением конечно-систолического объема левого желудочка, фракций изгнания и укорочения, массы миокарда левого желудочка, и увеличением ударного объема и индекса массы миокарда ( $F=3,19$ ,  $p<0,006$ ).

**Ключевые слова:** дети, малые сердечные аномалии, аномально расположенные хорды левого желудочка, удлинение QT.

**Введение.** Результаты последних исследований указывают на то, что изменения продолжительности QT любого генеза является фактором риска жизнеугрожающих аритмий, а также внезапной кардиальной смерти [1, 2, 3, 7, 9, 14, 15]. Поскольку как врожденный, так и приобретенный варианты удлинения QT имеют ряд общих черт: увеличение дисперсии интервала QT [2, 5], снижение симпатической активации [6], изменение морфологии волны T и даже мутации генов, кодирующих белки трансмембранных ионных каналов [4, 12, 13, 14], четко разграничить их не представляется возможным. В большинстве случаев удлинение интервала QT является электрокардиографической находкой, и не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями [1, 2, 7].

Ряд исследователей считают, что игнорировать тесную ассоциацию удлинения интервала QT с приемом некоторых лекарственных препаратов [3, 9], с метаболическими нарушениями и морфологическими изменениями сердца [8, 12, 14], нельзя. Имеются сведения, что частота встречаемости удлиненного интервала QT у лиц с пролапсами митрального (ПМК) и/или трикуспидального клапанов составляет 33,0–38,3% [1, 9, 10]. По мнению А. В. Ягода и Н.Н. Гладких, распространенность нарушений продолжительности электрической систолы связана с приобретенным ремоделированием сердца, межтканевой асимметрией, неравномерностью проведения импульса, появлением ранних или поздних постдеполяризации на фоне сердечных микроаномалий, а также генетически предопределенным или приобретенным дефицитом магния [1]. Высказано предположение, что патология ионных каналов, лежащая в основе синдрома удлиненного QT, в определенной мере, также является внутрисердечной аномалией [4].

По мнению М.А. Школьниковой стертые и латентные формы удлинения QT затруднительны в диагностике, однако имеют высокий риск внезапной сердечной смерти в отсутствие клинических проявлений заболевания [3]. На основании собственных исследований Григорян Я.С. показал прогностическую значимость индекса массы миокарда  $\geq 112,5$  г/м<sup>2</sup> [1] для выявления «латентного» удлинения интервала QT.

Следует отметить, что до настоящего времени проблема удлинения QT у детей с малыми аномалиями сердца (МАС) остается малоизученной.

Все вышесказанное позволяет говорить о необходимости поиска наиболее значимых факторов, влияющих на удлинение QT, для повышения эффективности скрининга этого состояния и осуществления предупреждающих мер именно в детском возрасте.

**Цель исследования:** провести анализ значимости эхокардиографических параметров, ассоциированных с удлинением интервала QT у детей с малыми аномалиями сердца.

**Материалы и методы исследования.** На базе 5 педиатрического отделения УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» и ГУЗ «Детская поликлиника №1» г. Гродно в период с 2009 по 2015 годы было обследовано 168 детей, из них мальчиков 98 (58,35%), девочек 70 (41,65%).

Критериями включения в основную группу являлись: возраст менее 18 лет, верифицированные при эхокардиографическом исследовании МАС, наличие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании.

Критериями невключения пациентов в основную группу были: наличие верифицированного врожденного порока сердца, ПМК II степени с регургитацией II степени, острые инфекционные и обострения хронических заболеваний, признаки сердечной недостаточности, прием лекарственных средств, влияющих на длительность QT.

Критериями включения в группу сравнения являлись: отсутствие изменений при эхокардиографии (ЭхоКГ) и клинических жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, наличие информированного согласия родителей (законных представителей) на участие ребенка в исследовании.

Было проведено комплексное обследование, а именно: клинический осмотр, сбор анамнеза, антропометрия с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и площади поверхности тела, электрокардиография (ЭКГ) и ЭхоКГ. Все пациенты были разделены на следующие группы:

1-я группа – 114 детей с верифицированным диагнозом аномально расположенные хорды левого желудочка (АРХЛЖ), среднее значение возраста пациентов составило 13 лет, (Q25–Q75) – 10–15 лет;

2-я группа – 9 детей, у которых диагностирован ПМК, среднее значение возраста обследованных пациентов составило 14 лет, (Q25–Q75) – 13–16 лет;

3-я группа – 30 детей с сочетанными МАС, среднее значение возраста обследуемых – 14 лет, (Q25–Q75) – 12–15 лет;

4-я группа (сравнения) – 15 детей. среднее значение возраста пациентов составило 14 лет, (Q25–Q75) – 9–15 лет.

ЭКГ регистрировали на многоканальных электрокардиографах “SchillerAT-104PC” (детям в возрасте до 5 лет) и “Интекард 3-сигма” (детям 5–17 лет) в положении лежа. Оценка интервала QT проводилась в ручном режиме.

ЭхоКГ проводили на ультразвуковой системе «SiemensAkusonX 300». Исследовали размеры полостей сердца, клапанный аппарат, а также следующие показатели: УО – ударный объем (мл), КСР – конечно систолический размер левого желудочка (см), КДР – конечно диастолический размер левого желудочка (см), ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки (см), ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (см), КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка (мл), КСО – конечно-систолический объем левого желудочка (мл), ФИ – фракция изгнания (%), ФУ – фракция укорочения (%). Расчет стандартизированных показателей (сУО, сКДО, сКСО, сФИ, сФУ) проводился по формуле:

$$\text{Стандартизированный показатель} = \frac{(\text{Показатель у пациента} - \text{Нормальное значение показателя})}{\text{Нормативное значение среднего квадратического отклонения}} \quad (1)$$

Массу миокарда левого желудочка (ММ) вычисляли по формуле, рекомендованной R. В. Devereux:

$$\text{ММ (г)} = 0,8 * [1,04 * (\text{ТМЖП} + \text{КДР} + \text{ТЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6 \quad (2)$$

Расчет индекса ММ (ИММ) проводился по формуле:

$$\text{ИММ (г/м}^2\text{)} = \text{ММ/ППТ} \quad (3)$$

Относительную толщину стенки левого желудочка рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТСЛЖ} = 2 * \text{ТЗСЛЖ/КДР} \quad (4)$$

Для анализа результатов использован стандартный пакет прикладных статистических программ Statistica 10.0. (SNAXAR207F394425FA-Q). Данные в работе представлены в формате: Me (Q25–Q75) – медиана (нижняя квартиль – верхняя квартиль). Построение математических моделей проводилось с помощью дискриминантного и регрессионного анализа.

**Результаты исследования и обсуждение.** Для выявления факторов, ассоциированных с удлинением интервала QT у детей с МАС, был проведен многофакторный регрессионный анализ.

С помощью многофакторного регрессионного анализа (методом Backward stepwise) были выявлены 4 переменные, значимо влияющие на прогноз, а именно: КСР, УО, ФИ, ФУ.

Полученная регрессионная модель характеризовалась следующими параметрами: критерий  $F=4,19$ ; коэффициент множественной корреляции ( $R$ ) – 0,32;  $R^2$  – 0,10; adjuster  $R^2$  – 0,08; стандартная ошибка – 32,37;  $p=0,003$ .

Выраженность и направленность связи независимых признаков с длительностью интервала QT в данной модели, иллюстрирует величина коэффициента Beta. Чем больше его значение, тем больше зависимость функции от соответствующего фактора. Знак перед коэффициентом указывает на направленность связи (минус – увеличение данного признака способствует снижению длительности QT, плюс – увеличению продолжительности QT) (таблица 1).

Таблица 1 – Статистическая характеристика независимых переменных, включенных в регрессионную модель, для установления связи с продолжительностью QT у детей с МАС

Независимые переменные	Beta	Std. Err. of Beta	B	Std. Err. of B	t	p
Константа			566,9147	53,8551	10,5267	0,0000
КСР	-0,5219	0,1297	-4,2486	1,0558	-4,0239	0,0000
УО	0,3213	0,1218	0,5921	0,2243	2,6399	0,0091
ФИ	-0,2308	0,1087	-0,9408	0,4433	-2,1221	0,0355
ФУ	-0,15475	0,1040	-0,6272	0,4217	-1,48727	0,1391

Данные регрессионного анализа указывают на то, что снижение таких показателей сердечной гемодинамики как КСР, ФИ, ФУ и повышение УО ассоциировано с удлинением QT на электрокардиограмме у детей, имеющих МАС. Полученные результаты согласуются с мнением Ягода А.В. о формировании электрической десинхронизации систолы на фоне ремоделировании миокарда у пациентов с сердечными микростигмами [1].

Для выявления наиболее значимых факторов, ассоциированных с удлинением QT при наличии АРХЛЖ, был проведен дискриминантный анализ. При использовании метода Backward stepwise в модель было включено 6 эхокардиографических признаков, наиболее значимо влияющих на прогноз удлинения QT у детей с АРХЛЖ.

Дискриминантная модель характеризовалась следующими показателями: критерий Лямбда-Уилкса – 0,88,  $F=3,19$ ,  $p<0,006$ . Общий процент правильно классифицируемых случаев составил 80,26% (чувствительность – 80,42%, специфичность – 77,78%). Чем больше величина абсолютной разницы между коэффициентами конкретной переменной ( $k=1$ -я функция – 2-я функция), тем весомее вклад соответствующего признака для прогноза. Знак перед  $k$  указывает на направленность связи (таблица 2).

Таблица 2 – Независимые переменные, включенные в дискриминантную модель, величина их канонических коэффициентов и разницы ( $k$ )

Независимые переменные	Канонические коэффициенты		k
	1 функция	2 функция	
КСО	1,4869	1,3787	0,1082
ФИ	2,5009	2,3174	0,1835
ФУ	2,1405	1,9499	0,1906
УО	-0,2984	-0,2360	-0,0624
ММ	-0,1946	-0,2325	0,0379
ИММ	0,3117	0,3809	-0,0692
Константа	-130,4053	-114,6001	-15,8052

Результаты дискриминантного анализа указывают на то, что снижение показателей КСО, ФИ, ФУ, ММ и увеличение УО и ИММ являются значимыми факторами, ассоциированными с удлинением интервала QT, у детей при наличии АРХЛЖ.



Таким образом, такие эхокардиографические параметры, как КСР, ФИ, ФУ, УО ММ, ИММ, играют роль в формировании электрической десинхронизации систолы у детей с микроаномалиями сердца.

#### **Выводы**

1. У детей с МАС удлинение интервал QT на электрокардиограмме ассоциировано ( $p=0,003$ ) с показателями сердечной гемодинамики: снижением КСР, ФИ, ФУ и повышением УО.

2. При наличии АРХЛЖ удлинение интервала QT наиболее значимо ( $p<0,006$ ) связано со снижением КСО, ФИ, ФУ, ММ и увеличением УО и ИММ.

3. Полученные результаты помогут практическому врачу в отборе пациентов в группу риска по нарушению продолжительности интервала QT, а также раннему выявлению пациентов с латентными вариантами нарушений реполяризации.

#### **Литература**

1. Григорян Я.С. Нарушение длительности QT интервала и структурно-функциональное ремоделирование миокарда у пациентов с малыми аномалиями сердца // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26. – №3. – С. 34–37.

2. Мирончик, Е.В. Врожденный синдром удлиненного интервала Q-T (обзор литературы) // Журнал ГрГМУ. – 2006. – №4. – С. 24–27.

3. Школьников М.А. Синдром удлиненного интервала QT. – М.: Медпрактика, 2001. – 128с.

4. Calmodulin is essential for cardiac IKS channel gating and assembly: impaired function in long-QT mutations / L. Shamgar [et al.] / Circ.Res. – 2006. – Vol. 98 (8). – P.1055–1063.

5. ECG phenom of idiopathic and paradoxical short QT interval / I. Gussak [et al.] //Cardiac. Elektrophysiol. Rev. – 2002. – №6. – P.49–53.

6. Goldenberg, I. QT Interval: How to Measure It and what Is “Normal” / I. Goldenberg, A. J. Moss, W. Zareba // Journal of Cardiovascular Electrophysiology. – 2006. – Vol. 17. – № 3. – P. 333–336.

7. Hofman, N. Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system / N. Hofman, A. A. M. Wilde, S. Kaab // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28. – № 5. – P. 575–580.

8. Jonson, J.N. QTc: how long is too long? / J.N. Jonson, M.J. Ackerman // Br. J. Sports Med. – 2009. – Vol. 43. – № 9. – P. 657–662.

9. Nachimuthu, S. Drug-induced QT Interval Prolongation / S. Nachimuthu, M. D. Assar, J.M. Schussler // Mechanisms and Clinical Management. TherAdv Drug Safe. 2012. – Vol. 5, №3. – P. 241–53.

10. Prevalence of the congenital long-QT syndrome / P.J. Schwartz [et al.] // Circulation. –2009. – Vol. 119, № 12. – P. 1761–1767.

11. Rautaharju, P. Linearly scaled, rate invariant normal limits for QT interval: eight decades of incorrect application of power functions / P. Rautaharju, Z.M. Zhang // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 13, №12. – P.1211–1218.

12. Relationship between QT interval and cardiovascular risk factors in healthy young subjects / G. Leotta [et al.] // Journal of Human Hypertension – 2005. – Vol. 19. – P. 623–627.

13. Roden, D.M. Long QT syndrome / D.M.Roden // N. Engl. J. Med.– 2008. – Vol. 358. – P. 169–176.

14. The Association between the Length of the QT Interval and Mortality in the Cardiovascular Health Study / J. Robbins [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 689–694.

15. The phenotype characteristics of type 13 long QT syndrome with mutation in KCNJ5 (Kir3.4–G387R) / Wang, F. [et al.] // Heart Rhythm. – 2010. – Vol. 10. – P. 1500–1506.

### **ANALYSIS OF THE IMPORTANCE OF ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS ASSOCIATED WITH THE EXTENSION OF QT INTERVAL IN CHILDREN WITH SMALL HEART ANOMALIES**

**Tomchyk N.V., Lyalikau S.A.**  
*Grodno State Medical University,  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** To conduct an analysis of the significance of the echocardiographic parameters associated with the prolongation of the QT interval in children with small heart abnormalities. Materials and methods: a comprehensive examination of 168 children aged 0–17 years was conducted. Results: It was established that a decrease in cardiac hemodynamics (end-systolic size of the left ventricle, ejection and shortening fractions) and an increase in stroke volume was associated with QT prolongation on an electrocardiogram ( $F = 4.19$ ,  $p = 0.003$ ). In children with abnormally located chords, QT prolongation is associated with a decrease in the left ventricular end-systolic volume, ejection and contraction fractions, left ventricular mass, and an increase in stroke volume and myocardial mass index ( $F = 3.19$ ,  $p < 0.006$ ).

**Key words:** children, minor cardiac abnormalities, left ventricular false tendons, prolongation of QT.

*Поступила 21.07.2017*

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПОГРАНИЧНЫХ СОСТОЯНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Умарова Л.Н., Ишниязова Н.Д., Салихова К.Ш., Абдурахманова Х.Р.

*Республиканский Специализированный научно-практический  
медицинский центр Педиатрии,  
Республика Узбекистан*

**Резюме.** У детей с задержкой внутриутробного развития отмечена высокая заболеваемость на первом году жизни. Среди наиболее частых заболеваний авторы выделяют острые респираторные заболевания, пневмонии, экссудативный диатез, анемию, кишечные инфекции, рахит.

Таким образом, задержка развития в пренатальный период может оказывать влияние на последующее развитие ребенка и становление всех функций его организма.

**Ключевые слова:** Задержка внутриутробного развития, новорожденные, перинатальная заболеваемость.

**Введение.** Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) представляет собой актуальную проблему, как для современной педиатрии, так и акушерства и является одной из серьезных причин перинатальной заболеваемости и смертности, и может привести к серьезным последствиям в развитии ребенка [1, 2].

Многообразие факторов, с которыми связывают в настоящее время рождение детей со ЗВУР, наличие морфофункциональных изменений в ЦНС, железах внутренней секреции и иных органах обуславливают их постнатальную патологию, вносят существенный вклад в развитие хронических форм патологии и детской инвалидности [3].

Достаточно подробно изучены причинные факторы рождения детей с ЗВУР, особенности течения ранней адаптации и состояние здоровья новорожденных данной группы. А вот исследования, касающиеся состояния здоровья детей в раннем возрасте разрознены. Мало изучены закономерности физического и нервно-психического развития детей с ЗВУР, угрозы его развития. Отсутствуют исследования, дающие комплексную оценку состояния здоровья данной группы детей на первом году жизни, дальнейшую динамику в аспекте влияния биологических, социальных и медицинских воздействий. На сегодняшний день неразработанными остаются методы дифференциального подхода к оценке детей с ЗВУР при рождении и диспансерного наблюдения за ними в амбулаторно-поликлинических условиях в целях снижения заболеваемости и смертности, улучшения прогноза жизни и социальной адаптации [4].

**Цель исследования:** оценка клинических проявлений состояния новорожденных с задержкой внутриутробного развития в зависимости от степени тяжести ЗВУР.

**Материалы и методы исследования.** Для достижения цели было проанализировано 144 доношенных новорожденных со ЗВУР, у которых учитывался вариант задержки развития и ее степень.

Обследованным новорожденным проводилось полное клинико-лабораторное обследование: оценка физического развития, морфофункциональной зрелости, исследование периферической крови, по показаниям – рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, нейросонография.

**Результаты исследования и обсуждение.** Результаты обследования новорожденных показали, что с ЗВУР I степени было 19 (13,2%) детей, II степени – 41 (28,5%) и III степени 84 (58,3%).

Наиболее часто отмечались бледность кожных покровов и слизистых 48 (57,1%), сухость и дряблость кожных покровов у 57 (67,9%) новорожденных с ЗВУР III степени. В большей мере отмечены нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Нарушение периферического кровообращения наблюдалось у 4 (21,1%) новорожденных с ЗВУР I степени, у 3 (7,3%) – с ЗВУР II степени и ЗВУР III степени – у 12 (14,3%). Сердечный шум отмечался чаще, чем остальные симптомы: у 6 (21,1%), 3 (7,3%) и 18 (21,4%) соответственно степеням тяжести ЗВУР.

Нарушения показателей центральной нервной системы возрастают в зависимости от степени тяжести ЗВУР: синдром нервно-рефлекторной возбудимости чаще встречался у новорожденных с ЗВУР I степени тяжести у 7 (36,8%), а синдром нервнорефлекторного угнетения в 1 (5,3%) случае, а при II степени – синдром угнетения преобладает – 19 (46,3%), при III степени не отличаются друг от друга. Гипотония мышц преобладает у новорожденных с III степенью ЗВУР 49 (58,3%) ( $p < 0,01$ ), а гипертонус мышц отмечался гораздо реже.

Новорожденные с этой патологией склонны впоследствии к снижению двигательной активности, познавательной деятельности, повышенной раздражительности, лабильности настроения с преобладанием отрицательных эмоций, психическому инфантилизму. Такие дети плохо сосредотачиваются в игре, интеллект их снижен, причем наиболее низкие уровни эмоционального реагирования зарегистрированы у детей с ЗВУР на 3-м, 6-м и 12-м месяцах жизни.

Продолжительность дневного и ночного сна у большинства детей с признаками ЗВУР сокращена, они с трудом засыпают, в период засыпания возбуждены [17].

У большинства новорожденных с ЗВУР имеются функциональные расстройства ЦНС, которые проявляются нарушениями со стороны пищеварительной системы (снижение аппетита, упорные срыгивания, особенно в первые месяцы жизни) (таблица 1).

Таблица 1 – Клинические проявления физиологических и пограничных состояний у новорожденных с ЗВУР в раннем неонатальном периоде

Клинические признаки, %	Дети, доношенные с ЗВУР (n=144)						Контрольная группа	
	I ст (n=19)		II ст (n=41)		III ст (n=84)		n=50	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кожные покровы								
Пастозность	1	5,3	8	19,5*	10	11,9	2	4,0
Петехии	2	10,5	5	12,2	21	25,0**	3	6,0
Бледность кожных покровов и слизистых	2	10,5	16	39,0***	48	57,1***	3	6,0
Сухость и дряблость кожных покровов	0	0,0	2	4,9	57	67,9***	0	0
Органы дыхания								
Респираторные нарушения	2	10,5*	0	0	0	0	0	0
Частичный ателектаз легких	0	0,0	2	4,9	8	9,5*	0	0
Сердечно-сосудистая система								
Нарушение периферического кровообращения	4	21,1**	3	7,3	12	14,3*	1	2,0
Тахикардия	0	0,0	5	12,2	7	8,3	1	2,0
Брадикардия	0	0,0	2	4,9	9	10,7*	0	0
Сердечный шум	4	21,1	3	7,3	18	21,4	5	10,0
Центральная нервная система								
СНРВ (синдром нервно-рефлекторной возбудимости)	7	36,8***	8	19,5**	9	10,7	1	2,0
СНРВ (синдром нервно-рефлекторного угнетения)	1	5,3	19	46,3***	24	28,6***	2	4,0
Гипертонус мышц	5	26,3***	6	14,6**	13	15,5**	0	0,0
Гипотония мышц	2	10,5	9	22,0**	49	58,3***	1	2,0
Тремор конечностей	1	5,3	11	26,8**	17	20,2**	2	4,0
Угнетение физиологических рефлексов								
Сосательный рефлекс	1	5,3	8	19,5**	18	21,4***	0	0
Хватательный рефлекс	3	15,8**	13	31,7***	25	29,8***	0	0
Рефлекс автоматической ходьбы и ползания	5	26,3***	17	41,5***	29	34,5***	0	0
Рефлекс Моро	4	21,1***	9	22,0***	26	31,0***	0	0
Рефлекс опоры	5	26,3**	20	48,8***	28	33,3***	2	4,0
Рефлекс Бабкина	4	21,1**	19	46,3***	21	25,0***	1	2,0
Рефлекс Бабинского	2	10,5	6	14,6*	26	31,0***	1	2,0
Система пищеварения								
Срыгивание	1	5,3	17	41,5***	12	14,3	2	4,0
Рвота	0	0,0	2	4,9	13	15,5**	0	0
Метеоризм	4	21,1	18	43,9***	43	51,2***	3	6,0
Обмен веществ								
Гипогликемия	2	10,5	9	22,0**	20	23,8***	1	2,0
Максимальная убыль массы тела более 10%	2	10,5*	15	36,6***	13	15,5**	0	0

Примечание

\* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ )

Угнетение физиологических рефлексов наблюдается практически у всех новорожденных, но наиболее выражены при III степени тяжести ЗВУР. Также кроме задержки физического развития отмечается отставание и в моторно-статическом развитии: при II степени ЗВУР у 20 (48,8%) и III степени – у 28 (33,3%) новорожденных.

При сопоставлении особенностей психомоторного развития в течение первых шести лет жизни с изменениями адаптации в неонатальном периоде отмечено, что более чем у половины детей с ЗВУР регистрируется отставание в физическом развитии в раннем возрасте, у одной трети – сохраняется устойчивая гипотрофия, у 40–60 % детей – задержка интеллектуального развития и невропатические реакции.

**Заключение.** Таким образом, у новорожденных, имеющих задержку внутриутробного развития, наблюдается пролонгирование периода ранней адаптации с наиболее выраженными расстройствами со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, а также глубокими обменными изменениями. Поэтому особую актуальность приобретает объективная оценка состояния адаптационных реакций плода и новорожденного с ЗВУР.

#### **Литература**

1. Захарова Н.И., Сундетова Р.А., Буштырев В.А. Задержка внутриутробного развития у новорожденных детей. – Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Том.5, №1. – С. 209–210.
2. Медведев М.В. Задержка внутриутробного развития плода. – 2-е издание. – М.6 Па ВУЗ ДПВ, 1998. – 208 с.
3. Polin R.A., Spitzer, A.R. Fetal and neonatal secrets. – 2th. Philadelphia: Hanley & Belfus Publication. – 2006. – 499 p.
4. Ahmina NI Perinatal health of children with a constitutional predisposition to diseases: Author. Dis. PHD. – М., 2000. – 37 p.

### **CLINICAL MANIFESTATIONS OF PHYSIOLOGICAL AND BORDER STATES OF NEWBORNS WITH DELAY OF INTERNAL DEVELOPMENT IN THE EARLY NEONAL PERIOD**

**Umarova LN, Ishniyazova ND, Salikhova K.Sh., Abdurakhmanova Kh.R.**  
*Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics  
Republic of Uzbekistan*

**Summary.** Children with a delay in intra-uterine development have a high incidence in the first year of life. Among the most common diseases, the authors distinguish acute respiratory diseases, pneumonia, exudative diathesis, anemia, intestinal infections, rickets. Thus, the delay in development in the prenatal period can influence the child's subsequent development and the development of all the functions of his body.

**Key words:** Intrauterine growth retardation, newly born, perinatal morbidity.

*Поступила 16.06.2017*

### **ДИНАМИКА ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ**

**Хлебовец Н.И.<sup>1</sup>, Кузьмина Ю.Ю.<sup>1</sup>, Матусевич В.И.<sup>1</sup>, Гузаревич В.Б.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

*г. Гродно, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»*

*г. Гродно, Республика Беларусь*

**Резюме.** За последние 2 года выявлена тенденция к росту заболеваемости идиопатической тромбоцитопенией, в том числе, среди детей старше 12 лет, однако уменьшилось количество детей с глубокой тромбоцитопенией, участилось использование внутривенного иммуноглобулина. Отягощающими факторами являются наследственная предрасположенность, аллергия и хронические очаги инфекции, которые способствуют рецидивированию заболевания.

**Ключевые слова:** дети, тромбоцитопения, клиника, лечение.

**Введение.** Тромбоциты играют ключевую роль в процессах сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. При снижении тромбоцитов или нарушении их функций возможно развитие кровотечения, угрожающие жизни.

Тромбоцитопеническая пурпура относится к геморрагическим диатезам с нарушением тромбоцитарного компонента гемостаза и обусловлена уменьшением количества тромбоцитов крови (ниже минимальной нормы –  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), которое может быть вызвано усиленным их разрушением,

повышенным потреблением и недостаточным образованием; чаще проявляется тромбоцитопения при повышенном разрушении тромбоцитов, хотя все эти механизмы могут сочетаться у одного больного [1].

Тромбоцитопения является часто встречающимся гематологическим симптомом при различных патологиях, отличающихся как патогенетически, так и клинически. Международная рабочая группа на Консенсусной конференции в 2009 г. с учетом того, что тромбоцитопения в основном развивается по иммунному механизму, предложила классифицировать иммунную тромбоцитопению (ИТП) как первичную и вторичную. Было также предложено идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, или болезнь Верльгофа, обозначать как первичную ИТП, а термин «тромбоцитопения» употреблять при количестве тромбоцитов менее  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ .

Первичная ИТП является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся изолированной тромбоцитопенией (количеством тромбоцитов в периферической крови менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), при отсутствии других причин или нарушений, которые могут быть связаны с тромбоцитопенией.

Вторичная ИТП является симптомом других аутоиммунных заболеваний: системной красной волчанки, антифосфолипидного синдрома, ревматоидного артрита и др. [2].

Иммунная реакция, лежащая в основе развития тромбоцитопений, является сложным многоступенчатым циклическим процессом, в котором принимают участие В-лимфоциты, Т-лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, цитокины. Антитромбоцитарные антитела ускоряют клиренс тромбоцитов из циркуляции. Связывание антител с тромбоцитами приводит к опосредованному рецептором Fc $\gamma$  (Fc $\gamma$ R) разрушению тромбоцитов фагоцитами.

Разрушение патологического комплекса антиген – антитело происходит не только путем его деструкции (опсонизации) в основном в селезенке, реже в печени, но также и путем цитотоксического и комплементзависимого лизиса. В формировании иммунного ответа при ИТП существенную роль играют Т-лимфоциты [4].

На современном этапе для лечения ИТП используют внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ), который позволяет быстро повысить уровень тромбоцитов в крови и, тем самым, снять угрозу такого опасного осложнения, как внутричерепное кровоизлияние. Эффект при применении ВВИГ достигается значительно быстрее (через 24–48 ч), чем при использовании глюкокортикоидов (ГК). Возможно комбинированное применение ВВИГ и ГК [5].

Американское общество гематологов также рекомендует, чтобы дети с числом тромбоцитов <20000/мкл и значительным кровотечением слизистой оболочки получали лечение ВВИГ или ГК [6].

Наиболее частой причиной развития тромбоцитопении является иммунная деструкция тромбоцитов под действием, ауто-, алло- или лекарственно-индуцированных антител – иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП).

**Цель исследования:** изучение клинической характеристики и результатов лечения ИТП у детей за последние 2 года в сравнении с предыдущими шестью годами.

**Материалы и методы исследования.** Нами наблюдались пациенты, госпитализированные в УЗ «ГОДКБ» с января 2015 г. по декабрь 2016 г. включительно, находящиеся на стационарном лечении с диагнозом ИТП. Изучались: возраст, пол детей, клинические проявления, данные лабораторного обследования, лечебные мероприятия.

**Результаты исследования и обсуждение.** В течение последних 2 лет госпитализировано 37 детей с ИТП, в том числе в 2015 г. лечилось 20 (54,0%) пациентов, в 2016 г. – 17 (45,9%) в возрасте от 5 месяцев до 17 лет.

По возрасту пациенты распределились следующим образом: детей первого года жизни было 2 (5,4%), до 6 лет – 20 (54,0%), от 6 до 12 лет – 4 (10,8%), старше 12 лет – 11 (29,7%). Городских детей было – 34 (91,8%), сельских – 3 (8,1%), мальчиков – 26 (70,2%), девочек – 11 (29,7%).

Нами ранее проводились аналогичные исследования по изучению ИТП за период с января 2009 года по декабрь 2014 года [7]. Сравнивая полученные данные с исследованиями 2009–2014 годов выявлены некоторые закономерности: так если за предыдущие 6 лет госпитализировано 74 пациента, то за 2 последних года – 37, что составляет половину детей, госпитализированных за 6 предыдущих лет. Эти данные свидетельствуют об увеличении ИТП за последние 2 года. Как и прежде, чаще болели мальчики (57,0% в предыдущие годы и 72,0% в последние 2 года), половина детей была в возрасте до 6 лет (53,0% и 54,0% соответственно). Однако, за последние 2 года отмечается рост количества детей в старшей возрастной группе: если за предыдущие 6 лет наблюдалось 14 (19%) детей старше 12 лет, то за последние 2 года – 11 (29,7%) пациентов.

Основная масса пациентов поступала с жалобами на наличие геморрагической сыпи у 27 (73,0%) детей, которая проявлялась в виде петехиальной сыпи у 8 (21,6%) пациентов, экхимозов у 9 (24,3%), петехии + экхимозы у 10 (27,0%). Помимо этого, у 3 (8,1%) пациентов были гематомы, кровоизлияния на слизистой полости рта и склере – у одного (2,7%) ребенка. Носовые кровотечения

отмечены у 4 (10,8%) детей. Без клинических проявлений поступали в стационар 4 (10,8%) ребенка в связи со снижением тромбоцитов. На плановое обследование без предъявления жалоб поступило 6 (16,2%) детей с уровнем тромбоцитов от  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $140 \times 10^9/\text{л}$ .

У 7 (18,9%) детей состояние было расценено как тяжелое в связи с обилием геморрагической сыпи и низким уровнем тромбоцитов ( $1-20 \times 10^9/\text{л}$ ), у 24 (64,8%) – средней тяжести, у 6 (16,0%) – удовлетворительное.

Анализ лабораторных данных показал, что у 37 (100%) выявлена тромбоцитопения, в том числе ниже  $20 \times 10^9/\text{л}$  (глубокая тромбоцитопения) у 9 (24,3%),  $20-70 \times 10^9/\text{л}$  у 18 (48,6%),  $70-150 \times 10^9/\text{л}$  у 10 (27,0%) детей.

У 29 (78,4%) пациентов в анамнезе выявлена пищевая аллергия, из них у 4 (10,8%) пищевая и медикаментозная аллергия.

Хронические очаги инфекции диагностированы у 6 (16,2%) детей, в т.ч. хронический тонзиллит – у 4 (10,8%), кариес – у одного (2,7%), гайморит – у одного (2,7%).

Все дети получали этамзилат натрия. В виде монотерапии он использовался у 17 (45,9%) детей. ВВИГ применялся у 18 (48,6%), в том числе 2 (5,4%) ребенка получали иммуноглобулин в сочетании с ГК. Изолировано ГК получали 2 (5,4%) ребенка.

У 17 (45,9%) детей, которые поступили планово для обследования, а также с жалобами на мелкоточечную сыпь геморрагического характера в области живота, грудной клетки, конечностей, необильные экхимозы на туловище и конечностях, уровнем тромбоцитов  $40-150 \times 10^9/\text{л}$  и общим состоянием удовлетворительным или средней тяжести, использовался этамзилат натрия в виде монотерапии. Улучшение состояния и повышение уровня тромбоцитов отмечалось у 12 (32,4%) пациентов к концу 1 недели, у 5 (13,5%) к концу 2 недели терапии.

В группе пациентов с тяжелым общим состоянием и состоянием средней тяжести, обильной геморрагической сыпью на туловище и конечностях в виде петехий и экхимозов, носовыми кровотечениями, кровоизлияниями в склеру и слизистую полости рта, уровнем тромбоцитов  $1-20 \times 10^9/\text{л}$  и несколько выше применялся ВВИГ – у 20 (54,0%) детей. Иммуноглобулин вводился внутривенно: 1 раз – у 7 (18,0%) детей, 2 раза – у 2 (5,4%) детей, 3 раза – у 5 (13,5%), 4 раза – у 6 (16,2%) детей. Кратность введения ВВИГ зависела от скорости повышения тромбоцитов. Необходимо отметить, что за последние 2 года нами использовался ВВИГ чаще, чем за предыдущие 6 лет. Так, если за предыдущие 6 лет ВВИГ вводился в среднем 3–6 раз в год [7], то за последние 2 года частота введения составила 7 и 11 раз соответственно.

У 5 (13,5%) детей с жалобами на точечную геморрагическую сыпь и экхимозы на туловище и конечностях, на головную боль, слабость, повышенную утомляемость, с уровнем тромбоцитов  $15-20 \times 10^9/\text{л}$  назначались ГК внутривенно в течение 5 дней с последующим приемом преднизолона внутрь. Повышение тромбоцитов в данной группе детей было спустя 6–7 дней.

У 29 (78,4%) детей с пищевой и медикаментозной аллергией применялись антигистаминные препараты (фенкарол, фенистил), из них 14 (37,8%) пациентам кроме антигистаминов назначался ВВИГ или ГК.

Наследственная предрасположенность прослеживалась у 3 (8,1%) детей. Так у одного ребенка бабушка, по отцовской линии, страдает сахарным диабетом 1 типа, у второго – тромбоцитопения у матери, у третьего – у бабушки, по отцовской, линии частые носовые кровотечения. Все эти дети госпитализировались повторно: два ребенка дважды, один – трижды.

Повторно госпитализировались 12 (32,4%) детей, из них 10 (27,0%) – дважды, а 2 (5,4%) – трижды. При поступлении у них были выражены клинические проявления и низкий уровень тромбоцитов. У данных детей выявлены пищевая аллергия, хронический тонзиллит, гайморит, кариозные зубы и у части пациентов наследственная предрасположенность.

Среди детей, госпитализированных трижды, один мальчик в возрасте 4 лет с обильной геморрагической сыпью и исходным уровнем тромбоцитов  $6-9-8 \times 10^9/\text{л}$  имел пищевую аллергию и кариес; у бабушки по отцовской линии частые носовые кровотечения. Ребенку проводилась следующая терапия: при первой госпитализации ВВИГ вводился 4-хратно, при второй – также ВВИГ 4-хкратно, при третьей госпитализации – ГК пульс-терапией трехкратно, затем дважды ВВИГ. Невзирая на проводимую терапию, уровень тромбоцитов у него не повышался выше  $27 \times 10^9/\text{л}$ . Ребенок переведен в РНПЦ ДОГИ для дальнейшего лечения.

Второй мальчик, в возрасте 9 лет поступил с множественной геморрагической сыпью, с пищевой и бытовой аллергией (перо, шерсть), хроническим тонзиллитом и ожирением 1 ст., исходным уровнем тромбоцитов  $30-29-42 \times 10^9/\text{л}$ . У мамы хронический гепатит, носительство HbsAg. При первой госпитализации получал этамзилат натрия (тромбоциты повысились до  $83 \times 10^9/\text{л}$ ). При второй госпитализации имело место носовое кровотечение. Получал ГК внутривенно трехкратно, затем преднизолон энтерально 8 дней. Тромбоциты повысились до  $206 \times 10^9/\text{л}$ . Третья госпитализация была

после перенесенной ОРИ. Проводилась терапия этамзилатом натрия и фенкаролом. Тромбоциты повысились до  $125 \times 10^9/\text{л}$ .

В РНПЦ ДОГИ переведены 7 (18,9%) пациентов, в связи с сохранившимися обильными высыпаниями и тромбоцитопенией, невзирая на проводимую терапию.

#### **Выводы**

1. ИТП встречается в половине случаев в возрасте до 6 лет, чаще среди мальчиков.
2. За последние годы имеется тенденция к росту заболеваемости ИТП, в том числе среди детей старше 12 лет, однако уменьшилось количество детей с глубокой тромбоцитопенией менее  $20 \times 10^9/\text{л}$  (41,0% и 24,3% соответственно).
3. Отягощающими факторами являются наследственная предрасположенность, аллергия и хронические очаги инфекции, способствующие рецидивированию заболевания.
4. В терапии ИТП участилось использование ВВИГ с хорошим терапевтическим эффектом.

#### **Литература**

1. Современные представления о патофизиологии и терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры / В.Ю. Петров [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 4. – С. 125–132.
2. Standardization of terminology, definition and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group / F. Rodeghiero [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 113. – P. 2386–2393.
3. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений / А.Л. Меликян [и др.] // Онкогематология. – 2017. – № 1, Т. 12. – С. 78–87.
4. Beardsley, D.S. ITP in the 21<sup>st</sup> century. Hematology (the Zducation Program of the American Society of Hematology) / D.S. Beardsley // Sem. Hematol. – 2006. – P. 402–407.
5. Петров, В.Ю. Внутривенные иммуноглобулины – препараты выбора в терапии иммунной тромбоцитопенической пурпуры у детей / В.Ю. Петров // Педиатрия. – 202016. – Т. 95, № 4. – С. 36–41.
6. Retrospective Analysis of Clinical Response in Children with Severe Immune Thrombocytopenia Undergoing Treatment with Intravenous Immune Globulin // A. Verma [et al.] // Blood. – 2015. – Vol. 126. – P. 4652.
7. К вопросу о идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у детей / Н.И. Хлебовец [и др.] // Актуальные вопросы детской хирургии: сб/ материалов VII Республ. научно-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 30-летию каф. детской хирургии / отв. ред. В.И. Ковальчук. – Гродно: ГрГМУ, 2015. – С. 343–345.

## **DYNAMICS OF THE IDIOPATHIC WERLHOF'S DISEASE AT CHILDREN**

**Khlebovets N.I.<sup>1</sup>, Kuzmina Yu.Yu.<sup>1</sup>, Matusevich V.I.<sup>1</sup>, Guzarevich V.B.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Grodno State Medical University,  
Grodno, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Grodno regional children's clinical hospital,  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** For the last 2 years the tendency to growth of diseases immune thrombocytopenic purpura has revealed, also among children over 12 years. However the number of children with severe thrombocytopenia has decreased, use of intravenous immunoglobulin has become frequent. The aggravating factors are the allergy and the chronic foci of infection, which promote a disease recurring.

**Key words:** children, thrombocytopenia, clinic, treatment.

*Поступила 05.07.2017*

## **О СОСТОЯНИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ ДЕТЕЙ В ГРОДНЕСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Хоха Р.Н.<sup>1</sup>, Малышко Н.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
г. Гродно, Республика Беларусь*

<sup>2</sup>*УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»  
г. Гродно, Республика Беларусь*

**Резюме.** Проведен анализ заболеваемости и инвалидности детского населения Гродненской области за период 2000–2015 гг. Установлено, что в анализируемый период наблюдается рост заболеваемости и инвалидности среди детей. Заболеваемость детей во всех возрастных группах

формируют болезни органов дыхания, пищеварения, травмы и отравления. Наибольшую долю детской инвалидности формируют врожденные пороки развития, болезни нервной системы, психические расстройства.

Состояние здоровья детей имеет негативную тенденцию к ухудшению и является социальной проблемой, требующей постоянного взаимодействия между учреждениями здравоохранения, образования, физической культуры. Только тесное межотраслевое взаимодействие может стабилизировать данную ситуацию.

**Ключевые слова:** дети, заболеваемость, инвалидность.

**Введение.** Забота о здоровье подрастающего поколения относится к числу национальных приоритетов в Республике Беларусь [1].

Согласно отчетной документации, «Форма 1 – дети» в области численность детского населения с 1993 года ежегодно уменьшалась, а с 2012 года численность детей в возрасте 0–17 лет имеет тенденцию к увеличению: 2013 год – увеличилась на 1621 ребенка и составила 205296 детей, 2014 год – увеличилась на 1032 ребенка и составила 206328 детей, 2015 год – увеличилась на 2547 детей и составила 208875 детей. По результатам проведенных в 2015 году профилактических осмотров детского населения 0–17 лет абсолютно здоровыми признаны 35,2% детей, 54,3% детей имеют функциональные нарушения, 8,9% – хроническую компенсированную патологию, 1,5% – хроническую декомпенсированную патологию. Только каждый 10-й ребенок (от 1,2% в г.Гродно и Гродненском районе, 1,4% в Слонимском районе, 3,4% в Лидском районе до 48,8% в Кореличском, 53,5% в Мостовском районах) рождается абсолютно здоровым, у 90% детей зарегистрированы заболевания или дети включены в группу риска по развитию патологии. К годовалому возрасту 1-ю группу здоровья имеют 48,2% детей, к 2-м годам – 47,1%, 38,1% дошкольников 0–5 лет, к 6 годам – 40,4%, к 11 годам – 37,1%, к 14 годам – 34,9%, 33,6% школьников, в подростковом возрасте – 30,3%. Это является одной из причин рождения в будущем детей с патологией.

**Цель исследования:** провести анализ заболеваемости и инвалидности детского населения Гродненской области за период 2000–2015 гг.

**Материалы и методы исследования.** Сведения о заболеваемости и инвалидности детского населения получены из годовой формы отчета «Форма 1 – дети».

**Результаты исследования и обсуждение.** Показатели заболеваемости детей 0–17 лет колеблются по отдельным районам области, при этом максимальный и минимальный показатель отличаются в 2 раза: общая – от 2180,3 на 1000 детей в Лидском до 1162,6 в Зельвенском районах, первичная – от 1932,3 на 1000 детей в Лидском до 971,5 в Зельвенском районах. В 2015 году отмечен низкий уровень заболеваемости детей в Дятловском, Ивьевском и Зельвенском районах. Среди регионов республики по заболеваемости Гродненская область занимает 3 позицию после г.Минска и Гомельской области. В сравнении с республиканскими показателями уровень общей заболеваемости детей в Гродненской области выше среди детей на первом году жизни и в возрасте 10–14 лет, первичной – на первом году жизни.

Структура заболеваемости детей в разных возрастных группах неодинакова. В течение 15 лет заболеваемость новорожденных детей и детей первого года жизни по области имеет незначительные колебания – 336,3–323,0 на 1000 новорожденных и 2026,5–2092,4 на 1000 детей первого года жизни. Основной удельный вес в структуре заболеваемости новорожденных традиционно занимают отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде – 87,8%, где значительное место занимают неонатальные желтухи, замедление роста и недостаточность питания, синдром дыхательных расстройств и врожденные аномалии. Также достаточно высок уровень заболеваемости врожденной инфекционной патологией, специфичной для периода новорожденности. У детей грудного возраста первые ранговые места занимают болезни органов дыхания (64,7%), отдельные состояния, возникшие в перинатальном периоде (13,4%), болезни крови и кроветворных органов (7,0%); в возрасте 1–4 года – болезни органов дыхания (80,0%), крови и кроветворных органов (3,8%), кожи и подкожной клетчатки (3,2%); в возрасте 5–9 лет – болезни органов дыхания (71,5%), травмы и отравления (4,0%), инфекционные и паразитарные болезни (4,1%); в возрасте 10–14 лет – болезни органов дыхания (60,4%), травмы, отравления (7,6%), болезни органов пищеварения (6,4%); в подростковом возрасте – болезни органов дыхания (56,2%), органов пищеварения (7,2%), травмы и отравления.

Заболеваемость детей во всех возрастных группах формируют заболевания органов дыхания (в нозологической структуре заболеваемости болезни органов дыхания составляют 56–80%), далее в структуре общей заболеваемости детей 0–17 лет стоят болезни органов пищеварения, которые составляют в общей заболеваемости 4,2%, в первичной – 2,5%. Ежегодно увеличивается число заболеваний желчнокаменной болезнью у детей – 2010 год – 28 случаев, 2015 год – 58 случаев. На третьем месте стоят травмы и отравления, которые в структуре общей заболеваемости детей 0–17 лет составляют 4,1%, в первичной – 4,7%.



В области проживает 3208 детей, у которых установлена инвалидность, в том числе впервые признаны инвалидами в 2015 году 363 ребенка (2014 год – 392). Показатель детской инвалидности составляет 15,4 на 1000 детей (2015 год – 15,3), первичной – 17,9 на 10 000 детей, отмечается снижение показателя на 8,1% (2014 год – 19,5). Показатель первичной детской инвалидности по республике составляет 20,6 на 10 000 детского населения. «Лидирующие» позиции по первичной инвалидности имеют Свислочский (28,1 на 10 000), Лидский (21,3 на 10 000), Новогрудский (20,7 на 10 000) районы. В течение ряда лет отмечается низкий уровень первичного оформления на инвалидность детей в Щучинском (13,5 на 10 000), Кореличском (11,5 на 10 000), Мостовском (12,5 на 10 000) и Островецком (10,3 на 10 000) районах. Высокие показатели общей детской инвалидности регистрируются в Дятловском (22,2 на 1000), Свислочском (20,3 на 1000) и Сморгонском (17,0 на 1000) районах. В течение ряда лет лучшие показатели общей инвалидности установлены в Берестовицком – 10,7 на 1000 детей, Щучинском (10,9 на 1000) и Вороновском (12,3 на 1000) районах. Показатель общей детской инвалидности увеличивается с возрастом ребенка: с 2,9 на 1000 детей 1-го года жизни до 11,6% в возрасте 1–4 года, 17,5% в возрасте 5–9 лет, 17,4% в возрасте 10–14 лет и 19,5% в подростковом возрасте. За 15 лет общая инвалидность у детей во всех возрастных группах увеличилась на 1/3, в том числе на первом году жизни – в 2,4 раза.

По тяжести общей инвалидности в 2015 году имеют первую степень утраты здоровья 16,1% детей, вторую степень – 41,6% детей, третью степень – 26,2% детей и 16,0% – четвертую степень утраты здоровья. По тяжести первичной инвалидности в 2015 году 1/4 детей с впервые установленной инвалидностью имеет первую и 1/4 – третью степень утраты здоровья. 37,7% детей имеет вторую степень утраты здоровья и 11,8% – четвертую степень утраты здоровья. В Ивьевском, Кореличском, Лидском, Мостовском, Новогрудском, Ошмянском, Слонимском, Щучинском районах и ГЦГП имеет место первичный выход на инвалидность детей с 4 степенью утраты здоровья. В Лидском, Ивьевском, Мостовском, Щучинском районах, где дети оформлены на инвалидность с 4 степенью утраты здоровья, удельный вес детей с 3–4 группой здоровья относительно небольшой.

#### **Заключение:**

Структура детской инвалидности по группам заболеваний представлена следующим образом:

- врожденные пороки развития (28,4%),
- болезни нервной системы (24,4%),
- психические расстройства (10,9%).

Из 3208 детей с ограниченными возможностями на первом году жизни установлена инвалидность 688 детям. Причиной инвалидизации детей на первом году жизни явились врожденные пороки развития – 437 детей (63,5%), основными из которых являются врожденные пороки сердечно-сосудистой системы; хромосомные аномалии; расщелина губы и врожденные аномалии костно-мышечной системы. У детей, которым инвалидность установлена в возрасте 1–4 года, основными заболеваниями, приведшими к инвалидности, явились заболевания нервной системы и врожденные аномалии развития; в возрасте 5–9 лет – психические расстройства, болезни нервной системы, болезни эндокринной системы и врожденные аномалии; в возрасте 10–14 лет – эндокринные заболевания, психические расстройства, врожденные аномалии и новообразования; в подростковом возрасте – психические расстройства, болезни нервной системы, болезни эндокринной системы и болезни костно-мышечной системы.

#### **Литература**

1. Основы идеологии белорусского государства / Под. ред. С.Н. Князева, С.В. Решетникова. – Мн.: Академия управления при Президенте Республики Беларусь, 2004. – 690 с.

### **ABOUT THE CONDITION OF INCIDENCE AND DISABILITY OF CHILDREN IN GRODNESKY AREA**

**Khokha R. N.<sup>1</sup>, Malyshko N. A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Grodno State Medical University,  
Grodno, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Grodno regional children's clinical hospital,  
Grodno, Republic of Belarus*

**Summary.** The analysis of a case rate and disability of the children's population of the Grodno region during 2000–2015 is carried out. It is established that during the analyzed period body height of a case rate and disability among children is observed. The case rate of children in all age groups is formed by illnesses of respiratory organs, digestion, a trauma and poisoning. The greatest share of children's disability is formed by congenital malformations, illnesses of a nervous system, alienations.

The state of health of children has a negative tendency to deterioration and is the social problem demanding continuous interaction between healthcare institutions, education, physical culture. Only close interindustry interaction can stabilize this situation.

**Key words:** children, case rate, disability, infantile mortality.

Поступила 16.06.2017

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В РАННЕМ И ПОЗДНЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДАХ

Янковская Н.И.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»*

*г. Гродно, Республика Беларусь*

**Резюме.** Острая внутриутробная цитомегаловирусная инфекция верифицирована методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции у 21 новорожденного ребенка. Контрольную группу составили 20 неинфицированных детей. Изучены особенности клинического течения цитомегаловирусной инфекции в раннем и позднем неонатальном периодах. Установлено, что наиболее частым клиническим синдромом в раннем неонатальном периоде у детей с цитомегаловирусной инфекцией является церебральная ишемия (100%). В позднем неонатальном периоде поражение центральной нервной системы остается ведущим клиническим синдромом с развитием гидроцефального синдрома и бактериального менингоэнцефалита.

**Ключевые слова:** новорожденный ребенок, цитомегаловирусная инфекция, клиника.

**Введение.** Внутриутробные инфекции продолжают занимать значительное место среди причин неонатальной смертности. Наиболее важная роль в структуре этих заболеваний отводится цитомегаловирусной инфекции, которая является одной из наиболее часто встречающихся форм врожденной инфекции, поражая, по данным разных авторов, от 0,06 до 2,5% новорожденных [1, 2, 3].

Воздействие вируса на плод может быть опосредованным, приводящим к различным нарушениям в плаценте: расстройству маточно-плацентарного кровообращения, нарушению метаболизма околоплодных вод, отклонению формирования плаценты. При этом клиническая симптоматика проявляется неспецифическими соматическими расстройствами: преждевременным родоразрешением, рождением детей с симптомами перенесенной внутриутробной гипоксии, признаками гипотрофии, морфофункциональной незрелости, общей задержки внутриутробного развития [2, 4, 5].

Клинические проявления цитомегалии чрезвычайно разнообразны. Вирус поражает практически все органы и ткани в самых различных сочетаниях. Заболевание может протекать в субклинической, легкой, средней и тяжелых формах с токсикозом и летальным исходом.

При инфицировании плода в ранние сроки беременности или в периоде органогенеза, он может погибнуть либо может произойти самопроизвольный выкидыш или сформироваться системная патология и пороки развития. При инфицировании плода незадолго до рождения или интранатально ребенок рождается с проявлениями генерализованной формы цитомегаловирусной инфекции или клиника развивается вскоре после рождения, протекает тяжело, имеется полиорганность поражения [2, 3, 6].

Течение генерализованной формы обычно острое (до 3 месяцев), но может быть затяжным (до 6 месяцев), преимущественно с наличием бактериальных осложнений. Течение процесса при локализованной форме может также иметь различную остроту, от острого до хронического (более 6 месяцев).

Одним из частых клинических признаков локализованной формы цитомегаловирусной инфекции является интерстициальная пневмония. При этом с первых дней жизни быстро нарастает одышка и синдром интоксикации. Помимо легочной, быстро развивается сердечная недостаточность. Нередко поражается печень со слабо выраженными проявлениями интоксикации, желтухой и спленомегалией. Желтуха может быть обусловлена и повышенным гемолизом эритроцитов, то есть, протекать по типу гемолитической болезни новорожденного.

Поражение центральной нервной системы является наиболее частым и прогностически неблагоприятным синдромом. Признаки поражения центральной нервной системы проявляются чаще через 1–2 месяца после рождения.

Одним из характерных проявлений цитомегаловирусной инфекции является ДВС-синдром, тяжёлая анемия.

Хроническая форма врожденной цитомегаловирусной инфекции развивается у части детей, перенесших острую форму заболевания.

Критериями для диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции служат симптомы или маркеры инфекции, выявляющиеся в течение первых двух недель жизни, перинатальной – симптомы заболевания либо маркеры инфекции, впервые обнаруживающиеся после 14 дня и до 4 месяцев жизни; приобретенной – симптомы заболевания или маркеры инфекции, впервые выявляющиеся после 4 месяцев жизни [1, 2, 3, 6].

Учитывая такую вариабельность течения врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных, что освещено в литературе, актуальным является обобщение и выделение основных, наиболее часто встречающихся клинических синдромов, характерных для данной патологии, распознавание которых поможет практическому врачу избежать диагностических ошибок, своевременно и правильно выбрать лечебную тактику, что поможет сохранить жизнь ребенку.

**Цель исследования:** на основе комплексного изучения развития клинических проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей определить особенности ее течения в раннем и позднем неонатальном периодах.

**Материалы исследования и методы.** Обследовано 609 новорожденных детей, находившихся на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных Гродненской областной детской клинической больницы по поводу внутриутробной инфекции за последние 7 лет.

Верификация внутриутробной цитомегаловирусной инфекции проводилась методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Материалом для исследования служила кровь, ликвор (при поражении центральной нервной системы), моча (при отрицательных результатах в крови).

В 1-ую группу наблюдения вошел 21 новорожденный ребенок с верифицированной цитомегаловирусной инфекцией.

Группу сравнения (2-я группа) составили 20 детей с отрицательными результатами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции на внутриутробные инфекции; младенцы находились на стационарном лечении в этом же отделении с бронхитом, пневмонией.

Для обработки полученных данных использовали общепринятые методы вариационной статистики с вычислением средних величин (M) и ошибки средней (m), показатели достоверности различий при сравнении между группами (p).

**Результаты исследования и обсуждение.** Врожденная цитомегаловирусная инфекция была диагностирована в 3,4% от всех внутриутробных инфекций. У всех младенцев отмечался положительный результат полимеразной цепной реакции в крови и у 2 новорожденных с тяжелым поражением центральной нервной системы (менингоэнцефалитом) – в спинномозговой жидкости.

Течение беременности и родов у матерей детей 1-й группы сопровождалось, по сравнению с группой женщин, родивших неинфицированных детей, статистически значимыми различиями по частоте таких патологических состояний, как гестоз (52,0% против 10,7%,  $p < 0,05$ ); угроза самопроизвольного выкидыша (71,0% против 16,4%,  $p < 0,05$ ), в одном случае – трижды; острые респираторные вирусные инфекции (53,0% против 9,5%,  $p < 0,01$ ); наличие хронической фетоплацентарной недостаточности (50,0% против 15,3%,  $p < 0,05$ ) и хронической внутриутробной гипоксии плода (72,0% против 19,7%,  $p < 0,01$ ) по данным ультразвукового исследования; анемия (48,3% против 4,2%,  $p < 0,05$ ); преждевременное излитие околоплодных вод (18,1%), чего не было отмечено в группе сравнения; стимуляция родовой деятельности (51,6% против 4,9%,  $p < 0,01$ ). Среди обследованных детей 1-й группы 66,7% младенцев родились преждевременно (в сроке гестации 28–34 недели), что в 3,5 раза больше чем во 2-й группе.

Следует отметить, что у этих младенцев в 74,3% случаев имелись различные сочетания перечисленных осложнений, что свидетельствует о несомненной роли инфекции, как отягощающего фактора в течении беременности и родов. Большая часть новорожденных 1-й группы (66,6%) родились от I беременности, родоразрешение – оперативным путем в 75,0% случаев.

Состояние при рождении у 75,0% инфицированных младенцев было тяжелым. Все они родились в асфиксии различной степени тяжести, каждый третий нуждался в респираторной поддержке с первых минут жизни в связи с наличием тяжелых дыхательных расстройств.

Все дети переведены в отделение патологии новорожденных в раннем неонатальном периоде (0–7 дней), половина из них в первые 3 дня после рождения. Основными клиническими проявлениями врожденной цитомегаловирусной инфекции в этот период были симптомы интоксикации в виде бледности кожных покровов с сероватым оттенком, признаков угнетения центральной нервной системы, выраженной мышечной гипотонии, синдрома абдоминальной дистензии.

Наиболее частым клиническим синдромом у детей с цитомегаловирусной инфекцией отмечена гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденного (100% против 38,3% у больных 2-й

группы,  $p < 0,01$ ), которая более чем у половины детей проявлялась синдромом угнетения (58,3%). Достоверно чаще у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией отмечался гипертензионно-гидроцефальный, судорожный синдром (25,0%) и синдром вегетативно-висцеральных нарушений (16,7%). В группе сравнения указанные патологические состояния не наблюдались.

Внутриутробный менингоэнцефалит, проявлявшийся гиперестезией, беспокойством, взбуханием родничка, клонико-тоническими судорогами, был диагностирован у 16,7% новорожденных, в группе сравнения данной патологии не отмечено. Тромбогеморрагический синдром развился у каждого четвертого ребенка и характеризовался кровоточивостью с мест инъекций, петехиальной сыпью на коже, желудочным или легочным кровотечениями.

Анализ клинических проявлений врожденной цитомегаловирусной инфекции в позднем неонатальном периоде (7 дней – 1 месяц) в 1-й группе младенцев выявил поражение многих органов и систем. Пневмония была диагностирована у 50,0% младенцев, что достоверно чаще, чем во 2-й группе – 2,3% ( $p < 0,01$ ). Клиническая картина пневмонии появилась в первые 3 дня после рождения. У всех детей была констатирована гипоксически-ишемическая энцефалопатия с сохраняющимся синдромом угнетения и периодически возникающим судорожным синдромом, развитием гидроцефального синдрома, бактериального менингоэнцефалита. У каждого пятого ребенка развился бактериальный сепсис.

В подавляющем большинстве (75,0%) наблюдений у детей с цитомегаловирусной инфекцией регистрировалась анемия (достоверные различия с группой сравнения,  $p < 0,001$ ), которая у младенцев с тромбогеморрагическим синдромом носила тяжелый характер и требовала коррекции. В 2 случаях была диагностирована гемолитическая анемия.

Патологическая гипербилирубинемия была выявлена у 50,0% пациентов, что достоверно больше чем во 2-й группе (3,2%), причем у 2/3 из них она носила пролонгированный характер. Были отмечены высокие цифры билирубина, к 6–7 суткам –  $288,0 \pm 60,0$  мкмоль/л за счет непрямой фракции. Активность печеночных ферментов (АлАТ и АсАТ) оставалась в пределах нормы, кроме детей с гепатитом, где отмечалось увеличение этих показателей в 5–10 раз и больше. Причиной желтушного синдрома в 25% случаев явился цитомегаловирусный гепатит, исходом которого у одного новорожденного был цирроз печени. Время появления желтушного синдрома совпадало с появлением физиологической желтухи, т.е. конец вторых – начало третьих суток жизни. У 30,0% младенцев с цитомегаловирусной инфекцией фиксировалось увеличение печени на 3–4 см ниже реберного края, реже 4–5 см; определялось увеличение селезенки на 1,5–2,0 см, реже – на 2,0–3,5 см.

Поражение сердца гипоксически-токсического характера было отмечено у 33,3% детей с развитием нарушения кровообращения различной степени тяжести и у 16,7% – поражение почек с нарушением азот-выделительной функции, чего не отмечено у новорожденных 2-й группы.

### **Выводы**

1. Наиболее частым клиническим синдромом в раннем неонатальном периоде у детей с внутриутробной цитомегаловирусной инфекцией является церебральная ишемия, проявляющаяся в большинстве случаев (58,3%) синдромом угнетения.

2. Клинические симптомы врожденной цитомегаловирусной пневмонии отмечены в раннем неонатальном периоде в виде синдрома дыхательных расстройств и выраженного токсикоза.

3. В позднем неонатальном периоде ведущим клиническим синдромом у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией остается поражение центральной нервной системы со стойкой неврологической симптоматикой, развитием бактериального менингоэнцефалита, гидроцефального синдрома. В этот период появляются клинические проявления цитомегаловирусного гепатита, который протекает тяжело, с высокой активностью ферментов и развитием бактериального сепсиса.

### **Литература:**

1. Неонатология: учебное пособие / А.К. Ткаченко [и др.]; под ред. А.К. Ткаченко, А.А. Устинович. – Минск: Вышэйшая школа, 2009. – 494 с.
2. Парамонова, Н.С. Современные представления о этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении внутриутробных инфекций у новорожденных / Н.С. Парамонова, Н.И. Янковская, Е.А. Колюх. – Гродно, ГрГМУ, 2005. – 49 с.
3. Ткаченко, А.К. Современные аспекты клиники, диагностики, лечения внутриутробных инфекций у новорожденных: учебно-методическое пособие / А.К. Ткаченко. – 3-е изд., испр. и доп. – Минск: БГМУ, 2007. – 66 с.
4. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / К.В. Орехов [и др.]; под ред. К.В. Орехова. – Москва: Медпрактика-М, 2002. – 252 с.
5. Кистенева, Л.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: этиология, патогенез, диагностика / Л.Б. Кистенева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 4. – С. 107–111.
6. Arav-Beger, R. Diagnosis and management of cytomegalovirus infection in newborn / R. Arav-Beger // *Pediatr Ann.* – 2002. – № 31 (11). – P. 719–725.

## CLINICAL FEATURES OF CYTOMEGALOVIRAL INFECTION IN EARLY AND LATE NEONATAL PERIODS

**Jankowska N.I.**

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

**Summary.** The acute intrauterine cytomegalovirus infection was verified by enzyme immunoassay and polymerase chain reaction in 21 newborn infants. A control group comprised 20 noninfected babies. The early and late neonatal clinical features of cytomegalovirus infection were investigated. It had been found that the most frequent clinical syndrome in the early neonatal period in children with cytomegalovirus infection was cerebral ischemia (100%). Hydrocephalic syndrome and bacterial meningoencephalitis remain the leading clinical features in the late neonatal period.

**Key words:** newborn infants, intrauterine cytomegalovirus infection, clinical features.

*Поступила 04.07.2017*

# МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ HLA II КЛАССА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ФЕНОТИПОВ ЦЕЛИАКИИ

Абдужабарова З.М.

*Ташкентский институт усовершенствования врачей  
Ташкент, Узбекистан*

**Резюме.** Обследовано 54 ребенка с целиакией узбекской популяции в возрасте от 1 до 14 лет, средний возраст составил  $7,3 \pm 1,9$  лет. Диагноз верифицировался согласно критериев ESPGAN. В результате генетических исследований обнаружена специфическая предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции, ассоциируется с аллелями HLA-DRB1\*07и \*13. Генетическими маркерами типичной формы целиакии являются HLA DQA1 \*0501, HLA DQB1 \*0201, HLA-DRB1 \*07 и \*13, маркеры атипичной формы -HLA-DRB1 \*12. Дети, имеющие аллели DRB1\*16 и DQA1 \*0501, подвержены высокому риску развития рефрактерного течения заболевания. Такие аллели как DRB1 \*15, DQA1 \*0102, DQB1\*0303 и \*0502, оказывают протективное действие в развитии целиакии у детей узбекской популяции.

**Ключевые слова:** дети, целиакия, генетика, HLA II класса, диагностика.

**Введение.** Изучение целиакии является одной из актуальных задач гастроэнтерологии из-за его преобладания в структуре заболеваний кишечника, тяжести прогноза и социальной значимости, обусловленной ранней инвалидизацией больных. Интерес к целиакии с позиции поиска биологических маркеров связан с выраженным клиническим и морфологическим полиморфизмом, различными прогнозами течения [1].

Целиакия является мультифакториальным заболеванием аутоиммунной природы, в развитии которого существенная роль принадлежит наследственной предрасположенности. В связи с этим установление генетических факторов предрасположенности к целиакии и выявление патогенетически значимых маркеров заболевания имеет большое значение для выделения лиц, входящих в группу повышенного риска развития болезни (особенно в семьях, где есть больные с целиакией), доклинической диагностики и прогноза течения заболевания, а также для выяснения генетически обусловленных механизмов его патогенеза.

Актуальность исследования определяется тем, что к настоящему времени вопросы о генетических факторах и механизмах предрасположенности и/или резистентности к целиакии еще не нашли своего окончательного решения. В развитии целиакии несомненной является роль генов главного комплекса гистосовместимости – системы HLA, являющейся не только наиболее полиморфной из экспрессируемых и не претерпевших перестроек генетических систем организма человека, но и одной из наиболее полифункциональных [2,3,5].

Участие в контроле иммунного ответа, распознавании антигенов, регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма – это далеко не полный перечень функций антигенов системы HLA. Нарушение этих функций приводит к развитию ряда заболеваний, в первую очередь аутоиммунных, одним из которых является целиакия.

В последнее 10-летие благодаря достижениям молекулярной биологии и генетики появилась возможность изучения не только антигенов HLA, но и кодирующих их генов. Применение полимеразой цепной реакции в ДНК-генотипировании аллелей HLA открыло перспективы в повышении эффективности изучения генетической предрасположенности к заболеваниям, что выражается в возможности установления случаев наиболее высокого относительного риска развития патологии, чем при серологическим типировании, быстрого и объективного проведения обследования значительных контингентов населения, проживающих в различных регионах страны, а также здоровых sibсов с целью прогноза развития целиакии в семьях с большим числом заболевших [4,5].

Анализ данных литературы свидетельствует о своеобразии иммуногенетических профилей при различных заболеваниях в узбекской популяции. Однако данные об изучении ассоциаций между HLA-генами в узбекской популяции при целиакии отсутствуют.

Все изложенное определило необходимость проведения подобных исследований.

**Цель исследования:** установить особенности распределения аллелей HLA II класса в зависимости от клинических фенотипов целиакии у детей в узбекской популяции.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 54 ребенка с целиакией узбекской популяции в возрасте от 1 до 14 лет, средний возраст составил  $7,3 \pm 1,9$  лет. Диагноз верифицировался на основании клинических и лабораторных данных, а также при помощи прижизненной биопсии из СО залуковичного отдела ДПК с последующим морфологическим анализом согласно критериев ESPGAN.

Молекулярное типирование генов HLA 2 класса, отвечающие за наследственную предрасположенность к целиакии, определяли методом полимеразой цепной реакции ДНК в Санкт-Петербургском Медико-Генетическом Центре (к.м.н. Н.В. Вохмянина). Контрольную группу составили 109 детей узбеков (Рузибакиева М.Р., 2007).

**Результаты исследования и обсуждение.** У детей с целиакией частота встречаемости аллелей HLA-DRB1\*07 и \*13 была значительно выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1 – Частота встречаемости специфичностей HLA II класса у больных с целиакией узбекской популяции

Аллель DRB1*	Больные, n=54							Контроль, n=109	
	n	$\chi^2$	P	Pc	EF	PF	RR	n	GF
DRB1*07	11	3,88	0,03	0,04	0,12		2,17	24	0,11
DRB1*12	2	1,53	0,19	0,21	0,02		2,98	3	0,01
DRB1*13	14	6,52	0,01	0,01	0,17		2,53	29	0,13
DRB1*15	3	3,85	0,02	0,05		1,94	0,31	38	0,17
<b>HLA DQA1</b>									
*0101	11	2,97	0,03	0,08		0,79	0,54	34	0,17
*0102	11	4,01	0,02	0,04		0,94	0,49	34	0,19
*0501	36	7,28		0,01	0,17		2,03	39	0,19
<b>HLA DQB1</b>									
*0201	36	6,74		0,01	0,16		1,97	41	0,20
*0303	1	3,95	0,03	0,04		4,99	0,16	12	0,05
*0503	4	1,86	0,12	0,17	0,02		2,75	3	0,01

**Примечание**

n – число аллелей в данной выборке;

$\chi^2$  – критерий достоверности;

P – показатель значимости по точному критерию Фишера;

Pc – показатель достоверности по Пирсону;

EF – этиологическая фракция;

PF – превентивная фракция;

RR – относительный риск

В то же время у больных достоверно реже, чем в контроле, типировался вариант HLA-DRB1\*15, что свидетельствует о возможном протективном участии этих аллелей в патогенезе развития целиакии. Риск развития целиакии у лиц, имеющих в своем генотипе варианты DR7 выявлен среди 60% больных. Наибольший критерий достоверности определялся для аллелей DRB1\*07 и \*13.

Таким образом, специфическая предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции ассоциируется с HLA – DRB1\*13.

Аллель DQA1\*0102 локуса DQA1 отрицательно ассоциируются с целиакией и это позволяет рассматривать ее в качестве протекторов целиакии. Максимальное значение относительного риска и критерий достоверности отмечены для аллеля DQA1 \*0501, т.е. он положительно ассоциируется с целиакией ( $\chi^2=7,28$ , RR=2,03). Мы также установили, что аллели DQA1\*0501 экспрессируется у 66,6% больных целиакией. У северо-американцев этот показатель составил 97% больных, у русских – 90%, у этнических казахов – 26,4% [6,7].

Критерий достоверности и относительный риск отмечался у больных детей с DQB1\*0201 ( $\chi^2=6,74$ , RR=1,97), т.е. он положительно ассоциировался с целиакией и может рассматриваться как маркер предрасположенности к целиакии. Низкие значения относительного риска и высокие показатели критерия достоверности с превентивной фракции (RR=0,16;  $\chi^2=3,95$ ; PF=4,95) при наличии аллеля DQB1\*0303 свидетельствуют о возможном протективном действии данной аллели.

Высокий риск развития заболевания был присущ носителям с разными сочетаниями аллелей: DQA1 \*0102, \*0501 и DQB1 \*0201. Сочетание патологических аллелей DQA1 \*0501 и DQB1 \*0201 ассоциировано с молекулой DQ2; DQA1 \*0301 и DQB1 \*0302 – с молекулой DQ8.

Аналогично другим популяциям у наших больных достоверно чаще, чем у здоровых детей, встречались гетеродимеры DQ2 (88%), причем в каждом втором случае они кодировались генами в положении транс. DQ8 выявлялся в 9% случаев, что в 4 раза чаще, чем у европейцев и, значит, его присутствие указывает на высокий риск наследственной предрасположенности к целиакии.

Таким образом, у лиц узбекской популяции установлена положительная ассоциация целиакии с генами HLA DQA1 \*0501, HLA DQB1 \*0201, HLA-DRB1 \*07 и \*13.

Изучение носительства аллелей HLA генов II класса у детей с типичной формой заболевания показало, что частота встречаемости аллелей DRB1\*07 и \*13, DQA1 \*0201 и \*0501 была выше, чем в контроле (табл. 2), что соответствует опубликованным данным и указывает на положительную ассоциацию этого аллеля с Ц [8]. Аллель DQA1 \*0102 и DQB1\*0502 была значительно выше в контроле ( $\chi^2=5,95$ ; PF=1,69) и ( $\chi^2=3,97$ ; PF=2,83), что свидетельствует о протективном участии этого аллеля в патогенезе целиакии.

Таблица 2 – Частота встречаемости специфичностей HLAII класса у больных с целиакией в зависимости от фенотипа и течения заболевания

Аллель DRB1	Типичная форма, n=41							Контроль n=109	
	n	$\chi^2$	P	Pc	EF	PF	RR	n	GF
*07	9	4,80	0,01	0,02	0,17		2,78	24	0,11
*13	13	13,16	0,01	0,0002	0,281		4,03	29	0,13
Аллель DQA1									
*0102	6	5,95	0,06	0,014		1,69	0,34	34	0,19
*0501	29	7,60	0,002	0,005	0,195		2,22	39	0,19
Аллель DQB1									
*0201	32	11,18		0,01	0,23		2,53	41	0,20
*0301	8	2,17	0,05	0,14		0,76	0,54	29	0,16
*0303	1	2,64	0,07	0,10		3,55	0,21	12	0,05
*0502	2	3,97	0,02	0,04		2,83	0,24	14	0,09
Аллель DRB1* Атипичная форма, n=13									
*10	1	2,21	0,21	0,13	0,08		4,73	5	0,02
*11	2	0,76	0,22	0,38	0,10		2,02	24	0,11
*12	1	4,12	0,15	0,04	0,09		7,96	3	0,01
Аллель DQA1									
*0101	3	0,45	0,22	0,50	0,09		1,57	34	0,17
*0201	2	0,30	0,27	0,58	0,05		1,54	25	0,14
Аллель DQB1									
*0302	2	0,36	0,26	0,54	0,06		1,61	24	0,11
*0503	1	3,22	0,17	0,07	0,07		6,51	3	0,01
*0601	1	0,89	0,29	0,34	0,05		2,74	7	0,03
Аллель DRB1 Рефрактерное течение, n=7									
*15	2	2,96	0,12	0,085	0,39		4,89	38	0,17
*16	1	17,09	0,05	3,65	0,24		36	2	0,01
Аллель DQA1									
*0102	3	0,06	0,25	0,808	0,03		1,17	34	0,19
*0201	2	0,10	0,28	0,749	0,03		1,28	25	0,14
*0501	6	4,22	0,03	0,039	0,28		3,05	39	0,19
Аллель DQ1									
*0301	5	3,33			0,23		2,80	29	0,16
*0302	2	0,14			0,03		1,34	24	0,11

Примечание

n – число аллелей в данной выборке;

$\chi^2$  – критерий достоверности;

P – показатель значимости по точному критерию Фишера;

Pc – показатель достоверности по Пирсону;

EF – этиологическая фракция;

PF – превентивная фракция;

RR – относительный риск



При атипичной форме частота встречаемости аллелей DRB1\*12, была выше, чем у здоровых. При анализе полиморфизма групп аллелей гена DRB1 у детей с рефрактерным течением целиакии частота встречаемости аллели DRB1\*16 значительно превышала показатели контроля. Высокий риск развития рефрактерного течения заболевания установлен у носителей DQA1\*0501 и DRB1\*16.

Таким образом, у больных установлена положительная ассоциация целиакии с генами HLA DQA1\*0501, HLA DQB1\*0201, HLA-DRB1\*07 и \*13. Для детей, имеющих аллель DRB1\*16 и DQA1\*0501 установлен высокий риск развития рефрактерного течения заболевания, для носителей аллелей DRB1\*12 – высокий риск развития атипичной формы заболевания. Наличие HLA DRB1\*12 мы расценивали как этническую особенность узбекской популяции и свидетельство ее участия в патогенезе развития атипичной формы заболевания.

#### **Выводы**

1. Специфическая предрасположенность к целиакии у детей узбекской популяции ассоциируется с аллелями HLA-DRB1\*07 и \*13.

2. Генетическими маркерами типичной формы целиакии являются HLA DQA1 \*0501, HLA DQB1 \*0201, HLA-DRB1 \*07 и \*13, маркеры атипичной формы -HLA-DRB1 \*12.

3. Дети, имеющие аллели DRB1\*16 и DQA1 \*0501, подвержены высокому риску развития рефрактерного течения заболевания. Такие аллели как DRB1 \*15, DQA1 \*0102, DQB1\*0303 и \*0502, оказывают протективное действие в развитии целиакии у детей узбекской популяции.

#### **Литература**

1. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. и др. Глютенчувствительная целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний. Тер.архив, 2007, № 2, С.5–11.

2. Хайтов Р.М. Алексеев Л.П. Геномика HLA: новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии // Молекулярная медицина. – 2003. – №1. – С. 17–31.

3. Парфенов А.И., Крумс Л.М. и др. Алгоритм диагностики болезней тонкой кишки. Тер. архив, 2008, № 4, С. 46–51.

4. Орешко Л.С. Роль главного комплекса гистосовместимости при целиакии. Вестник Санкт-Петербургского университета 2007, Вып. 4. С. 53–57.

5. Рузибакиева М. Р. Молекулярный полиморфизм субтипов HLAII класса у больных хроническим вирусным гепатитом с циррозом печени «С» – вирусной этиологии в узбекской популяции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 2007. – 20 с.

6. Исабекова Т. К. Клинико-эпидемиологические особенности и организация лечения целиакии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.

7. Вохмянина Н. В. Генетические аспекты целиакии: обзор // Мед. генетика. – М., 2010. – №10. – С. 3–8.

8. Лошкова Е. В. Генетические и иммунологические механизмы формирования клинических проявлений целиакии у детей и подростков и их значение в реабилитации :Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.

## **GENETIC FEATURES OF DISTRIBUTION OF VARIANTS OF GENES HLA II CLASS DEPENDING ON CLINICAL PHENOTYPES OF CELIAC DISEASE**

**Abduzhabarova Z.M.**

*Tashkent Institute of Advanced Medical Education  
Tashkent, Uzbekistan*

**Summary.** 54 children with celiac disease of the Uzbek population aged from 1 to 14 years were examined, the average age was  $7.3 \pm 1.9$  years. The diagnosis was verified according to the ESPGAN criteria.

As a result of genetic studies, a specific predisposition to celiac disease in children of the Uzbek population is associated with the HLA-DRB1 \* 07 and \* 13 alleles. Genetic markers of the typical form of celiac disease are HLA DQA1 \* 0501, HLA DQB1 \* 0201, HLA-DRB1 \* 07 and \* 13, markers of the atypical form – HLA-DRB1 \* 12. Children who have the alleles DRB1 \* 16 and DQA1 \* 0501 are at high risk of developing a refractory course of the disease. Such alleles as DRB1 \* 15, DQA1 \* 0102, DQB1 \* 0303 and \* 0502, have a protective effect in the development of celiac disease in children of the Uzbek population.

**Key words:** children, celiac disease, genetics, HLA class II, diagnostics.

*Поступила 07.06.2017*

## ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТРИСОМИИ 21 НА РАННЕМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Головатая Е.И.

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

**Резюме.** Представлены наблюдения 18 случаев пренатальной диагностики трисомии 21 в первом триместре беременности с дискордантностью кариотипов при использовании двух методов исследования: полупрямого и длительного культивирования ворсин хориона. Обсуждаются особенности выявления трисомии 21 по клеткам биоптата ворсин хориона и внеклеточной ДНК «плода».

**Ключевые слова:** трисомия 21, биоптат ворсин хориона, трофобласт, НИПТ.

**Введение.** Пренатальная диагностика хромосомных заболеваний плода включает в себя формирование группы риска с последующим проведением в этой группе диагностической инвазивной пренатальной процедуры. Подходы к выделению группы риска постепенно претерпевали изменения, направленные на проведение диагностики на более раннем сроке беременности (переход из второго в первый триместр) и, с другой стороны, на уменьшение самой группы беременных, которым надо проводить диагностическую процедуру. Традиционные ультразвуковые и биохимические методы основаны на косвенных маркерах хромосомной патологии плода. В последнее время получает все большее распространение и еще один подход – неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ), который позволил перейти к формированию группы риска на основании исследования непосредственно ДНК «плода». Независимо от того, каким образом формируется группа риска, единственным методом диагностики хромосомных заболеваний в первом триместре беременности является цитогенетическое исследование клеток после проведения инвазивной процедуры (биопсия ворсин хориона). Ворсины хориона относятся только к экстраэмбриональным структурам, несмотря на то, что формируются из той же зиготы, что и сам плод, и не всегда отражают хромосомный статус плода.

**Цель исследования:** анализ частоты несоответствия кариотипов клеток биоптата ворсин хориона (БВХ) и плода на примере наиболее частой хромосомной количественной патологии у человека – трисомии 21.

**Материалы и методы исследования.** Процедура биопсии ворсин хориона производилась в 11–12 недель беременности под ультразвуковым контролем трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки. Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Кариотипирование клеток БВХ проводилось с помощью стандартной методики GTG-banding двумя методами: полупрямым и с помощью длительного культивирования. Исследовалось не менее 10 метафазных пластинок каждым из методов. При расхождении кариотипов, установленных разными методами, для решения вопроса о прогнозе беременности при необходимости производилось кариотипирование клеток амниотической жидкости во II триместре беременности.

Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры [1].

Материалом исследования был ретроспективный анализ результатов цитогенетических исследований 4466 образцов БВХ, выполненных в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» за 1996–2016 гг.

**Результаты исследования и обсуждение.** Наиболее частой хромосомной патологией при анализе образцов БВХ была трисомия 21:354 образца из 4466 (7,9%). Все эти случаи считались истинными трисомиями плода из-за наличия 100% трисомии в клетках трофобласта и мезенхимальной стромы ворсин, либо подтверждения дополнительными цитогенетическими анализами или результатами патологоанатомического исследования. Расхождения между кариотипами, полученными разными методами, наблюдались в 18 образцах, что составляет 5,1% от всех диагностированных случаев трисомии 21 (таблица). Наблюдаемые расхождения объясняются особенностями происхождения анализируемого материала. Так, при полупрямом методе исследуются клетки трофобласта, обладающие спонтанной митотической активностью, а при длительном культивировании – клетки мезенхимального слоя ворсин. Таким образом, при использовании двух различных методов проводится анализ клеток БВХ разного происхождения и, следовательно, кариотипы этих клеток могут различаться между собой. Наши данные показывают, что в отношении трисомии 21 при анализе БВХ ложноположительных результатов получено не было. Из 18 случаев расхождений кариотипов в 11 в клетках цитотрофобласта установлен нормальный кариотип или другая патология. Таким образом, при использовании полупрямого метода исследования в 11 образцах (3,1% от всех случаев трисомии 21) получен ложноотрицательный результат. Остальные случаи расхождений

характеризуются относительной дискордантностью кариотипов, при которой одним и/или двумя методами выявлена мозаичная форма трисомии 21. В литературе есть описания ложноотрицательных результатов, касающихся трисомии 21, как правило, с помощью прямого (полупрямого) метода исследования [2,3]. Сообщения о ложноположительных результатах как по клеткам трофобласта, так и по клеткам мезенхимальной стромы ворсин крайне немногочисленны [4,5]. После введения БВХ в качестве альтернативы амниоцентезу в начале восьмидесятых, в течение короткого времени цитогенетические исследования проводились исключительно на препаратах трофобласта во многих лабораториях по всему миру. Однако вскоре выяснилось, что кариотип этого клеточного слоя не всегда репрезентативен для кариотипа плода. Этот феномен привел к публикации многих статей о ложноположительных и отрицательных результатах в БВХ и появлении протокола, пропагандирующего использование двух методов исследования. Было показано, что только анализ обоими методами приведет к высокой степени точности. В настоящее время такой подход является золотым стандартом для цитогенетического исследования клеток БВХ. Дальнейшее развитие пренатальной диагностики пошло в направлении разработки неинвазивного метода получения материала в более ранние сроки беременности. В крови матери циркулирует внеклеточная ДНК, в том числе и «эмбрионального» происхождения, которая и стала объектом исследования при НИПТ. Этот подход был введен в клиническую практику для выявления анеуплоидий у плода. На данный момент проведены тысячи исследований и показано, что существует небольшая вероятность ложноположительного и ложноотрицательного результата [6]. Несмотря на то, что технические ограничения могут объяснить эти ложные результаты, они также имеют биологическую основу. Внеклеточная «эмбриональная» ДНК в материнской фракции плазмы происходит от трофобласта хорионических ворсинок, что объясняет, по меньшей мере, часть расхождений между результатами НИПТ и фактическим кариотипом плода [7,8]. Таким образом, при одном из методов исследования клеток БВХ (полупрямой метод) и методе НИПТ анализируется один и тот же материал. Учитывая вышеизложенное, понятно, что 100%-ая чувствительность и специфичность для НИПТ, также как и для клеток трофобласта БВХ, никогда не будет достигнута.

Анализируя наши результаты исследования БВХ мы можем предположить в каких случаях трисомия 21 у плода могла быть пропущена при исследовании образца методом НИПТ. К этой группе относятся образцы, в которых полупрямым методом трисомия 21 не была выявлена (наблюдения 1–11 в таблице) или установлен мозаицизм низкого уровня (наблюдения 12, 13 в таблице). Порог для мозаицизма был выбран 30% на основе ранее опубликованных работ [9,10]. Согласно нашим данным у 0,3% (13/4466) пациентов с высоким риском анеуплоидий можно ожидать ложноотрицательного результата НИПТ для трисомии 21 по биологическим причинам. Эта цифра выше, чем цифры ложноотрицательных результатов, о которых сообщается в литературе. Это объясняется как включением в наши представленные данные случаев с низким уровнем мозаицизма, так и особенностями группы выборки (объем группы, показания к проведению БВХ). Согласно литературным данным предполагаемая вероятность ложноотрицательного диагноза НИПТ варьирует от 0,02% до 0,3% [11–13]. Однако необходимо учитывать, что на основе нынешнего опыта ожидается, что мозаицизм менее 30% будет пропущен с НИПТ. Однако это в значительной степени зависит от фракции ДНК от клеток с трисомией. В настоящее время, учитывая материал исследования и другие особенности метода НИПТ, в клинической практике при выявлении анеуплоидии для подтверждения результатов НИПТ целесообразно проведение пренатальной цитогенетической диагностики (амниоцентез или БВХ) [14,15]. Этот подход выявит ложные положительные результаты, и, таким образом, можно предотвратить неоправданное прерывание беременности. Однако важно понимать, что если результат НИПТ является нормальным, исключить вероятность наличия патологии у плода не представляется возможным. Информация в отношении ложноотрицательных результатов НИПТ в литературе крайне ограничена [6]. Данные по ложноотрицательным результатам НИПТ требуют тщательного последующего исследования всех тестируемых беременностей, включая те, которые привели к самопроизвольному аборту или внутриутробной гибели плода. Последующие исследования в случае нормальных результатов НИПТ в конечном итоге приведут к реальным показателям чувствительности и специфичности НИПТ.

**Заключение.** Ретроспективный анализ 4466 образцов БВХ пациентов с высоким риском анеуплоидии показал, что в 3,1% случаев от всех образцов с трисомией 21 (11/354) или 0,2% от всех БВХ (11/4466) синдром Дауна у плода может быть пропущен с помощью полупрямого метода исследования клеток БВХ, а, следовательно, и НИПТ из-за отсутствия хромосомной aberrации в трофобласте. Пациенты, выбирающие НИПТ, должны быть проинформированы о технических и биологических ограничениях неинвазивной пренатальной процедуры, чтобы можно было сделать осознанный выбор между неинвазивным целевым тестированием и инвазивным отбором проб с цитогенетическим анализом БВХ или амниоцитов.

Таблица – Результаты пренатального кариотипирования в первом и втором триместрах беременности при выявлении трисомии 21

№	Показания для кариотипирования	Возраст, годы	Кариотип клеток						
			трофобласта		мезенхимы		амниотической жидкости		
				% мозаицизма		% мозаицизма		% мозаицизма	
1	шс 13 мм		46,XX		46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21				
2	шс 4,3 мм	22	47,XY,+5		47,XY,+21				
3	шс 3,6 мм (риск 1:2)	23	46,XX		47,XX,+21		47,XX,+21		
4	шс 2,4 мм	18	46,XY		47,XY,+21		47,XY,+21		
5	риск 1:7	33	46,XY		47,XY,+21		47,XY,+21		
6	шс 2,9 мм	20	46,XX		47,XX,+21		47,XX,+21		
7	шс 2,8 мм (риск 1:2)	25	46,XY		47,XY,+21/46,XY	90	47,XY,+21/46,XY		85
8	шс 6 мм	26	92,XXYY		47,XY,+21		47,XY,+21		
9	шс 2,9 мм	28	47,XXX		48,XXX,+21				
10	шс 3,7 мм	37	46,XX		47,XX,+21/46,XX	10	47,XX,+21/46,XX		11
11	шс 3,7 мм	27	46,XX,r(21)		46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21				
12	шс 2,5 мм	22	47,XY,+21/46,XY	18	47,XY,+21				
13	шс 3,0 мм	20	47,XY,+21/46,XY	25	47,XY,+21				
14	шс 2,7 мм (риск 1:1)	26	47,XY,+21/46,XY	50	47,XY,+21		47,XY,+21		
15	шс 9,0 мм	37	47,XY,+21/46,XY	50	47,XY,+21				
16	шс 2,3 мм (риск 1:88)	35	47,XX,+21/46,XX	72	47,XX,+21/46,XX	87			
17	шс 3,2 мм	28	47,XY,+21/46,XY	59	47,XY,+21				
18	шс 3,1 мм (риск 1:1)	28	47,XX,+21		47,XX,+21/46,XX	6			

#### Литература

- Shaffer, L.G. ISCN 2013. An International System for Human Cytogenetics Nomenclature L.G. Shaffer, J. McGowan-Jordan, M. Schmid, eds. – Karger, 2013. – 130 p.
- Feasibility, accuracy and safety of chorionic villus sampling: a report of 10741 cases / J.L. Brun [et al] // *Prenat Diagn.* – 2003. – Vol.23, № 4. – P. 295–301.
- (Potential) false-negative diagnoses in chorionic villi and a review of the literature / C. van den Berg [et al] – *Prenat Diagn.* – 2006. – Vol.26, № 5. – P. 401–408.
- Complete discrepancy between QF-PCR analysis of uncultured villi and karyotyping of cultured cells in the prenatal diagnosis of trisomy 21 in three CVS / J.J. Waters [et al] // *Prenat Diagn.* – 2007. – Vol.27, № 4. – P. 332–339.
- Fetoplacental chromosomal discrepancy / C. Farra [et al] // *Prenat Diagn.* – 2000. – Vol.20, № 3. – P. 190–193.
- Bianchi, D.W. Integration of noninvasive DNA testing for aneuploidy into prenatal care: what has happened since the rubber met the road? / D.W. Bianchi, L. Wilkins-Haug // *Clin Chem.* – 2014. Vol.60, № 1. – P. 78–87.
- Non-invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies using massively parallel sequencing-by-ligation and evidence that cell-free fetal DNA in the maternal plasma originates from cytotrophoblastic cells / B.H. Faas [et al] // *Expert Opin Biol Ther.* – 2012. – Vol.12, Suppl 1. – P. S. 19–26.
- Abnormal non-invasive prenatal test results concordant with karyotype of cytotrophoblast but not reflecting abnormal fetal karyotype / M.I. Srebniak [et al] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol.44, №1. – P. 109–111.
- Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing / D.W. Bianchi [et al] // *Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 119, № 5. – P. 890–901.
- False-negative trisomy 18 non-invasive prenatal test result due to 48,XXX,+18 placental mosaicism / Y. Gao [et al] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 477–478.
- Fetoplacental mosaicism: potential implications for false-positive and false-negative noninvasive prenatal screening results / F.R. Grati [et al] // *Genet Med.* – 2014. – Vol. 16, № 8. – P. 620–624.
- Comment on "QF-PCR as a substitute for karyotyping of cytotrophoblast for the analysis of chorionic villi: advantages and limitations from a cytogenetic retrospective audit of 44 727 first-trimester prenatal diagnoses" / J. Toutain [et al] // *Prenat Diagn.* – 2013. – Vol. 33, № 11. – P. 1115–1116.
- False Negative NIPT Results: Risk Figures for Chromosomes 13, 18 and 21 Based on Chorionic Villi Results in 5967 Cases and Literature Review / D. Van Opstal [et al] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 1–10.
- ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy / A.R. Gregg [et al] // *Genet Med.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 395–398.
- Position statement from the Aneuploidy Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis / P. Benn [et al] // *Prenat Diagn.* – 2013. – Vol. 33, № 7. – P. 622–629.

## POSSIBILITIES OF TRISOMY 21 DIAGNOSIS AT THE EARLY PERIOD OF PREGNANCY

**Golovataya E.I.**

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

**Summary.** Observations of 18 cases of prenatal diagnosis of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy with karyotype discordance are presented using two methods of investigation: semidirect and long-term culture of chorionic villi. Features of the detection of trisomy 21 by the cells of the chorionic villus biopsy specimen and extracellular DNA of the fetus are discussed.

**Key words:** trisomy 21, chorionic villus biopsy, trophoblast, NIPT.

*Поступила 03.08.2017*

## ЧАСТОТА И СТРУКТУРА РОБЕРТСОНОВСКИХ ТРАНСЛОКАЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

**Громыко О.А., Головатая Е.И.**

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

**Резюме.** Представлены данные о частоте выявления робертсоновских транслокаций (РТ) в пренатальной диагностике за 1996–2016 гг. РТ были выявлены в 169 образцах (0,27%). Несбалансированный кариотип установлен в 43,8% от всех случаев РТ и был представлен транслокационными формами синдромов Дауна и Патау и 1 случаем транслокационной формы трисомии 14. Наибольшее клиническое значение имеют транслокации с участием 21 хромосомы. Из образцов с транслокационной формой СД случаи de novo составляют 53,2%. Рассматриваются критерии отбора пациентов для проведения пренатальной диагностики при носительстве РТ.

**Ключевые слова:** робертсоновская транслокация, медико-генетическое консультирование, пренатальная диагностика, синдром Дауна, синдром Патау.

**Введение.** Робертсоновские транслокации (РТ) являются одними из наиболее частых сбалансированных структурных перестроек в популяции человека. Носители сбалансированных РТ имеют 45 хромосом.

Как правило, пациенты с носительством РТ 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 беременности при проведении медико-генетического консультирования и в доступной форме донести информацию до пациента. Особое значение эта информация приобретает в пренатальной практике.

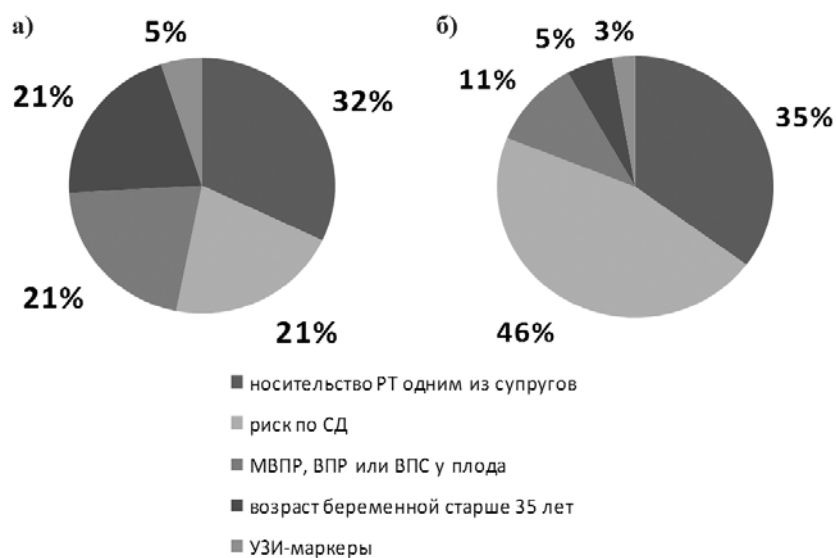
**Цель исследования:** ретроспективный анализ частоты и структуры РТ по результатам пренатальной цитогенетической диагностики.

**Материалы и методы исследования.** Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на сканерах Sonoline Versa Plus (Siemens) с использованием трансабдоминального конвексного (4 МГц) и трансвагинальных (6,5 и 7 МГц) датчиков и Voluson 730(GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков.

Для пренатального кариотипирования под контролем УЗ аппарата Medison 8800 с конвексным датчиком 5 МГц трансабдоминальным доступом методом «свободной» руки производились процедура амниоцентеза или аспирации ворсин хориона. Для забора материала использовались спинальные иглы типа YALE с атравматическим срезом Qinke, диаметром 19 G, длиной 9 см. Цитогенетические анализы выполнялись генетической лабораторией РНПЦ «Мать и дитя» с помощью стандартной методики GTG-banding полупрямым методом (клетки ворсин хориона) и с помощью длительного культивирования (клетки амниотической жидкости). Длительность цитогенетического исследования полупрямым методом составила 2 дня, длительного культивирования – 14 дней. Кариотип с РТ записывался в соответствии с номенклатурой ICSN, например, 45,XX,der(13;14)(q10;q10) или 45,XX,rob(13;14)(q10;q10) [1]. Далее в тексте для упрощения мы использовали короткую запись, например, rob(13;14).

**Результаты исследования и обсуждение.** Анализ результатов пренатальной диагностики проведен за 1996–2016 гг. Всего за этот период было выполнено 63 518 пренатальных исследований клеток ворсин хориона и амниотической жидкости.

РТ выявлены у 169 плодов (0,27%). Обнаружены практически все типы РТ, кроме гомологичных вариантов  $rob(14;14)$ ,  $rob(15;15)$  и  $rob(22;22)$ . Наиболее частыми типами РТ были  $rob(13;14)$  и  $rob(14;21)$ . В большинстве случаев показаниями для проведения пренатальной диагностики были риск по синдрому Дауна (СД) и носительство РТ одним из супругов. Однако, если рассмотреть показания для наиболее частых РТ ( $rob(13;14)$  и  $rob(14;21)$ ), то наблюдаются некоторые различия. Так, для  $rob(13;14)$  наибольший вклад с одинаковой значимостью внесли носительство РТ одним из супругов, риск по СД, а также наличие множественных пороков развития у плода, что характерно для случаев с трисомией 13. В то время как при  $rob(14;21)$  в подавляющем большинстве случаев (46%) показанием был риск по СД. Это объясняется тем, что в данной РТ принимает участие 21 хромосома, что, в свою очередь, сопровождается риском наличия СД у плода (рисунок 1).



**Рисунок 1 – Показания для проведения пренатальной диагностики в семьях с:**  
а) –  $rob(13;14)$ , б) –  $rob(14;21)$

Сбалансированные и несбалансированные РТ (169 образцов) обнаружены в 154 семьях, в 88 из которых установлено носительство транслокации, в 44 семьях РТ были *de novo* и в 22 семьях тип наследования установить не удалось. Среди несбалансированных кариотипов наблюдались транслокационные формы СД, синдрома Патау (СП) и 1 случай транслокационной формы трисомии 14 (всего 74 случая, что составило 43,8%). В I триместре выявлено 58,1 % образцов, во II – 41,9%.

Транслокационная форма СП выявлена в 26 образцах (6 – амниотическая жидкость, 20 – биоптат ворсин хориона).

Показаниями к проведению пренатального кариотипирования в этих случаях послужило следующее:

- множественные врожденные пороки развития, выявленные при пренатальном УЗ исследовании – 15;
- УЗ-маркеры – 2;
- риск по СД по результатам многопараметрического или УЗ скрининга – 8;
- носительство РТ одним из супругов – 1.

Из 26 плодов у 11 СП был *de novo* (6 за счет  $rob(13;13)$  и 5 при  $rob(13;14)$ ), у 13 – вследствие носительства РТ одним из супругов (12 за счет  $rob(13;14)$  и 1  $rob(13;21)$ ), в 2 случаях данные недоступны.

Транслокационная форма СД выявлена в 47 образцах (26 – амниотическая жидкость, 21 – биоптат ворсин хориона).

Показаниями к проведению пренатального кариотипирования послужило:

- пороки развития, выявленные при пренатальном УЗ исследовании – 5;
- риск по СД по результатам многопараметрического или УЗ скрининга – 34;
- носительство РТ одним из супругов – 6,
- возраст женщины старше 35 лет – 2.

Из 47 плодов у 25 СД был *de novo*, у 13 – вследствие носительства РТ одним из супругов, в 9 случаях данные недоступны. Из 25 случаев *de novo* – в 14 РТ были гомологичные и в 11 – негомологичные (10 – за счет  $rob(14;21)$ , 1 –  $rob(13;21)$  и 14 –  $rob(21;21)$ ).

Среди 95 сбалансированных РТ 76 были унаследованы, 8 – *de novo* и в 11 случаях – неустановлен тип наследования. Исследование большей части образцов проведено во втором триместре беременности (85,3%).

Таким образом, в целом, из 169 образцов со сбалансированными и несбалансированными транслокациями в 103 случаях РТ были унаследованы (67 за счет материнского происхождения, 36 – отцовского). Частота РТ *de novo* по данным пренатальной диагностики составила 26,0% от всех РТ.

По данным литературы носительство РТ одним из родителей является показанием для проведения пренатальной диагностики, которая может проводиться как в первом триместре при анализе клеток биоптата ворсин хориона, так и во втором триместре на клетках амниотической жидкости. По нашим данным частота выявления несбалансированных РТ выше в первом триместре, чем во втором, что согласуется с литературными источниками [2]. Данные о рисках выявления несбалансированного кариотипа в зависимости от пола носителя весьма вариабельны [2–6]. Keumolen et al. (2011) был проведен анализ распределения между нормальным кариотипом плода, сбалансированным и несбалансированным по результатам пренатальной диагностики. При женском носительстве оно составило 21,7%, 69,6% и 8,7%, при мужском – 33,3%, 63,6% и 3% соответственно. По нашим данным также как при женском, так и при мужском носительстве преобладал сбалансированный кариотип. Такое преимущество в пренатальной диагностике подтверждает данные, полученные при исследовании сегрегации на гаметях, где было установлено, что у носителей РТ основной является альтернативная модель сегрегации хромосом в мейозе [7]. Частота рождения здорового ребенка в этом исследовании составила 52,7% при женском носительстве и 61,8% при мужском, что согласовывается с ранее проведенным исследованием Sugiura-Ogasawara et al. (2008), где этот процент составил 60,0% у пар при первой беременности без применения вспомогательных репродуктивных технологий после установления факта носительства транслокации [8].

По нашим данным частота встречаемости РТ в пренатальной диагностике составила 0,27%, частота РТ *de novo* – 0,07%, что соответствует результатам исследования Keumolen et al. (2011), где эти показатели составили 0,34 и 0,03% соответственно [6]. Превалирование частоты РТ, выявленных пренатально, по сравнению с общей популяцией (0,1%), по видимому, связано с тем, что семьям-носителям РТ наиболее часто предлагается проведение пренатальной диагностики. Более чем в половине случаев носители РТ были выявлены по причине носительства транслокации одним из членов семьи. В семьях же, которые обратились за помощью преимплантационной генетической диагностики, основными причинами выявления носителей были нарушения фертильности и спонтанные аборт. При женском носительстве риск выявления несбалансированного кариотипа у плода выше, чем при мужском [2,9,10]. Это, вероятно, объясняется более строгим контрольным механизмом в мужском мейозе, приводящим к гибели сперматоцитов ранее, чем произойдет формирование несбалансированных половых клеток.

По данным литературы риск выявления несбалансированного кариотипа у потомства для носителей РТ зависит от типа транслокации, риск же спонтанных абортов будет зависеть также от типа РТ и от пола носителя. Эмпирический риск несбалансированного кариотипа для одной из наиболее частой РТ ( $rob(13;14)$ ) во втором триместре беременности в пренатальной диагностике составляет <0,4% [2, 4]. Для другой наиболее частой РТ ( $rob(14;21)$ ) эмпирический риск при женском носительстве во втором триместре беременности в пренатальной диагностике составляет 15%, при мужском – <0,5% [2, 4]. По данным Engels H et al. (2008) в 7,1±4% случаев пренатально была установлена транслокационная форма СП, все случаи были с женским носительством, это выше, чем по данным Voce and Gallano (1984) – <0,4%, Daniel et al. (1989) – 1,5%, Stengel-Rutkowski (1988) – 5,6% [4, 10, 11]. Это может объясняться технологическим прогрессом в ультразвуковой диагностике за последние 20–30 лет, способностью диагностировать пороки развития еще внутриутробно. С другой стороны причиной различия данных могут быть как объем выборки, так и приоритет проведения процедуры биоптата ворсин хориона либо же амниоцентеза. Частота рождения детей с транслокационной формой СП по данным многих авторов находится на низком уровне и составляет в среднем <0,23% [5].

Таким образом, учитывая широкую вариабельность выше изложенных данных, появилась необходимость внесения корректив в тактику обследования, ведения и медико-генетического консультирования семей с носительством РТ. Требуется пересмотреть критерии и показания для проведения пренатальной диагностики у пациентов с репродуктивными нарушениями с учетом особенностей формирования гамет при носительстве Робертсоновских транслокаций хромосом.

При решении вопроса о необходимости проведения пренатальной диагностики в семьях при носительстве робертсоновских транслокаций следует учитывать:

- 1) тип РТ;
- 2) наличие множественного врожденного порока развития у плода, выявленного при пренатальном ультразвуковом исследовании беременных;
- 3) результаты скрининга беременных на хромосомные заболевания плода;
- 4) анамнез.

#### **Заключение.**

- 1) Частота РТ в пренатальной диагностике составила 0,27%, из них 52,6% были унаследованы;
- 2) РТ de novo составили 0,07%. Среди несбалансированного кариотипа встречались СП и СД, за исключением одного случая транслокационной формы трисомии 14;
- 3) Транслокационная форма СД наблюдалась в 47 образцах, что составило 27,8 % среди всех случаев РТ. В 53,2% случаев СД был de novo, в том числе 14 – за счет гомологичной транслокации (56,0%) и 11 – негомологичных транслокаций (44,0%);
- 4) Наиболее частыми показаниями для проведения пренатальной диагностики были носительство РТ и риск по СД;
- 5) При решении вопросов прогнозирования беременности и проведения пренатальной диагностики следует учитывать тип РТ у носителя, данные УЗ диагностики и многопараметрического скрининга, данные анамнеза.

#### **Литература**

1. An International System for Human Cytogenetics Nomenclature / Eds. Shaffer, L.G., ISCN, Basel: Karger, 2013.
2. Chromosome abnormalities and genetic counseling / Eds. McKinlay Gardner R.J., Sutherland G.R., 4rd ed. Oxford University Press, 2011. 634 p.
3. Meiotic segregation of Robertsonian translocations ascertained in cleavage-stage embryos-implications for preimplantation genetic diagnosis / S.M. Bint [et al.] // Hum Reprod. – 2011. Vol. 26, № 6. – P. 1575–1584.
4. Boue, A. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses / A. Boue, P. Gallano // Prenat Diagn. – 1984. – Spec No4. – P. 45–67.
5. Genetic counseling in Robertsonian translocations der(13;14): frequencies of reproductive outcomes and infertility in 101 pedigrees / H. Engels [et al.] // Am J Med Genet A. – 2008. Vol. 146A, №20. P. 2611–2616.
6. Pregnancy outcome in carriers of Robertsonian translocations / K. Keymolen [et al.] // Am J Med Genet A. – 2011. Vol. 155, №10. P. 2381–2385.
7. Chromosomal segregation in spermatozoa of 14 Robertsonian translocation carriers / G. Ogur [et al.] // Molecular Human Reproduction. – 2006. Vol. 12, №3. – P. 209–215.
8. Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement / M. Sugiura-Ogasawara [et al.] // J Hum Genet. – 2008. Vol. 53, №7. P. 622–628.
9. Ferguson-Smith, M. A. Prenatal chromosome analysis and its impact on the birth incidence of chromosome disorders // Br Med Bull. – 1983. Vol. 39. №4. P. 355–364.
10. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: data from United States and Canadian laboratories / D. Art [et al.] // American Journal of Medical Genetics. – 1989. Vol. 3. №1. P. 14–53.
11. The Cytogenetics of mammalian autosomal rearrangements progress and topics in cytogenetics / Eds. A. Daniel, New York, Alan R. Liss, 1988. 921 p.

## **FREQUENCY AND STRUCTURE OF ROBERTSONIAN TRANSLOCATIONS IN PRENATAL DIAGNOSIS**

**Gromyko O.A., Golovataya E.I.**

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

**Summary.** We present data of the prevalence of Robertsonian translocations (RT) in prenatal diagnosis for 1996–2016. RT was detected in 169 samples (0,27%). Unbalanced karyotype is set at 43,8% of all RT cases and was presented to the translocation form of Down's and Patau syndromes and 1 case of translocation form of trisomy 14. De novo DS cases make up 53,2 % among the samples with translocation form of DS. The translocations involving 21 chromosomes have the greatest clinical significance. The criteria for selection of patients for prenatal diagnosis are presented.

**Key words:** Robertsonian translocation, genetic counseling, prenatal diagnosis, Down syndrome, Patau syndrome.

*Поступила 29.08.2017*



## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ SPINA BIFIDA В ПОПУЛЯЦИИ БЕЛАРУСИ

Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.И., Хмель Р.Д., Наумчик И.В.  
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Представлены результаты анализа популяционных частот spina bifida и их динамики в регионах и Республике Беларусь за 2007–2016 гг. В работе использована база данных системы мониторинга Белорусского регистра врожденных пороков развития.

**Ключевые слова:** врожденный порок развития, дефекты нервной трубки, spina bifida, мониторинг, популяционная частота.

**Введение.** Spina bifida – порок развития позвоночника и спинного мозга, связанный с нарушением закрытия концов нервной трубки, что происходит на 21–28 день после зачатия, или их повторным открытием, что проявляется дефектом развития и замыкания дужек позвонков. При этом пороке наблюдается патология преимущественно задних отделов позвоночника, в любом его отделе, чаще в поясничном и крестцовом. Количество пораженных позвонков бывает различным. Спинной мозг в области дефекта позвонков может быть деформирован, располагаться открыто или непосредственно под мягкими тканями (кожа, мышцы), с которыми часто сращен [1–3].

Spina bifida или расщепление позвоночника (спинальные дизрафии), подразделяется на spina bifida occulta (скрытая spina bifida), менингоцеле и миеломенингоцеле (spina bifida cystica). Все формы spina bifida имеют различные проявления и различную степень тяжести – от стертых форм до грубых дефектов с расщеплением позвоночника в сочетании с миелошизисом. В системе мониторинга Белорусского регистра врожденных пороков развития (БР ВПР) все формы этого порока регистрируются как «spina bifida».

ПЧ spina bifida колеблется в разных странах, составляя в среднем – 0,2–2:1000 новорожденных. По данным EUROCAT, включающим 28 регистров из 19 стран, ПЧ spina bifida составляет в среднем 0,46‰ (от 0,24‰ – юг Португалии, до 11,19‰ – Майнц, Германия) [4]. В США spina bifida встречается с частотой в среднем 1:1000, в северо-западных районах – 0,21–0,03:1000. В Мексике ПЧ spina bifida составляет 2:1000, в Финляндии и Японии 0,2:1000, в некоторых районах Китая – 10:1000 [5–7].

Этиология spina bifida мультифакториальна, имеют значение как наследственные, так и средовые факторы. На долю порока в результате тератогенного воздействия приходится в среднем 20–30% аномалий. Случаи развития у плода spina bifida, как правило, спорадические, реже встречаются унаследованные формы. Отмечена более высокая частота данной аномалии развития у детей, родившихся от более пожилых матерей. Развитию порока может способствовать сахарный диабет у беременной, перенесенная гипертермия, прием ряда лекарственных веществ (вальпроевая кислота, противосудорожные препараты и др.), потребление алкоголя, курение. Считается, что примерно 70% случаев порока связаны с алиментарным или генетически обусловленным дефицитом фолиевой кислоты (ФК) [5–7].

Среди наследственных факторов в формировании spina bifida особое место занимает полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), участвующий в обмене метионина. Полиморфизм гена связан с заменой нуклеотида цитозина (С) в позиции 677 на тимин (Т). При генотипе Т/Т фермент термолабилен и при гипертермии может терять до 65% своей активности. Частота полиморфизма гена MTHFR в европейской популяции составляет для варианта 677Т/Т 10–16%, для варианта 677С/Т – 50–60%. При уменьшении активности гена MTHFR наблюдается снижение метилирования ДНК и накопление гомоцистеина – промежуточного продукта обмена метионина. Гомоцистеин свободно проникает через плаценту, оказывая тератогенное и фетотоксическое воздействие на плод. Реализации патологического действия гомоцистеина на плод способствует дефицит фолатов, наследственно обусловленный, алиментарный или спровоцированный курением, алкоголем [8].

В европейских странах распространенность гомозиготного носительства мутации 677Т/Т гена MTHFR увеличивается в южном направлении: от 4–7% в Финляндии и Нидерландах до 20–26% на юге Италии.

Показано, что генотип гена MTHFR 677Т/Т достоверно в 9,91 раза чаще встречается у женщин, имеющих ребенка с дефектом нервной трубки, и при наличии такого генотипа риск иметь ребенка с пороком возрастает в 12 раз [8].

**Цель исследования** – оценить с использованием базы данных БР ВПР количество и ПЧ spina bifida в регионах и республике за период 2007–2016 гг.

**Материал и методы исследования.** Для оценки нарушений эмбрионального развития, анализа количества, динамики и ПЧ spina bifida в популяции Беларуси использовали компьютеризированную

базу данных системы мониторинга БР ВПР. Для создания этой базы проводится сбор сведений о всех случаях ВПР в регионах и республике. Учет пороков осуществляется согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О совершенствовании учета врожденных аномалий (пороков развития) у ребенка (плода)» (№1172 от 01.11.2010 г.) [9, 10]. Для этих целей на каждый случай порока заполняется извещение, ввод информации для создания компьютеризированной базы данных проводится по региональному принципу областными учреждениями медико-генетической службы республики. Полученная информация в электронном виде поступает для анализа в головное учреждение – РНПЦ «Мать и дитя». Согласно приказу регистрации подлежат все случаи пороков, выявленные: у детей до года; у детей, умерших до года; у мертворожденных (с 22 недель беременности и/или с массой тела 500 и более грамм); у плодов, абортированных по генетическим показаниям с пренатально выявленными некурабельными пороками. Система мониторинга в оценке нарушений эмбрионального развития в популяции Беларуси При ультразвуковом (УЗ) выявлении таких форм порока и последующей элиминации пораженных плодов проводилась патоморфологическая верификация пренатально установленных диагнозов.

Для генетического анализа *spina bifida* в Беларуси изучали такие характеристики, как спектр сопутствующих ВПР, соотношение полов пробандов, средний возраст родителей, наличие тератогенных воздействий на организм беременных.

**Результаты исследования и обсуждение.** С использованием базы данных БР ВПР (архив РНПЦ «Мать и дитя») было определено количество, динамика и ПЧ *spina bifida* в Республике Беларусь за период 2007–2016 гг. Полученные результаты даны в таблице 1. Как видно из приведенных данных, за анализируемый период в системе мониторинга БР ВПР ежегодно регистрировалось у живорожденных от 6 до 37 случаев *spina bifida*, у мертворожденных – до 3 случаев и пренатально выявлялось с последующей элиминацией плода от 74 до 105 случаев порока. Всего за этот период в республике у пробандов (живорожденные, мертворожденные и плоды, абортированные в связи с выявленным пороком) было выявлено 1064 случая *spina bifida*, из них у живорожденных – 191 (18,0%), у мертворожденных – 10 (0,9%). Пренатально выявлено и элиминировано с этим пороком 863 плода (81,1%).

За период 2007–2016 гг. в республике ПЧ *spina bifida* составила в среднем 0,94‰.

Таблица 1 – Количество случаев, популяционная частота и эффективность пренатальной диагностики *spina bifida* в Республике Беларусь за 2007–2016 гг.

Количество/Год	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Всего
Новорождённые	104033	108106	109621	108346	109475	116367	118573	119026	119565	118252	1131364
Живорождённые	103626	107725	109268	108050	109203	116094	118291	118745	119273	117958	1128233
Мертворожденные	407	381	353	296	272	273	282	281	292	294	3131
Живорожденные с пороком	37	21	16	23	22	20	18	16	6	12	191
Мертворожденные с пороком	1	0	1	1	0	3	2	0	0	2	10
Плоды, абортированные с выявленным пороком	89	84	79	74	86	105	90	78	88	90	863
Всего	127	105	96	98	108	128	110	94	94	104	1064
ПЧ*	1,22	0,97	0,88	0,90	0,99	1,10	0,93	0,79	0,79	0,88	0,94

Примечание

\*ПЧ (популяционная частота) – абсолютное количество пороков на  $10^3$  рождений, ‰

В таблице 2 приведены результаты анализа количества и ПЧ всех случаев *spina bifida* в регионах и республике в целом. Как видно из представленных данных, количество случаев *spina bifida* в регионах за период 2007–2016 гг. различалось и составляло от 98 (Брестская и Витебская области) до 233, 235 (Гомельская область и г. Минск) случаев. Наименьшая ПЧ порока была в Брестской области – 0,56‰, наибольшая – 1,35‰ в Гомельской области.

Таблица 2 – Количество и популяционная частота всех случаев spina bifida в регионах и Республике Беларусь за 2007–2016 гг.

Регион	Бр. обл.	Вит. обл.	Гом. обл.	Гродн. обл.	г. Минск	Мин. обл.	Могил. обл.	РБ
Количество рождений	176451	126596	173148	127846	232833	170319	123715	1131364
Количество случаев spina bifida/доля в общем количестве всех случаев порока, %	98/9,2	98/9,2	233/21,9	114/10,7	235/22,1	177/16,6	109/10,3	1064
ПЧ*, ‰	0,56	0,77	1,35	0,89	1,01	1,04	0,88	0,94

Примечание

\*ПЧ (популяционная частота) – абсолютное количество ВПР на 10<sup>3</sup> рождений, ‰

Для 656 пороков проанализированы сроки пренатального УЗ выявления spina bifida. В 1 триместре беременности порок был выявлен у 191 (29,1%), во 2 триместре – у 424 (64,6%) и в 3 триместре – у 41 (6,3%) плода.

Проведен анализ соотношения изолированных форм spina bifida и spina bifida с наличием сопутствующих ВПР других органов и систем. Из 933 проанализированных случаев у 662 (71,0%) пробандов порок был изолированным, у 271 (29,0%) пробанда обнаружены сопутствующие ВПР других органов и систем.

Сопутствующие ВПР ЦНС были диагностированы у 192 (70,8%) пробандов со spina bifida. Наиболее часто встречались пороки развития вентрикулярной системы – врожденная гидроцефалия (90 случаев), порок Арнольда-Киари (11 случаев), пороки развития конечного мозга – анэнцефалия (27 случаев), экзэнцефалия (13 случаев), инионцефалия (9 случаев), голопрозэнцефалия (8 случаев), аплазия/гипоплазия мозолистого тела (7 случаев). Остальные пороки ЦНС были отмечены в единичных случаях.

В 170 (62,7%) случаях из 271 у пробандов сопутствующими были ВПР опорно-двигательного аппарата. С наибольшей частотой встречались различные формы деформации стопы – 107 случаев, врожденный сколиоз позиционный – 6 случаев, множественные контрактуры суставов/артрогрипоз – 6 случаев. Другие аномалии были единичными.

ВПР сердечно-сосудистой системы, всего 79 (29,2%) случаев, наиболее часто были представлены следующими аномалиями: дефект межжелудочковой перегородки – 31 случай, атриовентрикулярная коммуникация – 6 случаев, общий артериальный ствол – 6 случаев, дефект предсердной перегородки – 5 случаев, прочие аномалии развития аорты – 4 случая, синдром левосторонней гипоплазии сердца – 4 случая. Остальные нозологические формы пороков этой системы встречались редко.

Пороки мочевыводящей системы были обнаружены у 57 (21,0%) пробандов со spina bifida. Наиболее часто встречались гидронефроз – 11 случаев, подковообразная почка – 11 случаев, аплазия почки односторонняя – 6, мультикистозная дисплазия почки двусторонняя – 4 случая. Другие пороки были представлены в единичных случаях.

Из 28 (10,3%) случаев ВПР желудочно-кишечного тракта самыми частыми были атрезия/стеноз ануса/прямой кишки – 8 случаев, дивертикул Меккеля/множественные дивертикулы – 6 случаев, сохранившаяся клоака – 3 случая. Другие пороки были единичными.

Полученные данные о сопутствующих spina bifida ВПР других органов и систем, свидетельствуют о том, что для решения вопроса о тактике ведения пациентов с этой формой порока необходимо проведение их детального обследования на возможное наличие других, в том числе тяжелых, некурабельных аномалий.

По базе данных системы мониторинга БР ВПР проведен сбор и анализ генетических данных о пробандах Беларуси.

Из специфических или потенциально тератогенных воздействий на плод во время беременности имеются указания на рентгенологическое обследование в ранние сроки – 2 случая, профессиональные вредности (химические вещества – ацетоноподобные, дезинфицирующие растворы, чистящие вещества) – 2 случая, прием противовирусных и противопаразитарных лекарственных препаратов – 7 случаев. Данных о случаях хронических заболеваний (сахарный диабет, фенилкетонурия, другие наследственные болезни обмена) у беременных не имеется. Малочисленность данных не позволяет судить о значении указанных факторов в этиологии spina bifida.

Аномалии кариотипа у пробандов были обнаружены в 28 случаях spina bifida. Нарушения кариотипа у родителей пробандов не установлены.

Сведений о наличии других случаев spina bifida в семье не имеется.

Определено соотношение полов для 972 пробандов со spina bifida. Установлено, что пробандов женского пола было 533 (54,8%), пробандов мужского пола – 439 (45,2%). Среди пробандов со spina bifida достоверно преобладали девочки ( $P < 0,001$ ).

Определен возраст родителей для 232 пробандов со spina bifida. Средний возраст матерей пробандов был  $22,9 \pm 0,46$  лет, отцов –  $27,9 \pm 0,44$  лет ( $P = 0,002$ ).

**Заключение.** Показано, что в республике за анализируемый период в системе мониторинга БР ВПР всего было зарегистрировано 1064 случая spina bifida, из них у живорожденных – 191 (18,0%) случаев, у мертворожденных – 10 (0,9%) случаев. Пренатально выявлено и элиминировано с этим пороком 863 плода (81,1%). ПЧ spina bifida составила в среднем 0,94%.

Анализ сроков пренатального УЗ выявления spina bifida у плода показал, что диагностика этой формы порока осуществляется преимущественно во 2 триместре беременности (64,6%).

Установлено соотношение изолированной формы spina bifida и spina bifida с наличием сопутствующих ВПР других органов и систем. Показано, что изолированные формы порока наблюдались у 71,0% пробандов, у 29,0% пробандов пороки были множественными, с наличием сопутствующих ВПР других органов и систем. Наиболее частая локализация ВПР, сопутствующих spina bifida, – центральная нервная система, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система, мочевыделительная система и желудочно-кишечный тракт.

Анализ генетических данных о пробандах Беларуси со spina bifida позволил установить: соотношение полов – из 972 проанализированных случаев было 533 (54,8%) пробанда женского пола и 439 (45,2%) мужского пола, т.е. достоверно преобладали девочки ( $P < 0,001$ ). Определен возраст родителей для 232 пробандов со spina bifida. Средний возраст матерей пробандов был  $22,9 \pm 0,46$  лет, отцов –  $27,9 \pm 0,44$  лет ( $P = 0,002$ ). Аномалии кариотипа у пробандов были обнаружены в 28 случаях spina bifida. Нарушения кариотипа у родителей пробандов не установлены. Сведений о наличии других случаев spina bifida в семье не имеется.

#### Литература

1. Тератология человека / И.А. Кириллова [и др.]; под ред. Г.И. Лазюка. – М.: Медицина. – 1991. – 480 с.
2. Barkovich A.J. Congenital malformations of the brain and skull // In: Pediatric neuroimaging, Philadelphia. – 2006. – P. 291–439.
3. Недзьведь М.К. Врожденные пороки центральной нервной системы // Мн.: Навука і тэхніка, 1990. – 156 с.
4. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor M.-C. et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study // BMJ. – 2015; 351: h.5949.
5. Бицадзе В.О., В.О., Баймурадова С.М., Талалаева И.Н. Фолат-дефицитные состояния и уродства плода // РОАГ. – 2008. – № 2. – С. 42–48.
6. Бицадзе В.О., Самбурова Н.В., Макацария Н.А., Мищенко А.Л. Фолатдефицитные состояния в акушерской практике и проблема их коррекции // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – № 1. – С. 38–48.
7. Czeizel A.E. Применение поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, в период зачатия // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reproductive Biology. – 1998. – № 78. – P. 151–161.
8. Веропотвелян Н.П., Кодунов Л.А., Погуляй Ю.С. Частота встречаемости полиморфизма С677Т гена MTHFR у женщин с дефектами нервной трубки у плода и подходы к индивидуальной прекоцепционной профилактике // Акушерство. – 2016. – № 1 (107). – С. 99–102.
9. Зацепин И.О., Хмель Р.Д., Наумчик И.В., Ильина Е.Г., Ершова-Павлова А.А. Учет и анализ сведений в системе белорусского регистра врожденных пороков развития. Инструкция по применению, 2009, <http://med.by/methods/book.php?book=1112>.
10. Ершова-Павлова А.А., Карпенко Г.А., Ринкевич Е.П., Славщик А.А., Хмель Р.Д., Наумчик И.В., Лазюк Г.И. Система мониторинга в оценке нарушений эмбрионального развития в популяции Беларуси // Сб. трудов III Международной конференции «Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы», посвященная 115-летию со дня рождения академика А.Р. Жебрака, XI съезда Белорусского общества генетиков и селекционеров. – 2016. – С. 65.

## SPINA BIFIDA SPREAD IN THE POPULATION OF BELARUS

**Ershova-Pavlova A.A., Karpenko G.I., Kmel R.D., Naumchik I.V.**

*Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»*

*Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** The results of analysis of the number and population frequencies of spina bifida in the regions and the Republic of Belarus for 2007–2016 are presented. The database of the monitoring system of the Belarusian register of congenital malformations was used in the work.

**Key words:** birth defects, spina bifida, monitoring, population frequency, proband.

*Поступила 27.06.2017*

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ВОЗНИКАЮЩИХ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

**Зобикова О.Л., Новикова И.В., Венчикова Н.А., Бучель Ю.Ю.,  
Прибушня О.В., Наумчик И.В., Хурс О.М., Карпенко Г.А.**  
*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Проанализирована структура пороков развития центральной нервной системы (ЦНС), возникающих на ранних стадиях эмбрионального развития, по результатам ультразвукового и патоморфологического исследований плодов. Изучен вклад хромосомной этиологии в возникновение этой патологии. Оценена эффективность диагностики данных врождённых пороков развития (ВПР) ЦНС в 1 и 2 триместрах беременности и необходимость дополнительного использования пренатальной магнитно-резонансной томографии (МРТ).

**Ключевые слова:** центральная нервная система, пороки развития, пренатальная диагностика, УЗИ, МРТ.

**Введение.** ВПР ЦНС у детей являются одной из актуальных проблем современной медицины. Это обусловлено высокой частотой встречаемости и значительной долей в структуре перинатальной и младенческой смертности [1,2]. Так, по данным белорусского регистра ВПР в 2016 году зарегистрировано 3 456 случаев ВПР, из них 327 (9,5%) – это пороки развития ЦНС (изолированные, системные, в комплексе множественных ВПР). Формирование нервной системы – последовательный и непрерывный процесс, начинающийся в раннем эмбриогенезе. В период дорсальной индукции (3–4 неделя гестации) происходит образование и закрытие нервной трубки. Аномалии, связанные с нарушениями на этой стадии, проявляются дефектами нервной трубки (анэнцефалия, энцефалоцеле, spina bifida, рахисиз, порок Арнольда-Киари и др.). Стадия вентральной индукции (2–3 месяц гестации) протекает с формированием сегментов мозга и лицевых структур. На данном этапе могут возникать: голопроэнцефалия, аномалии задней черепной ямки (порок/вариант Дэнди-Уокера, дисгенезия и гипоплазия мозжечка). На стадии миграции и гистогенеза (2–5 месяц) происходит нейрональная миграция из герминального матрикса в кору и кортикальная организация. Результатом изменений на этом этапе являются гетеротопия, агирия/пахигирия, полимикрокригия, лиссенцефалия, шизэнцефалия, агенезия/дисгенезия мозолистого тела (МТ), арахноидальные кисты и др. Стадия миелинизации начинается с 5 месяца внутриутробного развития и заканчивается к году жизни ребенка. В этом периоде реализуются аномалии ЦНС, связанные с нарушением миелинизации нервных волокон, а также наследственные метаболические заболевания [3]. Этиология ВПР ЦНС гетерогенна. Причиной развития пороков нервной системы могут быть наследственные (хромосомные, генные мутации), средовые (воздействие тератогенов) факторы, либо их сочетание (мультифакториальные ВПР). На сегодняшний день описано более 200 генетических синдромов, ассоциированных с конкретными хромосомными и генными дефектами, фенотипы которых включают ВПР ЦНС [4,5]. Из экзогенных факторов тератогенным эффектом обладают вирусы краснухи, простого герпеса, цитомегаловирусная инфекция. Определенное значение имеют лучевое воздействие, прием лекарственных препаратов (салицилаты, антиконвульсанты, хинин и др.), а также хроническая алкогольная интоксикация [1,2]. В большинстве случаев аномалии развития ЦНС клинически проявляются выраженной неврологической симптоматикой, грубой задержкой психомоторного развития. Как правило, лечение таких пациентов оказывается неэффективным. Наблюдается высокая летальность в перинатальном периоде. Поэтому, при выявлении порока развития ЦНС у плода встает вопрос о здоровье и качестве жизни будущего ребенка. Прогноз определяется типом порока, степенью выраженности поражения, а также наличием/отсутствием сопутствующих аномалий других органов и систем. В связи с этим, точная диагностика и морфологическая оценка порока развития ЦНС на пренатальном этапе приобретает особое значение, так как является важной составляющей программы по профилактике рождения детей с врожденной и наследственной патологией.

**Цель исследования.** Проанализировать структуру пороков развития ЦНС, возникающих на ранних стадиях эмбрионального развития, оценить возможности ультразвуковой диагностики данной патологии и необходимость использования дополнительных пренатальных методов визуализации.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования являлись плоды, которым по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) в 1 и 2 триместрах был установлен диагноз ВПР ЦНС. УЗИ выполнялось на аппарате GE Voluson 730 с использованием трансабдоминального датчика 4–8 МГц и трансвагинального датчика 4–9 МГц. В отдельных случаях дополнительно проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) плодов на аппарате Philips Ingenia 1.5T. Все беременности

были прерваны по генетическим показаниям. С целью верификации ультразвукового диагноза выполнено патоморфологическое исследование плодов. Проведено стандартное исследование кариотипов (GTG-banding).

**Результаты исследования и обсуждение.** Группу исследования составил 531 плод с установленным в 1 и 2 триместрах пороком ЦНС. Результаты ультразвукового и патоморфологического исследований плодов (спектр ВПР ЦНС) представлены в таблице 1. Среди выявленных пороков развития ЦНС, возникающих на ранних стадиях эмбрионального развития, 69,5% (369/531) составили дефекты нервной трубки. В 43% (159/369) эти аномалии установлены в 1 триместре беременности и представлены преимущественно наиболее тяжелыми формами этой патологии (анэнцефалия изолированная или в сочетании с рахисхизом/spina bifida) – 65% (103/159). В то время как во 2 триместре основная доля выявленных дефектов нервной трубки приходилась на spina bifida – 73% (154/210). Совпадение ультразвукового и патоморфологического диагнозов по всем типам пороков нервной трубки в среднем составило 95% и 93% в 1 и 2 триместрах соответственно. Дефекты нервной трубки входили в симптомокомплекс хромосомного заболевания в 9 случаях: синдром Патау (5), синдром триплоидии (2), деривативная хромосома der(13)dp в кариотипе (1), маркерная хромосома (1). Следует отметить, что у 6 плодов с хромосомной патологией этот порок был представлен энцефалоцеле. Кроме того, в 3 случаях энцефалоцеле входило в симптомокомплекс синдрома Меккеля. У 7 пробандов наблюдалась ассоциация расщелин – комплекс ан/экзэнцефалия, рахисхиз/spina bifida, расщелина губы/неба или омфалоцеле. Голопрозэнцефалия была выявлена в 11,5% (61/531) наблюдений ВПР ЦНС, установленных при УЗИ плода, из них 60,7% (37/61) – в 1 триместре беременности. Ультразвуковой диагноз «голопрозэнцефалия» подтвердился по результатам патоморфологического исследования в 93% (57/61). В 4 случаях (2 триместр) порок развития ЦНС являлся арахноидальной кистой межполушарной щели (2), кистой полости прозрачной перегородки (1), менингоцеле (1). С высокой частотой голопрозэнцефалия отмечалась при хромосомных заболеваниях – 49% (28/57), преимущественно при синдромах Патау и триплоидии.

Таблица 1 – Спектр аномалий ЦНС, выявленных у плодов в 1 и 2 триместрах беременности

Тип порока	Срок выявления порока			
	1 триместр		2 триместр	
	Метод исследования плода			
	УЗИ	патоморфологический (совпадение диагнозов)	УЗИ	патоморфологический (совпадение диагнозов)
Дефекты нервной трубки	159	147 (95%)	210	195 (93%)
– ан/экзэнцефалия	87	82 (94%)	34	32 (94%)
– spina bifida	42	36 (86%)	154	143 (93%)
– рахисхиз/spina bifida в сочетании с анэнцефалией	16	16 (100%)	3	3 (100%)
– энцефалоцеле	14	13 (93%)	19	17 (90%)
Голопрозэнцефалия	37	37 (100%)	24	20 (83%)
Аномалии структур задней черепной ямки	-	-	60	46 (77%)
Агенезия/дисгенезия МТ	-	-	40*	30 (75%)
Аномалии полости прозрачной перегородки	-	-	1	1
Всего	196	184 (93,9%)	335	292 (87,2%)

Примечание

\* – 10 случаев сочетания агенезии МТ с гидроцефалией

Пороки развития структур задней черепной ямки преимущественно были представлены синдромом /вариантом Дэнди-Уокера, гипоплазией/дисплазией мозжечка и кистой ЗЧЯ, диагностировались только во 2 триместре и составили 18% (60/335) от всех пороков ЦНС, выявленных в этих сроках беременности. Ультразвуковой диагноз «синдром/вариант Дэнди-Уокера» не подтвердился по результатам патоморфологического исследования в 4 случаях, верифицирована киста задней черепной ямки. Диагноз «гипоплазия мозжечка» в 10 наблюдениях при патоморфологическом исследовании установлен не был. Таким образом, частота подтверждения для этой группы пороков ЦНС составила 77% (46/60). Среди клинических признаков хромосомных заболеваний аномалии

структур задней черепной ямки был зарегистрирован в 17,5% (8/46) случаев. Агенезия/дисгенезия МТ также были выявлены только во 2 триместре, ее доля от всех пороков ЦНС составила 12% (40/335). Патоморфологический диагноз совпал в 75% (30/40) случаев. У 10 плодов МТ было сформировано, однако крайне истончено, и установлена выраженная гидроцефалия. Это и явилось причиной неправильной оценки МТ при УЗИ головного мозга плода. В 13% (4/30) наблюдений агенезия МТ была частью симптомокомплекса хромосомного заболевания: синдромы Патау (2), Клайнфельтера (1), деривативная хромосома *der(21)* в кариотипе (1); в 13% (4/30) – входила в состав моногенных синдромов (Ноя-Лаксовой, рото-лице-пальцевой, Апера, танатофорная дисплазия I типа). Как видно из представленных данных, процент совпадения ультразвукового и патоморфологического диагнозов среди плодов с аномалиями структур задней черепной ямки и агенезией/дисгенезией МТ составил 77% и 75% соответственно, что ниже, чем для других типов ВПР ЦНС. В связи с этим, в случаях выявления данных пороков при УЗИ головного мозга плода можно рассматривать использование дополнительных методов визуализации, в частности пренатальную МРТ, для уточнения типа и тяжести порока, наличия/отсутствия сопутствующих аномалий. По мнению зарубежных авторов, МРТ головного мозга плода может быть более информативной в сравнении с УЗИ [6,7,8]. D. Paladini и соавторами было продемонстрировано, что МРТ плода, выполненное в 16% всех пренатальных случаев с аномалиями ЦНС, дало клинически полезную информацию в 7,9% этой группы [6]. Авторами высказано мнение, что наиболее целесообразно проводить данное исследование для уточнения аномалий/пороков развития полости прозрачной перегородки, МТ, структур задней черепной ямки. В то же время, использование МРТ не превышает эффективности применения УЗИ плода при анализе пороков, обусловленных нарушениями дорсальной индукции (анэнцефалия, рахисхиз, *spina bifida*) [6]. В нашей группе пренатальная МРТ головного мозга была выполнена 6 плодам с агенезией/дисгенезией МТ, установленной при проведении УЗИ в 21–22 недели гестации. В 2 случаях диагноз «дисгенезия» был уточнен как «агенезия» МТ, во всех случаях сопутствующих пороков установлено не было. По данным мировой литературы известно, что изолированная агенезия МТ встречается с частотой 5–10% среди детей с аутизмом и психическими расстройствами [9]. После медико-генетического консультирования все семьи приняли решение о прерывании беременности. По данным патоморфологического исследования у всех плодов подтверждено наличие агенезии МТ.

**Заключение.** Среди пороков ЦНС, возникающих на ранних стадиях эмбрионального развития, на долю дефектов нервной трубки приходилось 61,5% случаев. Данная группа аномалий ЦНС с высокой эффективностью была выявлена при УЗИ плода в 1 и 2 триместре – совпадение ультразвукового и патоморфологического диагнозов составило 86–100%. Большая часть наиболее тяжелых форм – анэнцефалия, экзэнцефалия, рахисхиз, была выявлена в 1 триместре беременности.

Голопроэнцефалия была установлена у 11,5% плодов и в значительном числе наблюдений (49%) входила в состав симптомокомплексов хромосомных или моногенных заболеваний.

Самый низкий процент совпадения ультразвукового и патоморфологического диагнозов наблюдался среди плодов с аномалиями структур задней черепной ямки и агенезией МТ (77% и 75% соответственно). В случаях выявления данных ВПР ЦНС при УЗИ плода следует рассматривать использование дополнительного исследования – пренатальной МРТ головного мозга плода, для уточнения типа и тяжести порока, наличия сопутствующей патологии, что повысит качество пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования, и эффективность профилактики рождения детей с тяжелой, некурабельной патологией.

#### Литература

1. Volpe J.J. Neurology of the Newborn. – Saunders: 5th Ed., 2008. – 1094 p.
2. Барашнев, Ю.И., Бахарев В.А. Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий ЦНС и скелета. – М.: Триада-Х, 2010. – 480 с.
3. Verity, C., Firth H., French-Constant C. Congenital abnormalities of the central nervous system / Verity C. [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2003. – Vol. 74, Suppl. 1. – P. i3–8.
4. Identification of genomic loci contributing to agenesis of the corpus callosum / O'Driscoll M.C. [et al.] // Am J Med Genet. – 2010. – Vol. 152A, № 9. – P. 2145–2159.
5. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Геномные и хромосомные болезни центральной нервной системы: молекулярные и цитогенетические аспекты. – М: "Медпрактика-М", 2014. – 384 с.
6. Paladini, D. Additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature and related correspondence. A plea to assess oranges only / Paladini D. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 45, № 5. – P. 625 – 626.
7. Malinger, G., Lerman-Sagie T. Re: additional value of fetal magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of central nervous system anomalies: a systematic review of the literature / Malinger G. [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 236 – 237.
8. Herman-Sucharska, I. Fetal central nervous system malformations on MR images / Herman-Sucharska I [et al.] // Brain Dev. – 2009. – Vol. 31, № 3. P. 185 – 199.
9. Neuropsychological profile of agenesis of the corpus callosum: a systematic review / Siffredi V. [et al.] // Dev Neuropsychol – 2013. – Vol. 38, № 1. – P. 36 – 57.

**POSSIBILITIES OF PRENATAL DIAGNOSTICS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM  
MALFORMATIONS  
ARISING AT THE EARLY STAGES OF EMBRYONIC DEVELOPMENT**

**Zobikova O.L., Novikova I.V., Venchikova N.A., Buchel Y.Y.,  
Pribushenya O.V., Naumchik I.V., Khurs O.M., Karpenka H.A.**

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

**Summary.** The structure of central nervous system congenital malformations was analyzed based on the results of ultrasound and pathomorphological investigations of the fetuses. Chromosomal etiology contribution to the occurrence of this pathology was studied. The effectiveness of central nervous system abnormalities diagnostics in the first and second trimester of pregnancy was evaluated. The need to use prenatal magnetic resonance imaging is discussed.

**Keywords:** central nervous system, malformations, prenatal diagnostics, ultrasound investigations, MRI.

*Поступила 30.08.2017*

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ФЕНИЛКЕТОНУРИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Мацюк Т.В.<sup>1</sup>, Мотюк И.Н.<sup>2</sup>, Мясников С.О.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
г. Гродно, Республика Беларусь*

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

<sup>3</sup>*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Показаны отсутствие тенденции к росту числа пациентов с ФКУ в течение последних 18 лет по Гродненской области, более высокая популяционная частота заболевания среди детей и подростков Волковысского, Слонимского, Берестовицкого и Ошмянского районов. Установлено, что мажорной мутацией в гене фенилаланингидроксилазы у детей и подростков с ФКУ по Гродненской области является мутация R408W. Существенное ограничение поступления в организм пациентов фенилаланина до уровня минимальной возрастной потребности предотвращает развитие задержки умственного и физического развития.

**Ключевые слова:** фенилкетонурия, дети, распространенность, молекулярно-генетическая диагностика.

**Введение.** На сегодняшний день ведущее место в структуре заболеваний, приводящих к инвалидизации детей, занимают болезни ЦНС и органов чувств, причем 56,2% из них носят наследственный характер [2]. По данным ВОЗ, среди новорожденных частота наследственных болезней и ВПР составляет 5%, причем 1% – это генные болезни, в большинстве случаев имеющие тяжелое, прогрессирующее течение и вносящие существенный вклад в детскую смертность и инвалидность. В связи с чем, наиболее актуальными являются проблемы пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний, а в случае рождения такого ребенка – их ранней диагностики и своевременно начатой патогенетически обоснованной терапии [1].

Среди генных болезней около 35–40% составляют наследственные нарушения обмена веществ, причем наиболее многочисленная группа – это наследственные болезни обмена аминокислот [1,3]. Сложность своевременной диагностики этих заболеваний состоит в том, что в большинстве случаев они не имеют специфических черт. Несмотря на различный генез, для них характерно наличие ряда общих симптомов, и, в первую очередь, выраженной задержки умственного и физического развития.

Самым распространенным заболеванием из этой группы является фенилкетонурия (ФКУ), наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Существует несколько форм ФКУ, но самой частой является классическая форма, вызванная мутацией в гене фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ). В результате снижения активности фермента нарушается гидроксилирование незаменимой



аминокислоты фенилаланина (ФА) в тирозин и происходит накопление в крови ФА, что приводит к тяжелому поражению ЦНС.

В популяции ФКУ встречается с частотой 1 случай на 8000 – 15000 новорожденных, в европейских странах частота заболевания несколько выше: в Ирландии – 1:4500, Германии – 1:6700, Чехии – 1:8000 человек. Частота ФКУ среди новорожденных Беларуси составляет 1:6500. В нашей стране каждый 36 житель является гетерозиготным носителем мутации в гене ФАГ.

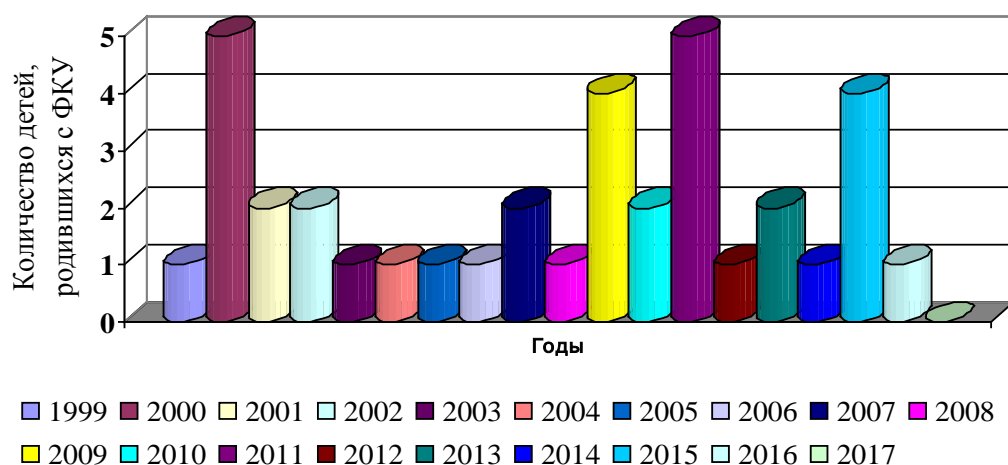
С 1978 года в Беларуси для ранней диагностики ФКУ проводится биохимический скрининг новорожденных. Кроме того, в настоящее время успешно используется молекулярно-генетический метод исследования для высокоинформативной и быстрой диагностики данного заболевания. Методы ДНК-анализа незаменимы для идентификации гетерозиготных носителей заболевания в семье и исследования генотипа плода, что позволяет проводить пренатальную диагностику ФКУ в семьях высокого риска [4].

До настоящего времени единственным эффективным методом лечения ФКУ является диетотерапия, построенная по принципу резкого ограничения количества ФА, поступающего с пищей. Ранняя диагностика заболевания и своевременно назначенная корригирующая патологический метаболизм терапия с ограничением естественного белка предупреждает развитие у пациентов тяжелых церебральных нарушений [1,3].

**Целью исследования:** явилась оценка распространенности фенилкетонурии, спектра и частоты основных мутаций в гене фенилаланингидроксилазы у детей и подростков Гродненской области в период с 1999 по 2017 годы.

**Материалы и методы исследования.** Для реализации поставленной цели проведен ретроспективный анализ генетических карт 38 пациентов, рожденных в период с 1999 по 2017 годы и проживающих на территории Гродненской области. Все пациенты находятся на диспансерном учете с диагнозом ФКУ в ОМГК УЗ «ГОКПЦ» с периода новорожденности, диагноз им выставлен по результатам неонатального биохимического скрининга и подтвержден молекулярно-генетическим исследованием, проведенным на базе клинично-диагностической генетической лаборатории ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г.Минска. С момента постановки диагноза все пациенты получают диету с ограничением поступления в организм белка и ФА до уровня минимальной возрастной потребности. Группу сравнения составили 14 пациентов, поступивших для планового оперативного лечения (грыжесечение) в хирургическое отделение УЗ «ГОДКБ». Обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTICA (версия 6.0).

**Результаты исследования и обсуждение.** Возраст пациентов с ФКУ варьировал от периода новорожденности до 18 лет. Динамика рождения детей с ФКУ по Гродненской области представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Динамика рождения детей с ФКУ по Гродненской области в период с 1999 по 2017 годы**

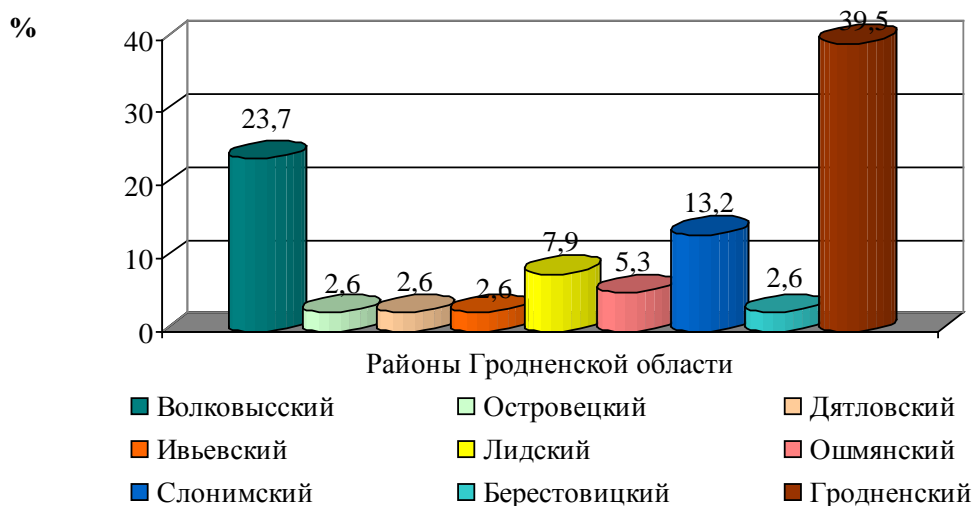
Как видно из представленных на рисунке данных наибольшее количество детей с ФКУ было рождено в 2000 (5 человек), 2009 (4 человека), 2011 (5 человек) и в 2015 (4 человека) годах. Возрастная структура обследованных пациентов представлена следующим образом: дети грудного возраста и периода раннего детства (от 0 до 3 лет) составили 8 (21,1%) человек, дошкольного и младшего школьного возраста (4–11 лет) – 17 (44,7%) и старшего школьного возраста (12–18 лет) – 13 человек (34,2%). Разница между количеством пациентов в младших и старших возрастных группах

статистически недостоверна ( $p > 0,05$ ), что свидетельствует об отсутствии тенденции к росту числа больных с ФКУ по Гродненской области в течение последних 18 лет.

Проанализировано распределение детей по гендерному признаку: девочки составили 63,2% обследованных (24 ребенка), мальчики – 36,8% (14 человек), т.е. установлено преобладание в группе пациентов с ФКУ девочек. Средний возраст обследованных девочек составил  $9,4 \pm 1,07$  года, мальчиков –  $9,14 \pm 1,49$  года, разница статистически недостоверна ( $p > 0,05$ ).

Изучена распространенность ФКУ в зависимости от места проживания пациентов (город-село). Установлено, что большинство детей и подростков (76,3%) проживают в городах (причем половина из них – в г.Гродно), в сельской местности проживает 23,7% пациентов с ФКУ ( $p < 0,05$ ). Данный факт можно объяснить тем, что согласно последней переписи населения 74,3% всех детей области проживает в городах и только 25,7% – в сельской местности.

Проанализирована частота встречаемости ФКУ в зависимости от района проживания. Результаты анализа представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2 – Распространенность ФКУ у детей и подростков Гродненской области по районам**

Установлена популяционная частота ФКУ среди детей и подростков районов Гродненской области: в Гродно и Гродненском районе – 1:5619, Берестовицком – 1:2975, Волковысском – 1:1552, Дятловском – 1:4340, Ивьевском – 1:4434, Лидском – 1:9798, Островецком – 1:5345, Ошмянском – 1:3527, Слонимском – 1:2538. Как видно из представленных данных, в ряде районов (Волковысском, Слонимском, Берестовицком и Ошмянском) частота встречаемости ФКУ значительно выше, чем в среднем по РБ. Данный факт можно объяснить более высокой частотой гетерозиготных носителей мутаций в гене ФАГ у жителей данных районов по сравнению с другими районами Гродненской области. Благополучными по ФКУ и, вероятно, имеющими низкий процент гетерозиготных носителей в гене ФАГ среди населения, являются следующие районы Гродненской области: Вороновский, Зельвенский, Кореличский, Мостовский, Новогрудский, Свислочский, Сморгоньский и Щучинский. В этих районах не зарегистрировано ни одного ребенка с ФКУ.

Анализ нутритивного статуса пациентов с ФКУ по сравнению с детьми группы сравнения на момент настоящего исследования не выявил различий. В группе пациентов с ФКУ 27% больных имели дефицит массы тела (средний показатель его составил  $10,8 \pm 0,9\%$ ), в группе сравнения массу тела ниже возрастных норм имело 25% обследованных (средний показатель –  $11,04 \pm 1,5\%$ ),  $p > 0,05$ . Физическое развитие по росту ниже среднего и низкое имело 2% пациентов с ФКУ и 4% детей группы сравнения ( $p > 0,05$ ), что согласуется с литературными данными [5]. Таким образом, наличие мутантного гена ФАГ при условии соблюдения строгой длительной диеты с ограничением поступления в организм больного ФА не оказывает существенного влияния на нутритивный статус ребенка. Нервно-психическое развитие обследованных детей с ФКУ, соблюдавших с периода новорожденности диету с ограничением уровня естественного белка, также соответствовало возрасту, что согласуется с литературными данными [6].

Проанализированы спектр и частота основных мутаций гена ФАГ у детей и подростков с ФКУ по Гродненской области на основании результатов молекулярно-генетического исследования. Выделены группы пациентов, являющихся гомозиготными, гетерозиготными носителями мутации R408W и пациентов с неустановленной мутацией. В семьях с неустановленными мутациями

проводилось определение аллелей VNTR и STR маркеров для исследования сцепления аллелей с определенными мутациями. Установлено, что у обследованных пациентов встречались следующие виды мутаций в гене ФАГ: R408W, R158Q, G271X, R252W, IVS 11–10 g.

По результатам ДНК – анализа пациенты распределились следующим образом: 34,2% обследованных (13 человек) – гомозиготные носители мутации R408W; 39,5% (15 человек) – гетерозиготные носители мутации R408W, характер второй мутации в этой группе пациентов на данный момент не установлен; 10,5% (4 человека) – носители мутаций R408W/R158Q; 2,6% случаев (1 пациент) – носитель мутации G271X/R252W, 2,6% случаев (1 пациент) – носитель мутации R408W/STR+VNTR, 2,6% случаев (1 пациент) – носитель мутации IVS 11–10 g/R158Q. У 8,0% детей (3 человека) на настоящее время характер мутации установить не удалось. Таким образом, мажорной мутацией в гене ФАГ у детей и подростков с фенилкетонурией по Гродненской области является мутация R408W, она встречается в гомо- или гетерозиготном состоянии у 84,2% обследованных детей с ФКУ. Анализ мутаций в гене фенилаланингидроксилазы у пациентов с ФКУ значительно повышает информативность молекулярно-генетического исследования и может быть использован для пренатальной диагностики заболевания в семьях высокого риска.

#### **Выводы**

1. В течение последних 18 лет отсутствует тенденция к росту числа пациентов с ФКУ по Гродненской области.

2. Всем детям, находящимся на диспансерном учете по поводу ФКУ в ОМГК УЗ «ГОКПЦ» диагноз был установлен по результатам неонатального биохимического скрининга в период новорожденности, что свидетельствует о высокой информативности, чувствительности и специфичности метода.

3. Мажорной мутацией в гене ФАГ у детей и подростков с ФКУ по Гродненской области является мутация R408W.

4. В ряде районов (Волковысском, Слонимском, Берестовицком и Ошмянском) частота встречаемости ФКУ значительно выше, чем в среднем по РБ, что может быть связано с высокой частотой гетерозиготных носителей в данной популяции, данный факт необходимо учитывать при планировании семьи (настороженность в отношении близкородственных браков). Неврологам и педиатрам этих районов при обследовании и лечении пациентов с задержкой нервно-психического развития и судорожным синдромом неустановленной этиологии, необходимо иметь настороженность в отношении ФКУ, поскольку ранняя диагностика заболевания и своевременно начатая диетическая коррекция с ограничением естественного белка в рационе ребенка предупреждает развитие в будущем тяжелых неврологических нарушений.

5. Благополучными по ФКУ и, вероятно, имеющими низкий процент гетерозиготных носителей в гене ФАГ среди населения, являются следующие районы Гродненской области: Вороновский, Зельвенский, Кореличский, Мостовский, Новогрудский, Свислочский, Сморгоньский и Щучинский. В этих районах не зарегистрировано ни одного ребенка с ФКУ.

#### **Литература**

1. Барашнев, Ю.И. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей / Ю.И. Барашнев, В.А. Бахарев, П.В. Новиков – М.: Триада-Х, 2004. – 560 с.
2. Мутовин, Г.Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии: учеб. пособие. / Г.Р. Мутовин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 832 с.
3. Романенко, О.П. Реабилитация детей с наследственными болезнями обмена веществ в Санкт-Петербурге / О.П. Романенко, Л.В. Лязина, Д.К. Верлинская // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – № 1 (3). – С. 27–31.
4. Цукерман, Ю. В. Молекулярно-генетическая характеристика фенилкетонурии в Беларуси: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Ю.В. Цукерман. – Минск, 2011. – 23 с.
5. Belanger-Quintana, A. Physical development in patients with phenylketonuria on dietary treatment [Electronic resource] / A. Belanger-Quintana // Mol Genet Metab. – 2011 Dec; 104 (4): 480 – 484 – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. – Date of access: 01.02.2012.
6. Gonzalez, M.J. Neurological complications and behavioral problems in patients with phenylketonuria in a Follow-up Unit. [Electronic resource] / M.J. Gonzalez // Mol Genet Metab. – 2011, Jul; 104 – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. – Date of access: 01.02.2012.

## PREVALENCE AND GENETIC CHARACTERISTICS OF PHENYLKETONURIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE GRODNO REGION

Matsyuk T.V.<sup>1</sup>, Motyuk I.N.<sup>2</sup>, Myasnikov S.O.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University

Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Perinatal Center"

Grodno, Republic of Belarus

<sup>3</sup>"Republican Scientific and Practical Center" Mother and Child "

Minsk, Republic of Belarus

**Summary.** The frequency of PKU in the Grodno region remains stable for the last 18 years. Highest population incidence of PKU among children and adolescents in the Volkovysk, Slonim, Berestovitsky and Oshmyany districts are shown. It was established that the main mutation in the gene phenylalanine hydroxylase (FAH) in children and adolescents with PKU in the Grodno region is a mutation R408W. The substantial restriction of the intake of phenylalanine (FA) to the level of the minimum age requirement at the patients with PKU prevents to development of mental and physical retardation.

**Key words:** phenylketonuria, children, prevalence, molecular genetic diagnosis.

Поступила 14.06.2017

## СИНДРОМ АЙКАРДИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Миронов Л.Л.<sup>1</sup>, **Жерносек В.Ф.**<sup>1</sup>, Зайцев Д.В.<sup>2</sup>, Лазарчик И.В.<sup>2</sup>, Чуйко З.А.<sup>1</sup>, Хитро С.И.<sup>2</sup>,  
Миронова Е.Ю.<sup>2</sup>, Корпан С.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования,

г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>УЗ «Минская областная детская клиническая больница»

г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Приводится описание синдрома Айкарди, дебютировавшего у ребенка в возрасте 2-х месяцев, на ранних этапах заболевания выявлены специфические изменения на электроэнцефалограмме в виде классического ЭЭГ-паттерна «вспышка-подавление». Данный клинический случай характеризовался быстро прогрессирующим течением, резистентностью к проводимому лечению.

**Ключевые слова:** Синдром Айкарди, электроэнцефалограмма, эпилептический приступ.

**Введение.** Синдром Айкарди (СА) представляет собой редкий комплекс врожденных аномалий, включающих агенезию/гипоплазию мозолистого тела и хориоретинальные изменения в сочетании с эпилептическими приступами по типу инфантильных спазмов [1]. На сегодняшний день в медицинской литературе описано около 500 случаев данного заболевания.

Считается, что синдром Айкарди – это X-сцепленное доминантное заболевание (локус Хр22), которым болеют только девочки, поскольку плоды мужского пола погибают внутриутробно.

Классические клинические проявления СА включают: эпилептические приступы по типу инфантильных спазмов, проявляющиеся в период с 1-го по 120-й дни жизни; прогрессирующую задержку психомоторного развития; характерные изменения на глазном дне (хориоретинальные изменения в виде «лакун» или «дыр» вокруг диска зрительного нерва); мышечную гипотонию.

Наиболее типичными клиническими проявлениями синдрома Айкарди являются неврологические расстройства, проявляющиеся в виде эпилептических приступов по типу инфантильных спазмов, возникающих у детей 1-го года жизни. Чем меньше возраст дебюта приступов при данном заболевании, тем тяжелее степень нарушения психомоторного развития ребенка [2]. У детей с СА часто встречаются черепно-лицевые дисморфии (микро-, гидроцефалия, аномалии ушной раковины), реже – вертебральные и реберные мальформации [3]. Из других симптомов, встречающихся при СА, описывают выворот век, отсутствие зрачковых рефлексов, катаракту, колобому радужки, отслойку сетчатки, доброкачественные и злокачественные опухоли различных локализаций.

Имеются описания легких случаев СА с частичной гипоплазией мозолистого тела и характерными изменениями на глазном дне, умеренной умственной отсталостью и

фармакорезистентными эпилептическими припадками, при которых пациентки доживали до зрелого возраста, однако в целом прогноз для жизни при СА неблагоприятен. В большинстве наблюдений заболевание заканчивается гибелью детей в раннем возрасте из-за осложнений, связанных с рецидивирующей пневмонией.

Основным методом диагностики синдрома Айкарди является электроэнцефалография (ЭЭГ). В ряде случаев выявить наличие синдрома Айкарди на ранних стадиях гестационного развития позволяет ультразвуковое сканирование плода. При нейросонографии, рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга патогномичным признаком синдрома Айкарди является агенезия мозолистого тела (полная, при которой отсутствуют все комиссуральные структуры вместе с фрагментами прозрачной перегородки, или частичная, которая в свою очередь подразделяется на агенезию ростральных и каудальных отделов мозолистого тела) [3].

Дифференциальный диагноз СА проводят с другими мультисистемными заболеваниями, сопровождающимися церебральными аномалиями, изменениями сетчатки и диска зрительного нерва: туберозный склероз, септооптическая дисплазия, папилло-ренальный синдром, врожденные TORCH-инфекции, перинатальные гипоксически-ишемические поражения головного мозга, изолированная агенезия мозолистого тела, сочетанные и изолированные церебральные аномалии.

Крайне редкая частота СА, недостаточная информированность врачей о данной патологии требуют подробного освещения особенностей ее клинического течения и диагностики.

**Цель** данной публикации: ознакомить педиатров с наблюдавшимся нами клиническим случаем синдрома Айкарди.

Клинический случай. Даша Ф., родилась 18.03.2014 г. от 4-й беременности, протекавшей с многоводием, 2-х родов путем кесарева сечения в сроке 41 неделя. Состояние при рождении удовлетворительное, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, вес 4080 г, рост 57 см, окружность головы 36 см, окружность груди – 36 см. Ребенок закричал сразу, приложен к груди после рождения. В течение 4 суток пребывания в отделении новорожденных состояние ребенка оставалось удовлетворительным. Общая потеря массы тела – 234 г (5,7% от массы при рождении), начала набирать вес с 4-х суток жизни. Вскармливание смешанное (докорм смесью Семпер 1). Пуповина отпала на 4-е сутки жизни. Привита от туберкулеза (БЦЖ-М). выписана на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии с весом 3950 г. Группа здоровья ПА. Группа риска по реализации ВУИ, патологии слуха.

Анамнез заболевания: судороги (6–7 приступов в день) впервые возникли в 2-месячном возрасте (14.05.2014 г.). Через 2 недели после первого приступа судорог отмечено угнетение сознания, в связи с чем ребенок направлен на госпитализацию в УЗ «Минская областная детская клиническая больница».

При поступлении 27.05.2014 г. жалобы матери на наличие у ребенка приступов с «закатыванием» глаз вправо, судорогами больше в правых конечностях, длящихся несколько минут, сонливость у ребенка.

Осмотр невролога: общее состояние тяжелое. Сонлива, глаза закрыты, зрачки узкие, D=S. Лицо симметричное. Мышечный тонус в конечностях высокий, по типу спастичности. Опора на ножки отсутствует. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, без четкой асимметрии, рефлекс Бабинского с обеих сторон. Менингеальных симптомов нет. Роднички не выбухают.

Осмотр офтальмолога: диски зрительных нервов четкие, бледно-розовые, сосуды нормального калибра.

Диагноз: судорожный синдром неясного генеза. Назначен карбамазепин 0,1 г/сутки, глицин 0,05 г/сутки.

28.05.2014 г. осмотрена заведующим неврологическим отделением, доцентом кафедры общей врачебной практики. Диагноз: Эпилептический синдром с наличием сложных парциальных моторных и вторичных генерализованных тонико-клонических припадков. Необходимо срочно исключить объемное образование левой гемисферы (лобная доля). С учетом сонливости ребенка временно отменить карбамазепин (вечернюю и утреннюю дозы), продолжить внутривенное введение глюкозо-солевых растворов с дексаметазоном и эмоксипином, прием депакина, введение фуросемида, диазепама, ацикловира, цефтриаксона.

УЗИ головного мозга 29.05.2014 г.: вентрикулярная система не расширена. Эхогенность мозговой ткани умеренно повышена (отек ГМ?).

Люмбальная пункция 30.05.14 г.: ликвор бесцветный, прозрачный, белок 0,33 г/л, глюкоза – 3,52 ммоль/л, хлор – 128 ммоль/л, лейкоцитоз –  $15,3 \times 10^6$ , нейтрофилы – 12,  $66 \times 10^6$ , лимфоциты –  $2,66 \times 10^6$ .

МРТ головного мозга от 28.05.2014 г. – явных признаков очаговых изменений головного мозга и его оболочек не выявлено.

Динамическое лабораторное обследование (с 28.05 по 23.06.2014 г.) не выявило отклонений от возрастной нормы в общем и биохимическом анализе крови. Вирусологическое исследование

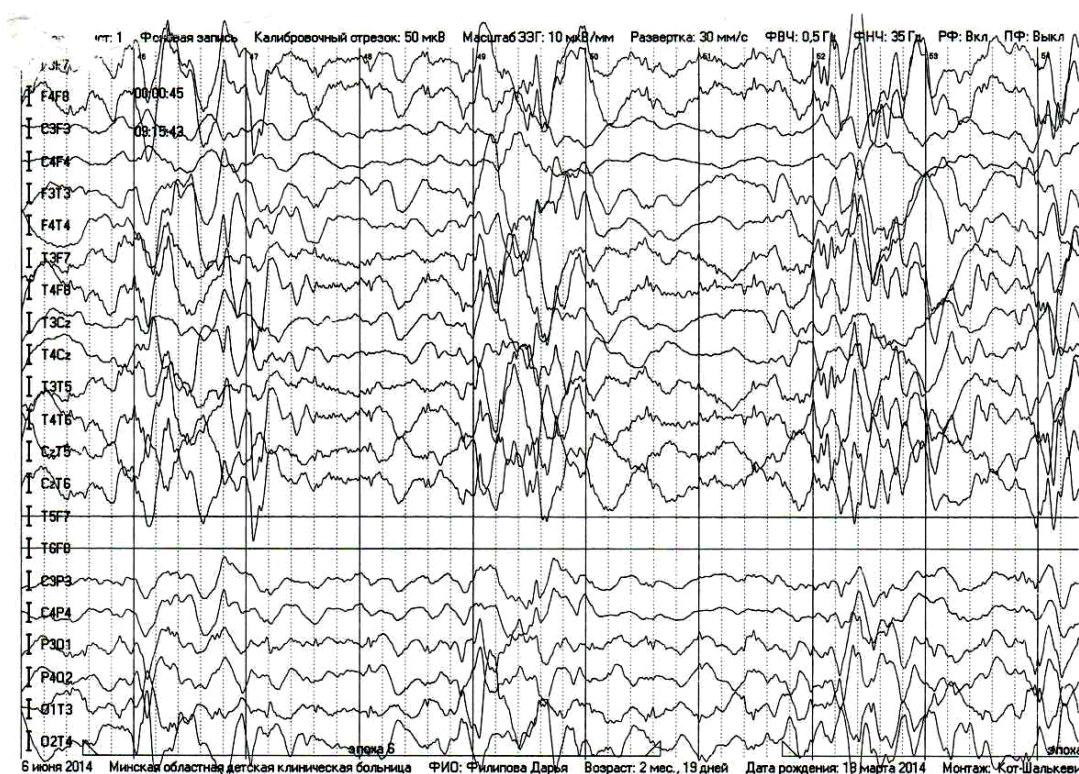


на антитела к вирусу клещевого энцефалита (от 10.06.2014) и маркеры герпесвирусных инфекций (от 12.06.2014) – результат отрицательный. Отмечено отсутствие повышения уровня маркеров системного воспаления (СРБ и прокальцитонина).

Несмотря на противосудорожную терапию у ребенка отмечаются серийные генерализованные миоклонические припадки (за сутки – до 15–20 раз), сохраняется сонливость, нарушена опора, голову не держит, кормится через зонд.

С учетом имеющейся клинической картины и отсутствия лабораторного подтверждения инфекционного поражения ЦНС консилиумом 03.06.2014 г. выставлен диагноз: Эпилептический синдром Айкарди с наличием частых ежедневных серийных миоклонических припадков и полиморфных парциальных моторных припадков, задержка психомоторного развития.

На электроэнцефалограмме от 06.06.2014 г. выявлены признаки умеренной дезорганизации биоэлектрической активности головного мозга с высоким индексом быстроволновой активности. Зафиксирована эпилептиформная активность в виде пароксизмов «спайк-медленноволновой активности» частотой 2–2,5 Гц (рисунок).



**Рисунок – ЭЭГ, постоянные билатеральносинхронные пароксизмы «спайк-медленноволновой активности» в течение 1–3 сек. с промежутками 2 сек. амплитудой до 400 мкВ, частотой 2–2,5 Гц**

Консилиум от 09.06.2014 г.: назначена консультация генетика с комплексным обследованием, включая митохондриальные болезни и некетогенную гиперглицинемию; к лечению добавлен витамин В6, карнитина хлорид, увеличена доза депакина до 60–70 мг/кг в сутки.

В последующем на фоне проводимой терапии у ребенка наступило ухудшение состояния, обусловленное присоединением инфекционного осложнения: правосторонней очаговой пневмонии с явлениями респираторного дистресс-синдрома по взрослому типу и отека легких, подтвержденного рентгенологически и лабораторно, в связи с чем, 02.07.2014 г. ребенок переведен в отделение интенсивной терапии и реанимации, где его состояние прогрессивно ухудшалось и 06.07.2014 г. наступила смерть.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: ВПР ЦНС: тканевые дисплазии коры головного мозга: наличие нейронов Кахала-Ретциуса в молекулярном слое, нарушение ориентации и уменьшение количества пирамидных нейронов, а также отсутствие зернистых слоев. Гиппокамп: очаговая гибель нейронов Н2 аммониева рога. Мозжечок: выпадение грушевидных нейронов, дистрофические изменения нейроцитов зубчатого ядра.

Осложнение основного заболевания. Геморрагический синдром: массивные кровоизлияния в легкие, очаговые кровоизлияния в надпочечники, миокард, почки. Двусторонняя полисегментарная гнойно-некротическая пневмония (бактериологическое исследование от 11.07.2014 г.: *Ac. baumannii*, *St. haemolyticus*). АТНТ 4–5 ст. мелкоочаговые некрозы печени. Зернистая и гидропическая дистрофия паренхиматозных органов.

При патологоанатомическом исследовании установлены тяжелые структурные изменения коры головного мозга с нарушением citoархитектоники височных полюсов и гиппокампа, а также морфологией тяжелой сосудисто-гипоксической энцефалопатии, что вполне соответствует диагнозу, установленному клинически.

**Заключение.** Данный случай демонстрирует недостаточную информативную ценность нейросонографии и магниторезонансной томографии головного мозга, тогда как электроэнцефалограмма показала наличие классического ЭЭГ-паттерна «вспышка-подавление».

#### Литература

1. Volpe J. Neurology of newborn. Raven Press, 1986.
2. Camfield P., Camfield C., Lortie A. et al. Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms. *Epilepsia* 2003; 44 (12): 1592–1595.
3. Милованова О.А. Синдром Айкарди // Журнал неврологии и психиатрии. 2011; 7: 95–97.

### AICARDISYNDROME (CLINICAL OBSERVATION)

Mironov L.L.<sup>1</sup>, Žernosek V.F.<sup>1</sup>, Lazarchik I.V.<sup>2</sup>, Chuiko Z. A.<sup>1</sup>, Hitro S.I.<sup>2</sup>,  
Mironova E.Y.<sup>2</sup>, Korpan S.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Belorussian Medical Academy of Postgraduate Education  
Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Minsk Regional Children's Clinical Hospital  
Minsk district, Republic of Belarus

**Summary.** A clinical observation of the syndrome of Aicardi, debuted in a girl at the age of 2 months, is presented.

**Key words:** Aicardi syndrome, electroencephalogram, epileptic seizures.

Поступила 06.06.2017

### РОЛЬ ИНВАЗИВНОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мотюк И.Н.<sup>1</sup>, Сергей Е.А.<sup>1</sup>, Головатая Е.И.<sup>2</sup>, Прибушения О.В.<sup>2</sup>, Разина С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»  
г. Гродно, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Резюме.** Представлены данные о проведенных инвазивных пренатальных диагностических процедурах беременным Гродненской области с учетом показаний за период 2012–2016 г.г., а также результаты цитогенетических исследований, обсуждается тактика медико-генетического консультирования.

**Ключевые слова:** инвазивная пренатальная диагностика, хромосомные перестройки.

**Введение.** В Республике Беларусь врожденная и наследственная патология занимает одно из ведущих мест в структуре детской заболеваемости, инвалидности, перинатальной и младенческой смертности. Так, в нашей Республике в год рождается свыше 3500 детей с наследственными и врожденными заболеваниями, 150–170 умирают в перинатальном периоде, 240–300 – в детском возрасте, составляя около 30% младенческой смертности.

Хромосомные болезни (ХБ) встречаются у новорожденных с частотой 2,2–3,2 на 1000, и на их долю приходится 0,5–0,7% всей наследственной и врожденной патологии. Воспитание и содержание такого ребенка требует больших финансовых затрат и включает в себя медицинскую помощь, специальное образование, социальные выплаты.

Около 50% спонтанных аборт 1 триместра обусловлены генетическими причинами, в том числе хромосомными заболеваниями.

Пренатальная диагностика, как один из этапов медицинской профилактики, направлена на более раннюю диагностику и предупреждение рождения детей с тяжелыми, некорректируемыми врожденными и наследственными заболеваниями.

Инвазивные методы пренатальной диагностики, включающие хорионбиопсию, амниоцентез, плацентоцентез и кордоцентез, позволяют получить материал плода для проведения специальных лабораторных исследований, уточняющей диагностики и определить дальнейшую тактику ведения беременности.

Наиболее широко инвазивная пренатальная диагностика используется для исключения хромосомных болезней плода (синдрома Дауна, Эдвардса и т.д.) [1].

Показаниями к инвазивной пренатальной диагностике с целью кариотипирования плода являются:

- 1) повышенный риск хромосомной патологии у плода по результатам многопараметрического и/или ультразвукового скрининга первого триместра беременности;
- 2) ультразвуковые маркеры хромосомной патологии у плода, выявленные в первом или втором триместре беременности;
- 3) врожденные аномалии (пороки развития) плода, выявленные при ультразвуковом исследовании в первом или втором триместре беременности;
- 4) возраст беременной старше 35 лет;
- 5) наличие хромосомной перестройки у одного из супругов;
- 6) наличие ребенка (плода) с хромосомной патологией в анамнезе;
- 7) повышенный риск рождения ребенка с моногенной болезнью, для которой разработаны специфические методы пренатальной диагностики [2].

Однако инвазивная пренатальная диагностика сопряжена с возможными осложнениями, в первую очередь с риском потери беременности, который зависит от срока беременности, возраста женщины, акушерского анамнеза, техники проведения процедуры и других факторов.

Формирование показаний для проведения пренатальной инвазивной диагностики направлено на повышение ее эффективности и в то же время на уменьшение осложнений после проведения диагностических процедур.

**Цель исследования:** изучение информативности инвазивной пренатальной диагностики хромосомной патологии в зависимости от показаний.

**Материалы и методы исследования.** Для изучения эффективности инвазивной пренатальной диагностики в Гродненской области за период с 2012 по 2016 годы проанализированы ежегодные статистические отчеты, генетические карты пациентов. Инвазивные диагностические процедуры проводились в отделении медико-генетического консультирования УЗ «ГОКПЦ» и ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Цитогенетические анализы выполнялись генетической лабораторией ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» методом стандартного кариотипирования.

**Результаты исследования и обсуждение.** За период 2012–2016 годы проведено 1833 инвазивных пренатальных диагностических процедуры беременным Гродненской области, из них 6,5% или 120 процедур проведены в первом триместре беременности. По результатам проведенных исследований выявлено 150 случаев хромосомных болезней (ХБ) у плода. При проведении статистического анализа за период 2012–2016 гг. при увеличении числа закончивших беременность, увеличения частоты проведения инвазивных диагностических процедур не установлено ( $p > 0,05$ ). В абсолютных цифрах увеличилось число установленных ХБ у плода, однако при оценке статистической достоверности частоты выявления аномальных кариотипов значимых различий не установлено ( $\chi^2 = 2,0$ ;  $p = 0,162$ ) (таблица 1).

Таблица 1 – Частота инвазивных диагностических процедур и ХБ у плода среди беременных Гродненской области

	2012 г	2013 г	2014 г	2015 г	2016 г	Всего
Всего проведено инвазивных диагностических процедур	337	343	372	422	359	1833
Из них хорионбиопсия	25	27	22	27	19	120
Число закончивших беременность	13427	13647	13357	13568	13920	67919
Частота инвазивных диагностических процедур	2,5±0,36	2,5±0,13	2,8±0,14	3,1±0,15	2,6±0,15	2,7±0,14
Выявлено хромосомных болезней	27	28	24	31	40	150
Частота находок	8,0±1,51	8,1±1,15	6,5±1,27	7,4±1,27	11,1±1,66	8,2±0,54



При проведении пренатальной инвазивной диагностики у беременных области выявлялись как аномальные, так и сбалансированные кариотипы у плода.

Из 168 хромосомных перестроек сбалансированные кариотипы составили 10,7% или 18 случаев. При выявлении структурной перестройки во всех случаях уточнялось ее происхождение, т.е. исследовались кариотипы родителей. Каждая третья перестройка – это результат спорадической мутации, что не позволяет полностью исключить несбалансированность хромосомного набора. Это должно учитываться при проведении медико-генетического консультирования для оценки прогноза здоровья ребенка [3]. В 12 случаях сбалансированные перестройки у плода унаследованы от родителей.

Частота несбалансированных кариотипов у плода составила 89,3% (150) от всех цитогенетических перестроек. Среди них: анеуплоидии – 126 (84%), структурные несбалансированные перестройки 13,3% (20) и полиплоидии – 2,7% (4 случая). Среди анеуплоидий более чем в половине случаев выявлена трисомия 21 (синдром Дауна), в 19 – установлен диагноз синдрома Эдвардса и в 6 – синдром Патау. Анеуплоидии по половым хромосомам составили 19% – 24 случая. Пренатально диагностировались синдромы Тернера, Клайнфельтера, дисомия X и дисомия Y. При диагностике структурных несбалансированных перестроек у плода проводилось кариотипирование родителей. После проведения семейного цитогенетического обследования установлено, что 65% (13 из 20) случаев несбалансированного кариотипа обусловлено перестройкой de novo, а 35% (7) – унаследованы от родителей вследствие сегрегации aberrантных хромосом. Кариотипирование родителей в случае обнаружения любой структурной перестройки у плода является обязательным, так как имеет значение для прогноза здоровья не только при настоящей беременности, но и для будущих детей (Таблица 2).

Таблица 2 – Хромосомные перестройки у плода

годы	анеуплоидии					несбалансированные структурные перестройки		Полиплоидия	сбалансированные перестройки		Всего
	Трисомия 13	Трисомия 18	Трисомия 21	половые	прочие	De novo	унаследованные		De novo	унаследованные	
2012		5	16	3		2	1			1	28
2013		3	14	3		3	2	3	3	2	33
2014	1	1	13	6		3			1	2	27
2015	2	5	13	5		4	2			6	37
2016	3	5	20	7	1	1	2	1	2	1	43
Всего	6	19	76	24	1	13	7	4	6	12	168

Инвазивная диагностика проводилась в связи:

– с возрастом женщины – 597 (32,6%) процедур: выявлено 7 случаев ХБ у плода. Из них: 2 случая синдрома Клайнфельтера и 1 – дисомии Y можно отнести к случайным находкам, которые не имеют неблагоприятного прогноза для здоровья ребенка, 1 случай унаследованного несбалансированного кариотипа у беременной с УО, не обследованной на прегравидарном этапе, и 3 случая синдрома Дауна. При анализе случаев синдрома Дауна в 2 во втором триместре беременности при ультразвуковом осмотре плода выявлены сочетанные косвенные ультразвуковые маркеры хромосомной патологии, что послужило основанием для проведения пренатальной инвазивной диагностики, возраст беременной 37 лет являлся единственным показанием для обследования только в одном случае. Эффективность пренатальной инвазивной диагностики составила 1:85;

– с риском рождения ребенка с хромосомным заболеванием по результатам скрининга I триместра – 798 (43,5%) процедур: выявлено 111 хромосомных перестроек у плода, из них синдром Дауна в 61 случае, синдром Эдвардса – в 13, синдром Патау – в 5, анеуплоидии по половым хромосомам – 21 случай, структурные несбалансированные перестройки установлены в 11 случаях. Эффективность пренатальной инвазивной диагностики составила 1:7,2;

– с ВПР у плода – 234 (12,8%) процедуры: выявлено 28 хромосомных перестроек, из них одиннадцать случаев трисомии 21, шесть – трисомии 18, по одному трисомии 13 и трисомии 2, в 4 случаях выявлена триплоидия и в 5-ти – структурные несбалансированные перестройки. Эффективность пренатальной диагностики составила 1:8,4;

– с ультразвуковыми маркерами II триместра – 124 (6,7%) процедуры: выявлен 1 случай синдрома Дауна (по программе скрининга первого триместра женщина не обследована). Эффективность пренатальной диагностики составила 1:124;

– с носительством хромосомных перестроек у супругов проведено 13 (0,7%) процедур: выявлено 3 случая структурных несбалансированных перестроек. Эффективность пренатальной диагностики составила 1:4,3;

– с прочими показаниями проведено 67 (3,7%) процедур: хромосомные перестройки у плода не диагностированы.

При проведении статистической обработки данных нами установлено, что частота выявления хромосомных заболеваний при показании «скрининг» была достоверно выше, чем при показаниях «возраст» ( $t=9,94$ ,  $p<0,05$ ) и «косвенные УЗ признаки» ( $t=7,91$ ,  $p<0,05$ ). При анализе и сравнении показаний «возраст» и «косвенные УЗ признаки» статистически значимых различий не установлено ( $p>0,05$ ) (таблица 3).

#### **Заключение.**

– за период 2012–2016 гг. частота проведенных инвазивных диагностических процедур беременным Гродненской области при увеличении числа закончивших беременность не увеличилась;

– увеличилось абсолютное число выявленных хромосомных перестроек у плода, но различия частот выявления статистически незначимы;

– проведение пренатальной инвазивной диагностики в связи с возрастом беременной старше 35 лет или косвенными ультразвуковыми маркерами хромосомной патологии (в случае выявления одного маркера) как единственным показанием для не является обоснованным;

– возможно уменьшение числа проводимых инвазивных диагностических процедур за счет снижения количества вмешательств с низкой диагностической значимостью.

Таблица 3 – Частота выявления хромосомных болезней у плода

Показания	Проведено инвазивных диагностических процедур	анеуплоидии					структурные несбалансированные перестройки		Полипloidии	Всего ХБ (n)/ %
		Трисомия 13	Трисомия 18	Трисомия 21	половые	прочие	De novo	унаследованные		
Возраст женщины => 35 лет	597			3	3			1		7/ 1,5±0,49
Риск рождения ребенка с хромосомным заболеванием => 1:360 (по данным скрининга 1 триместра)	798	5	13	61	21			9	2	111/ 15,0±1,26
Риск рождения ребенка с хромосомным заболеванием (по косвенным УЗ маркерам)	124			1						1/ 1,6±1,13
Повышенный риск рождения ребенка с хромосомным заболеванием (по ВПР)	234	1	6	11		1		4	1	4 28
Носительство сбалансированной транслокации	13								3	3
В анамнезе ребенок с хромосомным заболеванием	30									0
Пренатальная диагностика наследственного моногенного заболевания	25									0
Желание женщины	12									0

#### Литература

1. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова. – 2-е изд. – М. МЕД-пресс-информ, – 2007. 415 с.
2. Инструкция по применению «Метод инвазивной пренатальной диагностики хромосомной патологии плода», утвержденная МЗ РБ 06 июня 2014., регистрационный № 153–1113, к.м.н. Прибушена О.В., к.б.н. Головатая Е.И., РНПЦ «Мать и дитя».
3. Современные алгоритмы и новые возможности пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний. Методические рекомендации. Санкт-Петербург, ИД, Н-Л, 2013. – 62 с.

### THE ROLE OF INVASIVE PRENATAL DIAGNOSIS IN THE MEDICAL PREVENTION OF CHROMOSOMAL DISEASES

Motsiuk I.N.<sup>1</sup>, Sergey E.Ф.<sup>1</sup>, Golovataya E.I.<sup>2</sup>, Pribushenya O.V.<sup>2</sup>, Razina S.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Perinatal medical centre  
Grodno, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»  
Minsk, Republic of Belarus

**Summary.** Data on invasive prenatal diagnostic procedures performed by pregnant women in Grodno region for the period 2012–2016 are presented. Results of cytogenetic studies and genetic counseling tactics are discussed.

**Key words:** invasive prenatal diagnosis, chromosome rearrangement.

Поступила 15.06.2017

### КИСТОЗНО-АДЕНОМАТОЗНЫЙ ПОРОК РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ У ПЛОДОВ: АНАЛИЗ 65 СЛУЧАЕВ

Новикова И.В., Венчикова Н.А., Соловьева И.В., Ковалев С.И.,  
Тарлецкая О.А., Мараховская Э.И.

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

**Резюме.** Проведено патоморфологическое исследование 65 плодов, абортированных во II триместре беременности в 1999–2016 гг. после ультразвуковой диагностики кистозно-аденоматозного порока развития легких (КАПРЛ). В 76,9% (50/65) случаев был подтвержден ультразвуковой диагноз «КАПРЛ»: тип II (25/50) и тип III (25/50). КАПРЛ одинаково часто встречался среди плодов мужского и женского пола (25♂:24♀, в одном случае пол не был определен). В 86,0% (43/50) случаев КАПРЛ был изолированной аномалией, в 14,0%(7/50) – отмечались сопутствующие экстрапульмональные аномалии. В 23,1% (15/65) случаев при аутопсии выявлены другие пороки легких: различные варианты легочного секвестра – экстралобарный (7 случаев), интралобарный (3), переходный (2), множественный (1), бронхо-пульмонально-переднекишечный порок (1) и атрезия главного бронха (1).

**Ключевые слова:** кистозно-аденоматозный порок развития легких, секвестрация легких, пренатальная ультразвуковая диагностика, морфологические проявления.

**Введение.** Внедрение в практику здравоохранения популяционного скрининга беременных и улучшение разрешающей способности ультразвуковых аппаратов привело к более частому выявлению различной врожденной патологии легких, спектр которой составляют такие пороки развития (ПР), как кистозно-аденоматозный порок развития легких (КАПРЛ), легочный секвестр (ЛС), бронхогенная киста и другие.

КАПРЛ – это аномалия, характеризующаяся разрастанием терминальных бронхиол и формированием кист разного размера, не затрагивающих альвеолы. Пренатальная ультразвуковая диагностика КАПРЛ основывается на выявлении гиперэхогенного легкого (чаще части легкого), в структуре которого в большинстве случаев определяются анэхогенные включения разного диаметра. По данным I. Vratu и соавт. [1] от 15 до 25% случаев составляют, так называемые «гибридные» или смешанные виды патологии, что создает проблемы в дифференциальной ультразвуковой диагностике.

**Цель исследования:** изучить у плодов, абортированных с ультразвуковыми признаками КАПРЛ, морфологический спектр патологии легких и сопутствующие, экстрапульмональные ПР.

**Материалы и методы исследования.** Объектом для изучения послужили 65 плодов с признаками КАПРЛ при УЗИ во II триместре беременности, абортированных в течение 1999–2016 гг в рамках популяционного ультразвукового скрининга. Исследование осуществлялось на сканерах Siemens (Sonoline Versa Plus) и Voluson 730 Expert с использованием трансабдоминального (4МГц) и трансвагинального (6,6 и 7МГц) датчиков. После прерывания беременности плоды II триместра вскрывались по обычной методике, описанной Г.И. Шором с использованием полной эвисцерации. Для гистологического исследования образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили через ряд спиртов восходящей крепости, хлороформ и заливали в парафин по стандартной методике [2]. Из парафиновых блоков изготавливали серийные сагиттальные срезы толщиной 7–10 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

**Результаты исследования и обсуждение.** Во всех 65 случаях при УЗИ отмечался сдвиг органов средостения и гипоплазия противоположного легкого. В 58,5% (38/65) случаев была левосторонняя локализация патологии легких, в 38,5% (25/65) – правосторонняя, в 2 случаях было двустороннее поражение. У 35 плодов отмечалась гиперэхогенность части или целого легкого (КАПРЛ, тип III по классификации J. Stocker и соавт. [3]), в 30 случаях в измененной ткани визуализировались гипозоногенные включения (КАПРЛ, тип II по классификации J. Stocker и соавт. [3]). Как следует из таблицы 1, при патологоанатомическом исследовании в целом ультразвуковой диагноз «КАПРЛ» был подтвержден в 76,9% (50/65) случаев, в 15 случаях были выявлены другие ПР легких: различные варианты ЛС (n=14) [4]: экстралобарный (7 случаев), интралобарный (3), переходный (2), множественный (1) и однократно бронхо-пульмонально-переднекишечный порок [5] и атрезия главного бронха [6].

Таблица 1 – Ультрасоно-морфологические корреляции у плодов с признаками КАПРЛ

Патологоанатомический диагноз	Признаки КАПРЛ при УЗИ				Всего плодов
	Тип III		Тип II		
	Количество плодов с изолированным ПР / в составе МПР	Всего (%)	Количество плодов с изолированным ПР / в составе МПР	Всего (%)	
	26/9	35	27/3	30	65
КАПРЛ, тип III	21/4	25 (71,4%)			25
КАПРЛ, тип II			22/3	25 (83,3%)	25
ЛС	3/5	8			8
ЛС+КАПРЛ, тип II			5/0	5	5
Бронхо-пульмонально-переднекишечный порок	1/0				1
Атрезия главного бронха	1/0	1			1

**Примечания**

КАПРЛ – кистозно-аденоматозный порок развития легких;

ЛС – легочный секвестр;

МПР – множественные пороки развития;

ПР – порок развития;

УЗИ – ультразвуковое исследование

Во всех 50 случаях КАПРЛ при аутопсии отмечался сдвиг средостения за счет гиперплазии пораженного легкого. При КАПРЛ, тип III ткань патологического участка выглядела уплотненной, лишенной легочного рисунка. При КАПРЛ, тип II определялись многочисленные, видимые глазом кисты различного калибра. Подходящие к очагу дополнительные питающие сосуды не выявлялись.

При КАПРЛ III типа чаще была левосторонняя локализация аномалии (R7:L16:). В двух случаях поражение было двусторонним. В 11 из 16 левосторонних случаев КАПРЛ затрагивал нижнюю долю, в 4 – верхнюю, в 1 – обе доли. В 6 из 7 правосторонних случаев КАПРЛ было поражение нижней доли, в 1 – локализация не была указана. В 2 случаях было поражение обоих легких.

В группе плодов с КАПРЛ, тип II случаи с право- и левосторонней локализацией встречались одинаково часто (R13:L12) с преимущественным поражением нижней доли: верхняя доля – 3 случая,

средняя – 1, нижняя – 19, все три доли – 1. При правосторонней локализации в 10 из 13 случаев очаг находился в нижней доле и однократно – в верхней и средней. В одном случае доля не была указана. Такая же тенденция наблюдалась при левосторонней локализации: верхняя доля – 3 случая, нижняя – 9.

В группе плодов с гиперэхогенностью легкого (n=35) ультразвуковой диагноз «КАПРЛ, тип III», был подтвержден в 71,4% (25/35) случаев, в 10 – были выявлены признаки, характерные для другой патологии легких: ЛС (8 случаев), бронхо-пульмонально-переднекишечного порока (1) и атрезии главного бронха (1). У 4 плодов этой группы были отмечены сопутствующие аномалии: правосторонняя расщелина верхней губы (1 случай), дивертикул Меккеля (2), аплазия заслонки клапана аорты (1), аплазия заслонок клапана легочного ствола, аневризма легочного ствола, правосторонняя дуга аорты, перимембранозный ДМЖП (1), spina bifida пояснично-крестцового отдела (1).

В группе с визуализацией при УЗИ кистозных включений (n= 30), наличие КАПРЛ II типа было подтверждено у 25 (83,3%) плодов, у 5 – верифицированы «гибридные» варианты ЛС: сочетание ЛС с КАПРЛ, тип II. У 3 плодов были сопутствующие экстрапульмональные аномалии: дивертикул Меккеля (1 случай), диафрагмальная грыжа (2 случая, в одном – с сопутствующей тазовой дистопией левой почки), поликистоз печени (1 случай). У 3 плодов при аутопсии наблюдались также признаки водянки: гидроторакс, гидроперикард и асцит.

Полученные нами результаты о сходстве ультразвуковой картины и сложности ультразвуковой диагностики в случаях гибридных аномалий легких, в которых корректная нозологическая диагностика оказалась возможной только после гистологического исследования материала, согласуются с данными литературы. Как и в нашей выборке, проведенный венгерскими исследователями [7] ретроспективный анализ 16 случаев, в которых пре- или постнатально были установлены ПР легких показал, что из 11 случаев, где при УЗИ был выставлен диагноз «КАПРЛ» аутопсия подтвердила пренатальный диагноз лишь в 6, в то время как в 5 других были установлены энтерогенная киста, атрезия гортани, неклассифицированная опухоль, гипоплазия легкого и экстралобарная секвестрация.

#### **Выводы**

1. С помощью ультразвукового скрининга беременных во II триместре у плода выявляются два варианта этой патологии: КАПРЛ, тип II – 50,0% (25/50) случаев и КАПРЛ, тип III – 50,0% (25/50) случаев.

2. КАПРЛ одинаково часто встречался среди плодов мужского и женского пола (25♂:24♀, в одном случае пол не был определен).

3. В 56,0% (28/50) случаев КАПРЛ была левосторонняя локализация, в 40,0% (20/50) – правосторонняя, в 2 случаях – было двустороннее поражение. При одностороннем поражении чаще всего – 75,0% (36/48) случаев – очаг локализовался в нижней доле, в 14,6% (7/48) случаев – в верхней доле, в 2 случаях – во всех долях одного легкого, в 1 – в средней доле, еще в 2 – расположение участка поражения не было указано.

4. В 86,0% (43/50) случаев КАПРЛ был изолированной аномалией, в 14,0% (7/50) – отмечались сопутствующие экстрапульмональные ПР: spina bifida пояснично-крестцового отдела (1 случай); правосторонняя расщелина верхней губы (1); пороки сердца (4): ДМЖП (1), аплазия заслонки клапана аорты (1) и аплазия заслонок клапана легочного ствола в сочетании с его аневризмой, правосторонней дугой аорты и перимембранозным ДМЖП (1); поликистоз печени (1) и дивертикул Меккеля (3).

5. В 23,1% (15/65) случаев с ультразвуковыми признаками КАПРЛ при аутопсии выявлены другие пороки легких: различные варианты легочного секвестра – экстралобарный (7 случаев), интралобарный (3), переходный (2), множественный (1), бронхо-пульмонально-переднекишечный порок (1) и атрезия главного бронха (1).

#### **Литература**

1. Bratu I., Flageole H., Chen M.F., DiLorenzo M., Yazbeck S., Laberg J.M. The multiple facets of pulmonary sequestration// J. Pediatr. Surg. – 2001. – Vol. 36, № 5. – P. 784–790.
2. Меркулов Г.А. Курс патологистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 422 с.
3. Stocker J.T., Madwell J.E., Drake R.M. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum// Hum. Pathol. – 1977. – Vol. 8. – P. 155–171.
4. Новикова И.В., Венчикова Н.А., Соловьева И.В., Ковалев С.И., Тарлецкая О.А., Томашева В.В., Мараховская Э.И. Секвестрация лёгких: анатомические варианты, сопутствующие аномалии и ассоциация с кистозно-аденоматозным пороком развития II типа// Пренат. Диагн. – 2016. – Т. 15, №3. – С. 219–226.
5. Новикова И.В., Лазаревич А.А., Тарлецкая О.А., Крицкая Т.М. Ассоциация бронхо-пульмонально-переднекишечного порока и бронхогенной кисты у плода, abortированного во II триместре беременности// Пренат. Диагн. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 65–69.
6. Новикова И.В., Соловьева И.В., Прибушена О.В., Лемешевская Т.В., Шепелевич Е.В. Случай атрезии главного бронха у плода дихориальной, диамниотической двойни // Пренат. Диагн. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 257–263.
7. Harmath A., Csaba A., Nauzman E., Hajdú J., Pete B., Papp Z. Congenital lung malformations in the second trimester: prenatal ultrasound diagnosis and pathologic findings// Clin. Ultrasound. – 2007. – Vol. 35, № 5. – P. 250–255.

## CONGENITAL CYSTIC ADENOMATOID MALFORMATION OF THE LUNG: A REPORT OF 65 CASES

**Novikova I.V., Venchikova N.A., Solovyeva I.V., Kovalev S.I.,  
Tarletskaya O.A., Marakhovskaya E.I.**  
*Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** 65 second trimester fetuses with suspected congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) have been examined at anatomic-pathological investigation. The diagnosis of CCAM was confirmed in 76,9 % (50/65) of cases. There were 24 females and 25 males, in one case sex was not determined. Most of cases (43/50) CCAM was a single anomaly, 7 cases were accompanied with extrapulmonary malformations. Thirteen cases suspected as CCAM appeared to be pulmonary sequestration. In one fetus right main stem bronchial atresia was established at postabortion autopsy. Another fetus had bronchopulmonary-foregut malformation.

**Key words:** congenital cystic adenomatoid malformation, pulmonary sequestration, prenatal ultrasound diagnosis, pathologic findings.

*Поступила 22.06.2017*

## НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ МУТАЦИИ ГЕНА RMP22: МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕННОГО ДЕФЕКТА И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДВУХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ НЕЙРОПАТИЙ

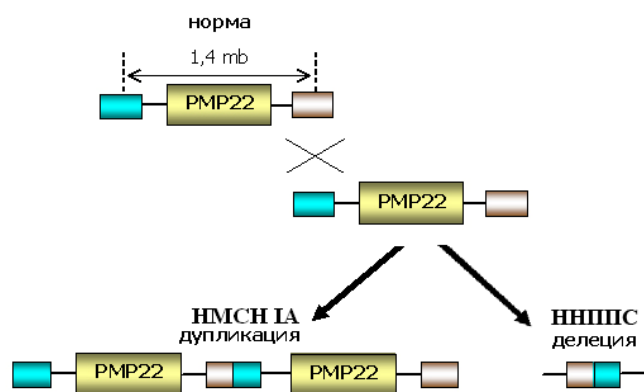
**Осадчук Т.В., Румянцева Н.В., Наумчик И.В.**  
*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Резюме.** Представлена характеристика мутаций (дупликации и делеции) в гене RMP22, приводящих к развитию двух форм демиелинизирующих нейропатий – наследственной моторно-сенсорной нейропатии IA типа (НМСН IA) и наследственной нейропатии с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННППС). Проанализирован фенотипический спектр заболеваний, выделены общие признаки и особенности проявлений, уточнены критерии отбора лиц для диагностики мутаций гена RMP22.

**Ключевые слова:** наследственная моторно-сенсорная нейропатия, наследственная нейропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления, ген RMP22, дупликация, делеция.

**Введение.** Наследственная моторно-сенсорная нейропатия IA (НМСН IA) и наследственная нейропатия с предрасположенностью к параличам от сдавления (ННППС) относятся к генетически гетерогенной группе наследственных заболеваний периферической нервной системы, проявляющихся сходным клиническим симптомокомплексом. В основе патологии лежат дегенеративные изменения миелиновой оболочки двигательных и чувствительных волокон периферических нервов [1]. Ввиду сходства клинических и функциональных проявлений разных типов (подтипов) нейропатий, ключевая роль в установлении диагноза принадлежит молекулярно-генетическим методам, позволяющим идентифицировать генный дефект. Установление генетической основы заболевания является необходимым условием точной оценки прогноза потомства в семье.

Генетической основой НМСН IA и ННППС являются мутации гена RMP22, картированного на хромосоме 17 в сегменте p11.2. Ген RMP22 кодирует синтез структурного белка периферического миелина RMP22 в шванновских клетках периферической нервной системы. Возникновение мутации определяется особенностями строения «критического» участка: ген RMP22 фланкируется высокомолекулярными повторяющимися элементами, между которыми в мейозе может происходить неравный кроссинговер как результат спаривания ложно ориентированных друг против друга теломерного и центромерного повторов [2,3]. В результате образуются две различные аномальные хромосомы: одна из них содержит тандемную дупликацию критической области (наследование гамет с дупликацией приводит к развитию НМСН IA), другая – делецию гена RMP22, обуславливающую развитие ННППС, что представлено на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Механизм неравного кроссингвера с участием гена PMP22, в результате которого образуются две хромосомы: одна с дупликацией, а вторая с делецией гена PMP22**

В 30% случаев дупликация возникает спорадически (*de novo*) в результате реализации механизма неравного кроссингвера, чаще возникает на хромосоме, полученной от отца, чем от матери (соответственно в 89% и 11% случаев) [4].

Таким образом, результатом разнонаправленных нарушений дозы гена PMP22 (делеция или дупликация), являются два различных неврологических заболевания [5]. Особенность механизма формирования генетического дефекта при двух нозологических формах – НМСН IА и ННПРС – позволяет использовать единый подход к их диагностике и установить/исключить данные заболевания в ходе выполнения одного анализа (одновременно).

Целенаправленный отбор пациентов для проведения ДНК-анализа гена PMP22 с учетом клинических и электронейромиографических (ЭНМГ) данных является важной задачей ранней диагностики.

НМСН IА – наиболее частый демиелинизирующий вариант нейропатии, на долю которого приходится более 70% всех случаев НМСН I. В основе болезни лежит генетический дефект периферического миелина. При увеличении экспрессии белка возникает аномалия дифференцировки шванновских клеток и их избыточный рост, что приводит к образованию утолщений миелиновой оболочки периферических нервов в одних местах и участков демиелинизации в других. Симптомы заболевания проявляются в конце первого (75% случаев), реже – в начале второго десятилетия жизни (10% случаев) [1]. Появляется и нарастает мышечная слабость, изменение походки, затруднение при беге или подъеме по лестнице, прогрессирует деформация стоп – формируется полая стопа с молоткообразной деформацией пальцев [6]. Икроножные мышцы вовлекаются на более поздней стадии, отмечаются болезненные спазмы мышц голени, выраженная разница в объеме голени и бедер за счет гипотрофии мышц голени, у части больных наблюдается псевдогипертрофия мышц. Атрофия мышц предплечий и кистей обычно менее выражена, чем атрофия мышц нижних конечностей, но у части пациентов формируется деформация кистей по типу «когтистой лапы» [6]. Изменение сухожильно-периостальных рефлексов (СПР) – обязательный компонент фенотипического спектра НМСН IА с первоначальными нарушениями в дистальных отделах нижних конечностей: ахилловы рефлексы обычно резко снижены или отсутствуют, тогда как более проксимальные (коленные) могут сохраняться длительное время [6,7].

На ЭНМГ пациентов регистрируется симметричное равномерное снижение скорости проведения импульса (СПИ < 38 м/с) по нервам нижних конечностей, в первую очередь по срединному нерву, который имеет важное диагностическое значение: чем раньше проявляются признаки заболевания, тем ниже значение СПИ [7,8].

ННПРС характеризуется развитием рецидивирующих демиелинизирующих мононейропатий, обусловленных повышенной чувствительностью периферических нервов к сдавлению, с расстройством чувствительности в соответствующих зонах. На ранней стадии развития нейропатии парезы/параличи носят преходящий характер с периодом восстановления функции от 2–3 суток до нескольких месяцев [6,7]. По мере прогрессирования болезни могут развиваться симметричные или асимметричные амиотрофии в дистальных отделах конечностей, мышечная слабость, «свисающая» стопа, нарушение походки, снижение СПР, сенсорные расстройства, что сближает клиническую картину ННПРС с симптоматикой с НМСН IА и других нейропатий [6].

Особенностью данных ЭНМГ при ННПРС является локальный (сегментарный) характер изменений отдельных периферических нервов, подвергшихся сдавлению, и возможность регрессии

патологических проявлений на ранней стадии болезни. Позднее в патологический процесс вовлекаются другие периферические нервы и восстановительные процессы носят неполный характер. На стадии развернутой клинической картины изменения включают поражение как моторных, так и сенсорных волокон с процессами денервации и реиннервации – то есть имеют место нарушения, сходные с другими формами демиелинизирующих нейропатий [7,8].

Дифференциальная диагностика различных нозологических форм проводится с помощью молекулярно-генетических методов исследования.

**Цель исследования:** представить молекулярно-генетические и фенотипические данные пациентов с мутациями гена RMP22 при НМСН IA и ННППС, уточнить критерии отбора пациентов для проведения ДНК-анализа гена RMP22 с целью оптимизации ранней диагностики и профилактики.

**Материалы и методы исследования.** Объект исследования – пациенты с клинической картиной НМСН IA и ННППС с установленной дупликацией/делецией гена RMP22. Методы исследования: клинический с оценкой неврологического статуса, инструментальный (ЭНМГ), генеалогический анализ. Молекулярно-генетические исследования (ПЦР, фрагментный анализ) проведены с использованием геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пациентов, обратившихся на МГК. ДНК-анализ проводился с помощью мультиплексной ПЦР, использовались внутрилокусные микросателлитные маркеры хромосомы 17, сцепленные с геном RMP22. При выявлении мутации у пациента ДНК-анализ проводился другим доступным членам семьи, имевшим клинические признаки полинейропатии, но ранее не обследованным.

**Результаты исследования и обсуждение.** НМСН IA. Мажорной мутацией, определяющей развитие НМСН IA, является дупликация гена RMP22. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с 50% риском передачи мутации потомству. Дупликация обнаружена в 42 семьях у 77 пациентов (42 пробанда и 35 родственников). Среди носителей дупликации гена RMP22 33 мужчины и 44 женщины. Возраст лиц на момент выявления мутации варьировал от 2 до 60 лет, дебют заболевания – 1–2 декады жизни с высокой долей лиц с началом заболевания в течение первого десятилетия, отмечена выраженная внутри- и межсемейная вариабельность дебюта нейропатии.

Клинический симптомокомплекс характеризуется достаточным сходством основных симптомов в соответствующей возрастной группе и включает прогрессирующую мышечную слабость в нижних конечностях с формированием дистального нижнего парапареза, изменение походки, гипотрофию мышц голени, деформацию стоп (стопа Фридрейха, «полая стопа»), последовательное снижение/выпадение СПР (первично выпадает ахиллов рефлекс), избирательное нарушение чувствительности в конечностях по дистальному типу, присоединение симптомов поражения двигательных и чувствительных нервов верхних конечностей в той же последовательности.

Анализ данных ЭНМГ показывает, что характер изменений и степень их выраженности коррелируют с периодом заболевания – в ранней стадии у пациентов отмечались процессы демиелинизации, отражающиеся в равномерном симметричном снижении СПИ по исследуемым нервам <38м/сек (11,5 – 28 м/сек), в развернутой стадии регистрировались сочетанные демиелинизирующие и денервационные изменения, а также процессы реиннервации.

Анализ проявлений НМСН IA позволяет выделить следующие диагностически значимые признаки данной нейропатии:

- дебют на первой декаде жизни/ второй декаде жизни;
- симметричная мышечная слабость преимущественно дистальных отделов нижних конечностей;
- прогрессирующее течение нейропатии с развитием моторно-сенсорных нарушений;
- ЭНМГ: симметричное поражение нервов, гомогенное снижение СПИ по моторным и сенсорным волокнам нервов;
- аутосомно-доминантный тип наследования.

ННППС. По результатам ДНК-анализа ННППС установлена у 9 пациентов в 5 семьях и исключена у 3 обследованных. Среди носителей делеции гена RMP22 5 мужчин и 4 женщины. Возраст лиц на момент выявления мутации варьировал от 4 до 54 лет, начало манифестации заболевания – 1–4 декада жизни с выраженной вариабельностью дебюта.

Исследуемая группа включает 5 пробандов и 4 родственников. Все пробанды имели клинические проявления периферической нейропатии, заболевание дебютировало на 1–2 декаде жизни парезами/параличами периферических нервов с последующим полным или частичным восстановлением функций в начальном периоде развития заболевания. В дальнейшем развивался стойкий спастический парапарез, наблюдались нарушения походки, частые падения, тремор, сенсорные расстройства. У взрослых пробандов на момент проведения ДНК-диагностики отмечались преходящие парезы/параличи отдельных периферических нервов, неустойчивость, болезненность в голеностопных суставах, нарушения чувствительности, изменения на ЭНМГ. Клинический статус



4 родственников пробандов, также являющихся носителями делеции гена RMP22 неоднозначен: трое родителей стали отмечать мышечную слабость, усиливающуюся после физической нагрузки только на 3 и 4 декаде жизни (не наблюдаются неврологами); один из сибсов относится к младшей возрастной группе, на момент обследования не имел клинических симптомов и требует наблюдения в динамике.

ЭНМГ-данные: у пациентов были отмечены разные варианты патологии периферических нервов конечностей. В частности, при продолжительности заболевания более 10 лет отмечалась развернутая картина двустороннего демиелинизирующего поражения моторных и сенсорных нервов как нижних, так и верхних конечностей. У взрослых пробандов с дебютом нейропатии на 3-й декаде жизни патологический процесс носил локальный характер с клинической симптоматикой, соответствующей пораженному нерву.

Анализ проявлений ННППС позволяет выделить следующие диагностически значимые признаки данной нейропатии:

- повторные эпизоды парезов/параличей отдельных периферических нервов конечностей вследствие незначительных травм и сдавления нервов, сопровождающиеся расстройствами чувствительности в соответствующих зонах;
- переходящий характер парезов/параличей с полным либо частичным восстановлением функции на ранних стадиях заболевания;
- прогрессирующее течение нейропатии с развитием моторно-сенсорных нарушений;
- ЭНМГ: локальное снижение СПИ по отдельным моторным и сенсорным нервам, наиболее выраженное в местах компрессии пораженных нервных стволов, сегментарный характер де-/ремиелинизации;
- аутосомно-доминантный тип наследования.

В обследованных группах с НМСН IA и ННППС наблюдается выраженный клинический полиморфизм: наряду с наличием пациентов с развернутым симптомокомплексом нейропатии, присутствуют лица с минимальными проявлениями.

В отношении природы возникновения мутации у пробандов исследуемые группы пациентов представлены семейными наблюдениями (один из родителей также болен), спорадическими случаями (генотипы родителей нормальные), и не уточненными ситуациями (один или оба родителя недоступны для ДНК-анализа). Установлено, что унаследованные формы дупликации и делеции гена RMP22 (соответственно 54,8% и 60%) преобладают над случаями нейропатии, обусловленными спорадическими мутациями.

Большинство семейных наблюдений НМСН IA и ННППС представлены наличием заболевания у 2 членов семьи (вариант «пробанд-родитель») либо 3 родственников (варианты «пробанд-сибс-родитель» или «родитель-2 потомков»), в то же время, генетическое тестирование позволило выявить семьи с 4 пораженными родственниками («пробанд – ребенок пробанда – сибс пробанда – родитель пробанда»). Таким образом, прослеживалось характерное для аутосомно-доминантного типа наследования заболевания в двух и трех поколениях.

МГК. Семьям с НМСН IA/ННППС с установленным генетическим дефектом проведено медико-генетическое консультирование. Генетический прогноз определяется исходя из аутосомно-доминантного типа наследования: носители мутации имеют 50% риск рождения пораженного потомства независимо от пола ребенка, при исключении генетического дефекта – риск популяционный.

В семьях с установленной мутацией в профилактических целях может быть проведена ДНК-диагностика у плода.

**Заключение.** Проведение молекулярно-генетической диагностики дает возможность идентифицировать или исключить генетический дефект; особенности механизма образования мутации при НМСН IA и ННППС позволяют проводить ДНК-анализ данных заболеваний одновременно.

Отбор лиц с НМСН для ДНК-диагностики проводится с учетом диагностически значимых клинических и электрофизиологических критериев.

Установление генетического варианта заболевания является важным этапом МГК пациентов/семей, поскольку позволяет определить генетический статус и оценить риск рождения больного потомства у каждого члена семьи, провести пренатальную ДНК-диагностику заболевания у плода.

#### **Литература**

1. Левин, О.С. Наследственные полиневропатии / О.С. Левин // Полиневропатии / О.С. Левин. – М., 2006. – Гл. 10. – С. 357–391.
2. Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication appears to arise from recombination at repeat sequences flanking the 1.5 Mb monomer unit / L. Pentao [et al.] // Nat. Genet. – 1992. – Vol. 2, № 4. – P. 292–300.

3. The gene for the peripheral myelin protein PMP-22 is a candidate for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A / P.I. Patel [et al.] // Nat. Genet. – 1992. – Vol. 1, № 3. – P. 159–165.
4. Origin of the de novo duplication in Charcot-Marie-Tooth disease type IA: unequal nonsister chromatid exchange during spermatogenesis / F. Palau [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 1993. – Vol. 2, № 12. – P. 2031–2035.
5. Иллариошкин, С.Н. ДНК-диагностика наследственных моногенных болезней нервной системы / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова // ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии / С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская, Е.Д. Маркова. – М., 2002. – Гл. 3. – С. 158–317.
6. Аверочкин, А.И. Заболевания периферической нервной системы / А.И. Аверочкин, Ю.В. Мозолевский, Д.Р. Штульман // Болезни нервной системы / под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. – М., 2001. – Гл. 6. – С. 500–506.
7. van Passen B. W. [et al.] PMP22 related neuropathies: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and Hereditary Neuropathy with liability to Pressure Palsies // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2014. – 9:38 – P. 1–15.
8. Charcot-Marie-Tooth disease 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases / N. Birouk [et al.] // Brain. – 1997. – Vol. 120, № 5. – P. 813–823.

## THE MOST FREQUENT MUTATIONS OF PMP22 GENE: MECHANISM OF GENE DEFECT FORMATION AND PHENOTYPIC MANIFESTATIONS OF TWO HEREDITARY NEUROPATHIES

**Asadchuk T., Rumyantseva N., Naumchik I.**

*National Center of Research and Applied Medicine “Mother and Child”  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** There have been presented characteristics of PMP22 gene mutations (duplication and deletion) leading to the development of two forms of demyelinating neuropathies – hereditary motor and sensory neuropathy type IA (HMSN IA) and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP). The phenotypic spectrum of the diseases has been analyzed, general features and features of manifestations have been singled out, the criteria for patients selection for diagnosing of PMP22 gene mutations have been specified.

**Key words:** hereditary motor and sensory neuropathy, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies, PMP22 gene, duplication, deletion.

*Поступила 31.08.2017*

## РЕДКИЕ ФОРМЫ СИНДРОМА ДАУНА: ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

**Румянцева Н.В., Хурс О.М., Головатая Е.И., Зобикова О.Л., Подлещук Л.В., Зубко Ю.А., Ярошевич Е.Ю., Попкова В.Н., Егорова Т.М., Громько О.А., Наумчик И.В.**

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

**Резюме.** Проанализированы цитогенетические данные и установлен спектр редких вариантов трисомии 21 у пациентов и плодов (37 случаев). При всех 25 вариантах перестроек в кариотипе присутствовали 3 копии «критического региона» 21q22.1. Клинические проявления у пациентов соответствовали фенотипу синдрома Дауна. Представлены особенности медико-генетического консультирования по прогнозу потомства в семьях группы риска.

**Ключевые слова:** синдром Дауна, трисомия 21, «критический регион» 21q22.1, редкие цитогенетические варианты, медико-генетическое консультирование.

**Введение.** На пренатальном уровне развития человека хромосомная патология характеризуется высокой частотой и широким спектром хромосомных aberrаций, причем ряд аномалий описаны только у эмбриона (плода). Большинство форм дисбаланса приводит к репродуктивным потерям (выкидышам, мертворождению). Трисомия 21 (T21) или синдром Дауна (СД) является самым частым хромосомным синдромом, совместимым с живорождением. Частота заболевания составляет 1:700–800 новорожденных [1,2]. Этиология и клинические проявления СД хорошо известны [1,2,3]. Характерный фенотип определяется наличием в кариотипе 3 копий «критического региона» (определяемого в зарубежной литературе как «Down Syndrome critical region», DSCR), локализованного в сегменте q22.1 хромосомы 21 [3]. Основные цитогенетические формы СД: дополнительная хромосома 21 в кариотипе, которая приводит к возникновению полной регулярной T21 (94–95%), значительно реже регистрируются транслокационная форма трисомии вследствие спорадических и унаследованных робертсоновских транслокаций (3–4%) и мозаицизм (2%) [1,2]. Все формы T21 манифестируют

общими фенотипическими признаками – умственной отсталостью, характерным комплексом черепно-лицевых дисморфий, врожденными аномалиями развития, преимущественно пороками сердца [2,4].

Профилактика рождения потомства с хромосомным дисбалансом обеспечивается проведением комплексной пренатальной диагностики (комбинированный скрининг беременных 1 триместра, инвазивные процедуры, анализ кариотипа плода) и медико-генетического консультирования (МГК) [1,5].

Прогноз потомства супругов, имеющих ребенка (плод) с Т21, определяется цитогенетическим вариантом хромосомного дисбаланса, механизмом возникновения перестройки (спорадическая или унаследованная), возрастом матери и оценивается на основе эмпирического риска [1,3].

Вопросы, связанные с редкими цитогенетическими вариантами Т21 у ребенка/плода, риск рождения потомства с хромосомной патологией в этих семьях в отечественной литературе освещен недостаточно полно. Изучение редких форм СД важно для уточнения фенотипического спектра хромосомного дисбаланса, прогноза потомства, планирования объема пренатальной диагностики в семьях группы риска.

**Цель исследования:** установить спектр редких цитогенетических вариантов Т21 у пациентов и плодов, проанализировать фенотипические проявления при комбинированном хромосомном дисбалансе для повышения эффективности МГК и профилактики хромосомной патологии у потомства.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения фенотипического анализа использованы архивные данные результатов пре- и постнатальных цитогенетических исследований, выполненных в РНПЦ «Мать и дитя» в 1990–2015 годах, и данные медико-генетической документации пациентов с СД. Во всех случаях анализ кариотипов пациентов (живорожденные, плоды) и их родителей выполнен на дифференциально окрашенных хромосомах (GTG-banding). Семьи обследованы с использованием клинико-генеалогического метода, проведено МГК.

#### **Результаты исследования и обсуждение.**

В исследуемой выборке выявлено 25 редких цитогенетических вариантов Т21 у 37 пробандов.

**I группа. Постнатальная диагностика синдрома Дауна.** При анализе кариотипов детей, имеющих фенотипические признаки СД, в большинстве случаев были выявлены основные цитогенетические варианты Т21: полная, транслокационная и мозаичная формы. У 23 пробандов были установлены редкие аномалии хромосомы 21 и комплексные перестройки. Формулы кариотипов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Редкие цитогенетические варианты трисомии 21

№	Кариотип	Количество
	<b>А. Двойные анеуплоидии</b>	
1	48,XXX,+21	1
2	48,XXY,+21	1
3	48,XX,+21,+mar	1
	<b>Б. Мозаичные формы анеуплоидий</b>	
4	mos 48,XY,+21,+21/47,XY,+21	1
5	mos 48,XY,+21,+mar/46,XY	1
	<b>В. Структурные перестройки</b>	
6	46,XX,inv dup(21)(q22q11.2)	1
7	46,XX,psu idic(21)(q22.3),+21	1
8	46,XX,der(3)t(3;21)(p26;q22.1)pat	1
9	46,XY,der(9),t(9;21)(p24.3;q11.2)	1
10	47,XX,t(11;21)(q21;q22)mat,+21	1
	<b>Г. Комплексные перестройки</b>	
11	47,XX,t(9;14)(q13;q22),+21	1
12	47,XY,t(12;22)(p11.2;q13)pat,+21	1
13	47,XX,inv(7)(p12q21.1)mat,+21	1
14	47,XXY,der(14;21)(q10;q10)mat,+21	1
	<b>Д. Сочетание Т21 с вариантами полиморфизма хромосом</b>	
15	46,XX,inv(9)(p11q13)pat,der(21;21)(q10;q10)dn,+21	1
16	47,XY,inv(9)(p11q13),+21	8

Выявлены случаи регулярной *двойной анеуплоидии*: в женском кариотипе при полной T21 дополнительная половая хромосома X (случай 1, синдром трисомии X) и дополнительная маркерная хромосома (случай 3). Среди мозаичных форм был описан вариант с двумя аномальными клеточными линиями – тетрасомией и трисомией 21 (случай 4), и кариотип с дополнительной 21 и маркерной хромосомами в одной клеточной линии при наличии клеточного клона с нормальным кариотипом (случай 5). Все пациенты имели фенотип СД.

У двух пациентов мужского пола наблюдались два хромосомных заболевания: синдромы Дауна и Клайнфельтера: случай 2 – при спорадической полной T21, случай 14 – при транслокационной форме в результате наследования деривата Робертсоновской транслокации  $der(14;21)$  от матери. Фенотипические проявления у этих пациентов соответствовали клинической картине СД (гипогенитализм, типичный признак синдрома Клайнфельтера, отмечается при обоих хромосомных болезнях) [1,3].

*Структурные перестройки хромосомы 21* приводят, как правило, к образованию частичной T21, и при вовлечении «критического региона» 21q22.1 у пациентов отмечается фенотип СД. Наши наблюдения структурных аномалий (5 случаев) включали инвертированную дупликацию длинного плеча хромосомы 21 (случай 6, частичная трисомия  $21q11.2 \rightarrow q22$ ); псевдоизодисцентрическую хромосому 21 (случай 7, частичная трисомия  $21q22.3 \rightarrow pter$ ), дериваты от реципрокных транслокаций хромосомы 21q с аутосомами 3 и 9 (случаи 8 и 9). Также выявлен кариотип с полной T21, возникшей как результат сегрегации 3:1 при носительстве родителем реципрокной транслокации  $t(11;21)(q21;q22)mat$  (случай 10).

Проанализированы фенотипические проявления у пациентов со структурными перестройками хромосомы 21. Как и предполагалось, при наличии в кариотипе только частичной T21 наблюдался фенотип СД. Другие клинические признаки, не характерные для СД, можно ожидать при несбалансированных реципрокных транслокациях с участием хромосомы 21 и аутосом, сопровождающихся формированием двойного хромосомного дисбаланса – частичной T21 (включающей «критический регион» q22.1) и частичной моносомией/трисомией по второй аутосоме. К таким вариантам относятся случай 8 ( $der(3),t(3;21)(p26;q22.1)pat$ ) и случай 9 ( $der(9),t(9;21)(p24.3;q11.2)$ ), где дополнительно имеет место частичная моносомия короткого плеча  $3p26 \rightarrow pter$  и  $9p24.3 \rightarrow pter$  соответственно. Деривативная хромосома 3 была унаследована пробандом от отца – носителя сбалансированной реципрокной транслокации, уточнить происхождение дисбаланса у второго пациента не представлялось возможным. У обоих пробандов клинический диагноз СД был установлен при рождении, пороков развития не выявлено.

Известно, что моносомии  $3p26 \rightarrow pter$  и  $9p24.3 \rightarrow pter$  относятся к редким находкам, характеризуются вариабельностью клинических проявлений, включая асимптоматичные случаи [6]. У представленных пациентов признаков дисморфогенеза, связанных с сопутствующими терминальными моносомиями, не обнаружено.

Среди детей с СД были выявлены наблюдения *комплексных перестроек* в кариотипе, которые представлены сочетанием спорадической T21 со сбалансированными структурными аномалиями хромосом, в том числе унаследованными, не влияющими на фенотип пациента, но имеющими важное значение для прогноза потомства родителей. В нашей выборке это пациенты с сочетанием в кариотипе полной T21 и реципрокной транслокации (случай 11 –  $t(9;14)$ , происхождение перестройки не уточнено ввиду отказа родителей от обследования; случай 12 –  $t(12;22)pat$ ), а также полной T21 и перисцентрической инверсии (случай 13 –  $inv(7)(p12q21.1)mat$ ).

**II группа. Пренатальная диагностика синдрома Дауна.** Исследование кариотипов плодов проводилось в связи с высоким риском наличия хромосомной патологии по данным комбинированного пренатального скрининга I триместра, возрастного риска, носительства родителем сбалансированной перестройки. Спектр редких вариантов T21, выявленных у 14 плодов, представлен в таблице 2.

В кариотипах плодов была обнаружена *двойная полная аутосомная анеуплоидия* по акроцентрическим хромосомам 21 и 22: регулярная форма (случай 1), а также мозаицизм со вторым клеточным клоном полной T21 (случай 3). Такой дисбаланс по аутосомам несовместим с живорождением и не был зарегистрирован у пациентов. Кроме того, выявлен кариотип с дополнительными 21 и маркерной хромосомами в одной клеточной линии и полной T21 во второй (случай 4).

Таблица 2 – Редкие цитогенетические варианты трисомии 21 у плодов

№	Кариотип	Количество
	А. Двойные анеуплоидии	
1	48,XX,+21,+22	1
2	48,XY,+21	1
	Б. Мозаичные формы анеуплоидий	
3	mos 48,XX,+21,+22/47,XX,+21	1
4	mos 48,XY,+21,+mar/47,XY,+21	1
	В. Структурные перестройки	
5	46,XY,rec(21)dup(21q)inv(21)(p11.2q22.1)mat	2
	Г. Комплексные перестройки	
6	47,XX,t(10;21)(p10;p10)dn,+21	1
7	47,XY,t(6;9)(q15;q21.2)mat,+21	1
8	47,XY,t(6;13)(p23;q14)pat,+21	1
9	46,XY,inv(3)(p25q13.2),rob(21;21)(q10;q10),+21	1
	Д. Сочетание T21 с вариантами полиморфизма хромосом	
10	47,XY,inv(9)(p11q13),+21	4

Среди *структурных аномалий* была установлена унаследованная рекомбинантная хромосома 21 от перичентрической инверсии inv(21)(p11.2q22.1)mat, при которой наблюдается частичная трисомия 21q22.1→qter (наблюдение 5).

*Комплексные перестройки* у трех пациентов представлены сочетанием полной T21 и сбалансированной реципрокной транслокации: случай 6 – спорадическая t(10;21), случай 7 и 8 – унаследованные t(6;9)mat и t(6;13)pat. Один из пробандов имел сочетание транслокационной формы T21 (rob(21;21),+21) и перичентрической инверсии inv(3)(p25q13.2), где происхождение обеих аномалий не установлено ввиду отказа родителей от обследования (случай 9).

Необходимо отметить цитогенетические варианты сочетания полной/транслокационной формы T21 и инверсии inv(9)(p11q13) (постнатальные наблюдения 15 и 16, пренатальное – 10), которая по современным представлениям относится к хромосомному полиморфизму, клинического значения не имеет и не влияет на прогноз потомства [1].

В большинстве случаев при установлении T21 у плода по решению супругов беременности прерваны по генетическим показаниям.

**Медико-генетическое консультирование.** Всем семьям, имеющим потомство (ребенка/плод) с СД проводилось МГК. При основных формах T21 вероятность репродуктивных потерь и рождения ребенка с СД оценивалась с использованием стандартных принципов [1, 3].

Как видно из выше представленного спектра кариотипов, при наличии у пробанда редкого цитогенетического варианта T21 прогноз потомства должен определяться в каждой семье индивидуально. Необходимо учитывать характеристики каждой хромосомы, участвующей в перестройках (аутосома, гоносома), форму T21 (полная/ частичная, регулярная/ мозаичная) и другой хромосомной аномалии, вид перестройки (сбалансированная/ несбалансированная), механизм возникновения аберрации в кариотипе (спорадическая, унаследованная) и статус кариотипов пробанда/родителей в целом.

Соответственно генетическому риску определяется протокол пренатальной диагностики: стандартный пренатальный скрининг или проведение инвазивных процедур и последующий анализ кариотипа плода.

**Заключение.** СД обусловлен разнообразными перестройками хромосомы 21 с наличием трех копий «критического региона» 21q22.1, наряду с основными формами встречаются редкие цитогенетические варианты T21. Все формы манифестируют общим характерным клиническим симптомокомплексом, дополнительные признаки могут иметь место при несбалансированных реципрокных транслокациях с участием хромосомы 21, сопровождающихся формированием двойного аутосомного дисбаланса.

Прогноз потомства в семьях с редкими формами СД определяется с учетом особенностей цитогенетического статуса каждого конкретного пациента/семьи. При всех вариантах спорадических аберраций риск хромосомной патологии у потомства низкий. Семьи с унаследованными

перестройками имеют высокий риск хромосомного дисбаланса у потомства и нуждаются в проведении анализа кариотипа плода.

#### **Литература**

1. Gardner R.J.M., Sutherland G.R. Chromosome abnormalities and genetic counseling. – Oxford University Press, 2004. – 577 p.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика. – Москва: Геотар-Мед, 2001. – 448 с.
3. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype / Pelleri M.C. [et al.] // Hum Mol Genet. – 2016. – Vol. 25, № 12. – P. 2525–2538.
4. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: КМК, Товарищество научных изданий, 2007. – 503 с.
5. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней (методические рекомендации) / В.С. Баранов [и др.]; под ред. Баранова В.С. и Айламазяна Э.К.. – СПб.: Н-Л, 2009. – 115 с.
6. Unique, Rare Chromosome Disorder Support Group [Electronic resource]. – Mode of access: [http://www.rarechromo.org/html/Disorder Guides. asp](http://www.rarechromo.org/html/Disorder%20Guides.asp). – Date of access: 25.08.2017.

### **DOWN SYNDROME RARE FORMS: CYTOGENETICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS, GENETIC COUNSELING**

**Rumiantseva N.V., Khurs O.M., Golovataya E.I., Zobikova O.L., Padliashchuk L.V., Zubko Y.A., Yaroshevich E.Y., Popkova V.N., Egorova T.M., Gromyko O.A., Naumchik I.V.**  
*Republican Scientific Practical Centre «Mother and Child»,  
Minsk, Republic of Belarus*

**Summary.** Spectrum of trisomy 21 rare cytogenetical variants was detected for patients and fetuses (38 cases). All 26 rare rearrangements displayed 3 copies of «critical region» 21q22.1. Patients showed a distinct Down syndrome phenotype. Genetic counseling of affected families with trisomy 21 rare/complex variants for outcome prognosis and genetic risk calculation was presented.

**Key words:** Down syndrome, trisomy 21, «critical region» 21q22.1, rare cytogenetical variants, genetic counseling.

*Поступила 25.08.2017*

### **ВРОЖДЁННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ПАТОГЕНЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ**

**Сокольник В.П.**

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

**Резюме.** ВПР ДПЛ (врожденные пороки развития дыхательных путей лёгких; английская аббревиатура СРАМ – congenital pulmonary airway malformation) – это редкая аномалия развития лёгкого, которая образуется в результате нарушений в формировании респираторного дерева. Считается, что различные типы СРАМ возникают на разных стадиях морфогенеза лёгкого. Порок может быть летальным либо проявляться синдромом дыхательных расстройств у новорожденных, а дети старшего возраста могут страдать от персистирующей пневмонии или пневмоторакса. Предполагается, что существует определенная связь между наличием некоторых видов этой аномалии развития и таких злокачественных образований в лёгких как рабдомиосаркома, плеврально-легочная бластома, бронхоальвеолярная карцинома и аденокарцинома. В настоящей работе приведены данные о существующих классификациях, патогенезе и молекулярных механизмах данной аномалии развития.

**Ключевые слова:** ВПР ДПЛ, КАПРЛ, КОЛ.

**Введение.** ВПР ДПЛ (врожденные пороки развития дыхательных путей лёгких; английская аббревиатура СРАМ – congenital pulmonary airway malformation) – одно из наиболее часто встречающихся повреждений лёгкого, вызванное аномальным развитием нижнего респираторного тракта. В настоящее время выделяют пять типов СРАМ. Кистозно-аденоматозный порок легких (КАПРЛ; английская аббревиатура ССАМ – congenital cystic adenomatoid malformation) – аномалия, характеризующаяся разрастанием терминальных отделов бронхиол и наличием аденоматозно пролиферирующих кист. Важным признаком заболевания является выраженная гипертрофия бронхиол, особенно в их терминальных отделах, в то время как развитие альвеол подавляется, за

исключением небольших областей, расположенных по периферии. Считается, что именно данный порок был описан в 1949 г. К. Chin и М. Tang [1,2]. Согласно современным представлениям повреждение лёгкого, описанное Chin и Tang, представляет собой один из типов порока СРАМ, а именно тип III. Как следует из определения порока, его формирование, по-видимому, происходит из-за нарушений процессов цитогенеза, имеющих место в конце псевдожелезистой и на протяжении каналикулярной стадий развития. В это время популяция дистальных эпителиальных прогениторных клеток впервые продуцирует клетки-потомки с бронхиолярной, а затем и альвеолярной судьбой [3,4].

Зачастую в литературе определения СРАМ и ССАМ используют как синонимы. Тем не менее, понимание отличий, на наш взгляд, является принципиальным, так как за этими понятиями стоит нарушение определенных морфогенетических и цитогенетических процессов в лёгком.

**Цель работы:** провести анализ современных данных относительно патогенетических механизмов этой группы врожденных пороков развития.

**Результаты и обсуждение.** Ниже мы будем использовать аббревиатуру, принятую в международной научной литературе.

Основываясь на патологических особенностях и месте локализации дефекта относительно трахеобронхиального дерева, в настоящее время выделяют пять типов порока СРАМ (см. таблицу 1) [5].

Таблица 1 – Классификация СРАМ и место локализации дефекта относительно трахеобронхиального дерева

Классификация	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4
Локализация	Трахеально/бронхиальная	Бронхиально/бронхиолярная (proximal acinus)	Бронхиолярная (midacinus)	Бронхиолярно/альвеолярный проток	Альвеолярная (distal acinus, (alveolar saccular regions))
Частота в %	1–3	>65	10–15	8	10–15

С подробным описанием характерных для каждого из пяти типов порока цитологических и морфологических особенностей лёгких можно ознакомиться в обширной отечественной и зарубежной литературе [1,4,5,6], поэтому мы не будем приводить эти данные в настоящей работе. Используется эта классификация в основном по отношению к детям либо новорожденным в патанатомических исследованиях. Следует отметить, что существуют и другие классификации СРАМ, описание которых приведено в замечательной обзорной работе David M. с соавт. [5].

Частота СРАМ колеблется от 1 на 8300 до 1 на 35000 новорожденных.

В настоящее время порок часто диагностируется при рутинном ультразвуковом исследовании в пренатальном периоде. По мнению ряда исследователей [2] в пренатальном периоде с помощью ультразвуковой диагностики целесообразно классифицировать кистозные образования в легком (КОЛ; английская аббревиатура CLL – cystic lung lesions) в зависимости от экзогенной картины с выделением следующих типов:

I тип – кистозные анэхогенные включения в лёгком (макрокисты)

II тип – гиперэхогенные образования в лёгком (микрокисты)

III тип – смешанный тип (кистозные включения с повышением экзогенности стромы)

Другие авторы выделяют два типа порока:

I тип – макрокистическое повреждение, кисты 5 мм и более в диаметре, анэхогенные, заполненные жидкостью

II тип – участок повреждения содержит микрокисты с гомогенным экзогенным содержимым без видимого пространства внутри кист [2,5].

**Неонатальные последствия выявленных пренатально кистозных образований в лёгких.** Исследователи из Франции приводят следующие данные по изучению неонатальных последствий выявленных пренатально гиперэхогенности и/или кистозных повреждений лёгких. Из 89 проанализированных случаев 22 имели сложности с дыханием при рождении. Респираторный дистресс, требующий кислородной или вентиляторной поддержки, наблюдался у 12 новорожденных. Последнее состояние было ассоциировано со следующими пренатальными параметрами: сдвиг средостения, многоводие, асцит, максимальная пренатальная площадь порока и CVR (maximum congenital pulmonary malformation volume ratio) [7].

Исследователями из Англии проанализированы ретроспективно исходы 74 случаев антенатально диагностированных врожденных кистозных повреждений лёгких в течение 10 лет. Показано, что большинство пациентов были асимптоматичными в детском возрасте, в одном случае проведена хирургическая лобэктомия у новорожденного с клиническими симптомами нарушения дыхания, в трёх случаях лобэктомия выполнена у новорожденных без клинических проявлений по просьбе родителей, у двух пациентов имела место пневмония, и хирургическое лечение было проведено в возрасте трёх лет [8].

Российские исследователи приводят данные о перинатальных исходах 9 случаев КАПРЛ, выявленных пренатально. В двух наблюдениях по желанию родителей беременность была прервана, диагноз подтвержден. В ходе динамического наблюдения у 7 плодов были получены следующие данные: в трёх случаях, когда отмечалось повышение эхогенности легочной ткани с анэхогенными кистозными включениями, выявленные изменения сохранялись до родов; в четырёх наблюдениях повышенной эхогенности правого лёгкого или его доли без кистозных включений отмечено постепенное снижение эхогенности и уменьшение размеров правого лёгкого в дальнейшем. Хирургическое лечение в перинатальном периоде проведено у 2 из 7 детей, у остальных – развитие соответствовало норме. По мнению авторов работы, полученные результаты и аналогичные данные других исследователей свидетельствуют о том, что первоначально установленный пренатальный ультразвуковой диагноз является предварительным, почти у половины пациентов при динамическом наблюдении происходит исчезновение признаков заболевания [2].

К настоящему времени получены данные, указывающие на определенную связь между наличием СРАМ и последующим формированием злокачественных образований в лёгких. Наиболее часто указывают на ассоциацию между бронхиолоальвеолярной карциномой (английская аббревиатура ВАС) и СРАМ типа I. Имеются также данные, указывающие на ассоциацию между СРАМ и опухолями мезенхимального происхождения, такими как плеврорегочная бластома (английская аббревиатура РРВ), рабдомиосаркома, муцинозная аденокарцинома [5]. По данным исследователей из Италии, наиболее часто у детей выявляется ассоциации между СРАМ и РРВ, а у взрослых – с аденокарциномой или ВАС [9].

**Генетика, этиология.** СРАМ – это спорадическое заболевание. Генетическая предрасположенность не установлена. Этиология и патогенез изучены недостаточно. Считается, что СРАМ возникает в результате аномалий развития бронхиального дерева, а различные типы порока образуются на разных стадиях морфогенеза лёгкого и могут быть вызваны атрезией бронхов или аномальным их ветвлением. Так, патологическое исследование позволило выявить атрезию лобарных, сегментарных или субсегментарных бронхов в 70% случаев ССАМ [10].

Установлено, что, в отличие от нормально сформированного лёгкого, при ССАМ имеет место увеличение пролиферативного индекса и уменьшение апоптоза в легочной ткани [11]. Предполагается также, что нарушенная регуляция факторов развития и изменения клеточных превращений может играть существенную роль в патогенезе ССАМ. Так, изучение характера экспрессии нейротрофического глиального фактора GDNF (glial cell-derived neurotrophic factor) показало, что это вещество экспрессируется в эпителиальном и эндотелиальном компартментах лёгких у плодов в норме, но отсутствует в лёгких в постнатальном периоде. В постнатально удаленной же ткани ССАМ отмечена сильно выраженная экспрессия GDNF в эпителиальных клетках. При этом процент пролиферирующих эпителиальных клеток был значительно выше, чем в норме. Апоптозные клетки были выявлены в мезенхиме в нормальных лёгких плодов и в ткани ССАМ в постнатальный период, тогда как в постнатальной ткани лёгких в норме они отсутствовали. Авторы работы полагают, что GDNF может играть определенную роль как в развитии лёгких в норме, так и иметь отношение к повышенной пролиферации при ССАМ [12].

Изменения в экспрессии таких генов как TTF1 (thyroid transcription factor 1), Hoxb-5, FGF (fibroblast growth factor) 9, FGF7, FGF10, FABP-7 (fatty acid-binding protein), CC10 (clara cell marker 10), PDGF-B (platelet-derived growth factor B), FGFR2b (FGF receptor-2b), FHIT (fragile histidine triad), Rb (retinoblastoma protein), EGFR (epidermal growth factor receptor), p16INK4, KRAS также обнаружены при определенных типах СРАМ [5].

Как уже было отмечено выше, предполагается, что существует связь между наличием СРАМ и последующим выявлением злокачественных образований в лёгких, что позволяет предположить наличие изменений в общих молекулярных путях при этих аномалиях. Так, имеются данные, указывающие на изменение экспрессии следующих генов при СРАМ и ВАС: FHIT, TTF1, p16INK4, KRAS, Rb и FGF9. Изменения в экспрессии FGF9 выявлены также и при РРВ [5]. Показана ассоциация между СРАМ и муцинозной аденокарциномой, при этом у 8-летнего пациента имелась мутация в гене KRAS [13].



**Заключение.** Проведенный анализ доступной литературы указывает на то, что существуют определенные разночтения в определении СРАМ (ВПР ДПЛ), ССАМ (КАПРЛ) и CLL (КОЛ), что отчасти вызвано использованием различных инструментальных подходов и временных рамок в изучении данной патологии. Существующие литературные данные указывают также на ассоциацию определенных типов СРАМ с онкологическими заболеваниями лёгких у детей и взрослых. Эти сведения позволяют предположить, что в основе патогенеза некоторых типов СРАМ имеет место нарушение пролиферативного потенциала либо цитодифференцировки стволовых/прогениторных клеток. Дальнейшее динамическое наблюдение всех случаев пренатально выявленных СРАМ и использование для изучения этой патологии достижений геномной медицины, возможно, обеспечат в будущем прогресс в понимании механизмов формирования и разработке терапевтической стратегии для данной аномалии развития.

#### Литература

1. Недзведзь М.К. с соавт. Перинатальная патология человека. Минск, «Высшая школа». – 2012. – 575 с.
2. Медведев М.В., Романенкова О.С., Титова Т.И. Другой взгляд на пренатальную диагностику врожденного кистозно-аденоматозного порока развития лёгких // Пренатальная диагностика. – 2016. – Т. 15. – С. 58–63.
3. Laresgoiti U., Nikolić M. Z., Rao Ch. et al. Lung epithelial tip progenitors integrate glucocorticoid- and STAT3-mediated signals to control progeny fate // Development. – 2016. – Vol. 143. – P. 3686–3699.
4. Bolde S., Pudale S., Pandit G. et al. Congenital pulmonary airway malformation: A report of two cases // World J. Clin. Cases. – 2015. – Vol. 3, N 5. – P. 470–473.
5. David M., Lamas-Pinheiro R., Henriques-Coelho T. Prenatal and postnatal management of congenital pulmonary airway malformation // Neonatology. – 2016. – Vol. 110. – P. 101–115.
6. Gilbert-Barness E., Debich-Spicer D. E. // Handbook of Pediatric Autopsy Pathology. Humana Press. Totowa, New Jersey. – 2005. – P. 528.
7. Ruchonnet-Metrailler I., Leroy-Terquem E., Stirnemann J. et al. Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations // Pediatrics. – 2014. – Vol. 133, N 5. – P. 1285–1291 (Abstract PubMed).
8. Ng C., Stanwell J., Burge D.M., Stanton M.P. Conservative management of antenatally diagnosed cystic lung malformations // Arch. Dis. Child. – 2014. – Vol. 99, N 5. – P. 432–437 (Abstract PubMed).
9. Casagrande A., Pederiva F. Association between congenital lung malformations and lung tumors in children and adults: A systematic review // J. Thorac. Oncol. – 2016. – Vol. 11, N.11. – P. 1837–1845 (Abstract PubMed).
10. Riedlinger W.F., Vargas S.O., Jennings R.W. et al. Bronchial atresia is common to extralobar sequestration, intralobar sequestration, congenital cystic adenomatoid malformation, and lobar emphysema // Pediatr. Dev. Pathol. – 2006. – Vol. 9, N5. – P. 361 (Abstract PubMed).
11. Cass D.L., Quinn T.M., Yang E.Y. et al. Increased cell proliferation and decreased apoptosis characterize congenital cystic adenomatoid malformation of the lung // J. Pediatr. Surg. – 1998. – Vol. 33. – P. 1043 (Abstract PubMed).
12. Fromont-Hankard G., Philippe-Chomette P., Delezoide A.L. et al. Glial cell-derived neurotrophic factor expression in normal human lung and congenital cystic adenomatoid malformation // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126, N 4. – P. 432 (Abstract PubMed).
13. Summers R.J., Shehata B.M., Bleacher J.C. et al. Mucinous adenocarcinoma of the lung in association with congenital pulmonary airway malformation // J. Pediatr. Surg. – 2010. – Vol. 45. – P. 2256 – 2259 (Abstract PubMed).

## CONGENITAL PULMONARY AIRWAY MALFORMATION: PATHOGENESIS AND MOLECULAR FEATURES

**Sokolnik V.P.**

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

**Summary.** Congenital pulmonary airway malformation (CPAM) is a rare developmental abnormality of the respiratory tract that results from abnormalities of branching morphogenesis. The different types of CPAM possibly arise at different stages of the bronchial tree development. Malformation may be lethal or asymptomatic at birth. Later the patients may suffer from recurrent infections or pneumothorax. Some types of CPAMs are thought to be associated with the presence of rhabdomyosarcoma, pleuropulmonary blastoma, bronchioalveolar carcinoma and mucinous adenocarcinoma of the lung. This review will focus on classification systems, pathogenesis, and current knowledge about molecular mechanisms underlying CPAM.

**Key words:** CPAM, CCAM, CLL.

*Поступила 23.08.2017*

# 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 языке.

5. Заглавие статьи печатается с выравнивание 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*

6. После заглавия приводится резюме на русском 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).

7. 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 «материалы и методы исследования» обязательно сообщать о соблюдении правил работ с использованием экспериментальных животных (для экспериментальных исследований), а также указать использованные методы статистической обработки данных.

8. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

9. 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.

10. 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.

11. 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]).

12. 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.

13. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

14. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

15. Обязательно предоставление материалов в электронном виде с соблюдением вышеуказанных правил. Файл должен иметь формат MS Microsoft Word 97-2003 (\*.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).

16. 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.

17. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи без искажения основного содержания статьи.

18. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин.

19. 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 10

*В авторской редакции*  
Ответственный редактор И.В. Курлович  
Компьютерная верстка Д.П. Синявский

Подписано в печать 26.12.2017. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 35,93. Уч.-изд. л. 37,25.  
Тираж 115 экз. Заказ 6697.

Выпущено по заказу ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

Издатель и полиграфическое исполнение:  
общество с ограниченной ответственностью «Медисонт».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий  
№ 1/142 от 09.01.2014.  
№ 2/34 от 23.12.2013.  
ул. Тимирязева, 9, 220004, Минск.  
[www.medisont.by](http://www.medisont.by)